

GERIATRIE: CESTOVÁNÍ ČASEM



MUDR. JIŘÍ SLÍVA, PH.D.
ÚSTAVY FARMAKOLOGIE 2. A 3. LF UK, PRAHA

Zásady farmakoterapie u seniorů s přihlédnutím ke konkrétním léčivým látkám shrnují dnes již několikrát přepracovaná tzv. Beersova kritéria (první verze z roku 1997); dalšími obdobnými doporučeními jsou IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool) a MAI (Medication Appropriateness Index).

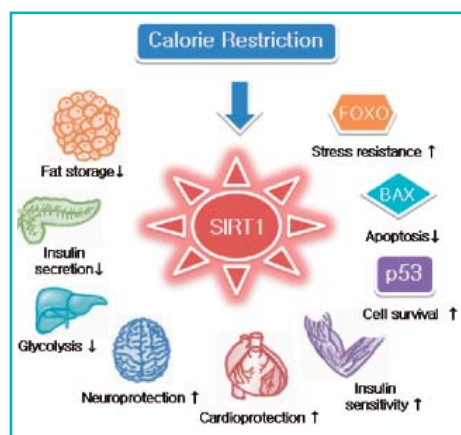
K nedostatkům Beersových kritérií patří především zařazení starších nebo u nás nepoužívaných léčiv, či naopak zařazení léčiv, která mají u seniorů specifické indikace. V roce 2007 byla proto vypracována zcela nová kritéria, označovaná START (umožní zvážit vhodnost daného léčiva u seniorů ve vybraných indikacích) a STOPP (umožní identifikovat léčiva či jejich kombinace u seniorů nevhodné).

Obecným cílem těchto doporučení je optimalizace užívání léčivých látek s ohledem na jejich odlišnou farmakokinetiku a farmakodynamiku, eventuálně na vyšší potenciál lékových interakcí v případě polymedikace. Lze říci, že se snaží o zvýšení bezpečnosti léčby, její snášenlivosti a v konečném důsledku i kvality života nemocných.

Vedle těchto obecně formulovaných zásad farmakoterapie u seniorů jsou však opakovaně otevřena témata dotýkající se ovlivnění rychlosti procesu stárnutí. Tato snaha je snad stará jako lidstvo samo – vzpomeňme např. elixír života (panaceu), který na dvoře Rudolfa II. hledal alchymista Edward Kelley, ale lze se s ním setkat nepochybně i přibližně o století dříve např. v tajemném Voynichově rukopisu. Bohužel však i dnes je stále velmi vzdálená běžnému využití, byť slyšíme o nejrůznějších anti-aging přístupech, především v oboru dermatologie.

Jestliže odhlédneme od faktorů životního prostředí, zcela nepochybně je naše délka života dána genetickou výbavou, respektive schopností opravovat náhodně vzniklé chyby genetického kódu při buněčném dělení. Velká pozornost je proto upírána k tzv. sirtuinům, TOR signální cestě nebo např. k ovlivnění aktivity telomeráz – enzymů, jejichž zvýšená aktivita je mj. zjišťována až u 90 % veškerých nádorů a za jejichž výzkum byla dokonce v roce 2009 udělena Nobelova cena za fyziologii a medicínu.¹

Nejznámějším a nejstudovanějším sirtuinem je sirtuin 1. Jde o protein kódovaný genem SIRT1, který působí jako enzym deacetyluje jiné proteiny důležité v regulaci buněčného cyklu (v savčích buňkách bylo rozpoznáno již sedm variant SIRT s různou funkcí). Obecně je na sirtuiny nahlíženo jako na proteiny umožňující buňce oddálit svůj zánik, apoptózu, či lépe se zotavit, je-li poškozena. Významné jsou též v buněčném růstu, buněčné odpovědi na stres a kancerogenezi.² Tvorba sirtuinu je mimo jiné snižována u buněk s rezistencí k inzulinu, zvýšením jeho tvorby se tato rezistence naopak snižuje.^{3,4} Kontrola aktivity



Obrázek 1. Význam SIRT1 v lidském organismu při omezení dodávky živin či jiném typu buněčného stresu

SIRT1 je pro náš organismus zcela klíčová. Zatímco jeho aktivátory mohou působit jako látky proti stárnutí, jeho inhibitory mohou nalézt své uplatnění v léčbě některých typů nádorového bujení.² Účinky působení sirtuinů shrnuje **obrázek 1**.

Přestože je stárnutí komplexní proces, který není závislý pouze na jednom genu, jsme svědky velké poptávky po induktorech tvorby sirtuinů, po jejich analogiích či obecně po látkách podporujících jejich účinky. De facto jde o obdobu vysoké poptávky po antioxidantech, neboť též dlouhodobá a opakovaná expozice kyslíkovým radikálům je podle některých teorií je vlastní příčinou stárnutí.^{5,6} Pravděpodobně nejznámější látkou, která je s pozitivním vlivem na sirtuiny dávana do souvislosti, je resveratrol. Ten je schopen nepřímo zvyšovat expresi SIRT1,^{7,8} čímž např. v experimentu u myši krměných potravou vysoce bohatou na tuky vedl k prodloužení života.⁹ Nově vyvíjené molekuly jsou však až 1 000krát účinnější a uvažovány jsou především pro léčbu diabetu.²

S ovlivněním aktivity mTOR (mammalian target of rapamycin) se dnes setkáváme již např. u temsirolimu, který je jakožto inhibitor mTOR úspěšně využíván v léčbě karcinomu ledviny. Jde o fylogeneticky velmi stabilní protein s kinázovou aktivitou ovlivňující nejen buněčný růst, proliferaci a motilitu, ale též buněčné přežití u všech eukaryotických buněk. Snižovaná aktivita mTOR tak byla např. pozorována u pomaleji stárnoucích kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*, drosofil či *Caenorhabditis elegans*.^{10–12}

I přes nesporné pokroky v pochopení procesu stárnutí jde pouze o malé krůčky. Prozatím tedy nezbyvá, než stavět na osvědčených základech zdravého životního stylu a standardech současné medicíny.

Literatura

- Skordalakes E. Telomerase structure paves the way for new cancer therapies. *Future Oncol* 2009;5:163–167.
- Kim EJ, Um SJ. SIRT1: roles in aging and cancer. *BMB Rep* 2008;41:751–756.
- Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature* 2005;434:113–118.
- Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab* 2007;6:307–319.
- Camicci GG, Shi Y, Cosentino F, Francia P, Luscher TF. Anti-aging medicine: molecular basis for endothelial cell-targeted strategies – a mini-review. *Gerontology* 2011;57:101–108.
- Brewer GJ. Epigenetic oxidative redox shift (EORS) theory of aging unifies the free radical and insulin signaling theories. *Exp Gerontol* 2010;45:173–179.
- Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, et al. SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem* 2010;285:8340–8351.
- Behr D, Wu J, Cumine S, et al. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des* 2009;74:619–624.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444:337–342.
- Bjedov I, Partridge L. A longer and healthier life with TOR down-regulation: genetics and drugs. *Biochem Soc Trans* 2011;39:460–465.
- McCormick MA, Tsai SY, Kennedy BK. TOR and ageing: a complex pathway for a complex process. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:17–27.
- Kapahi P, Chen D, Rogers AN, et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab* 2010;11:453–465.