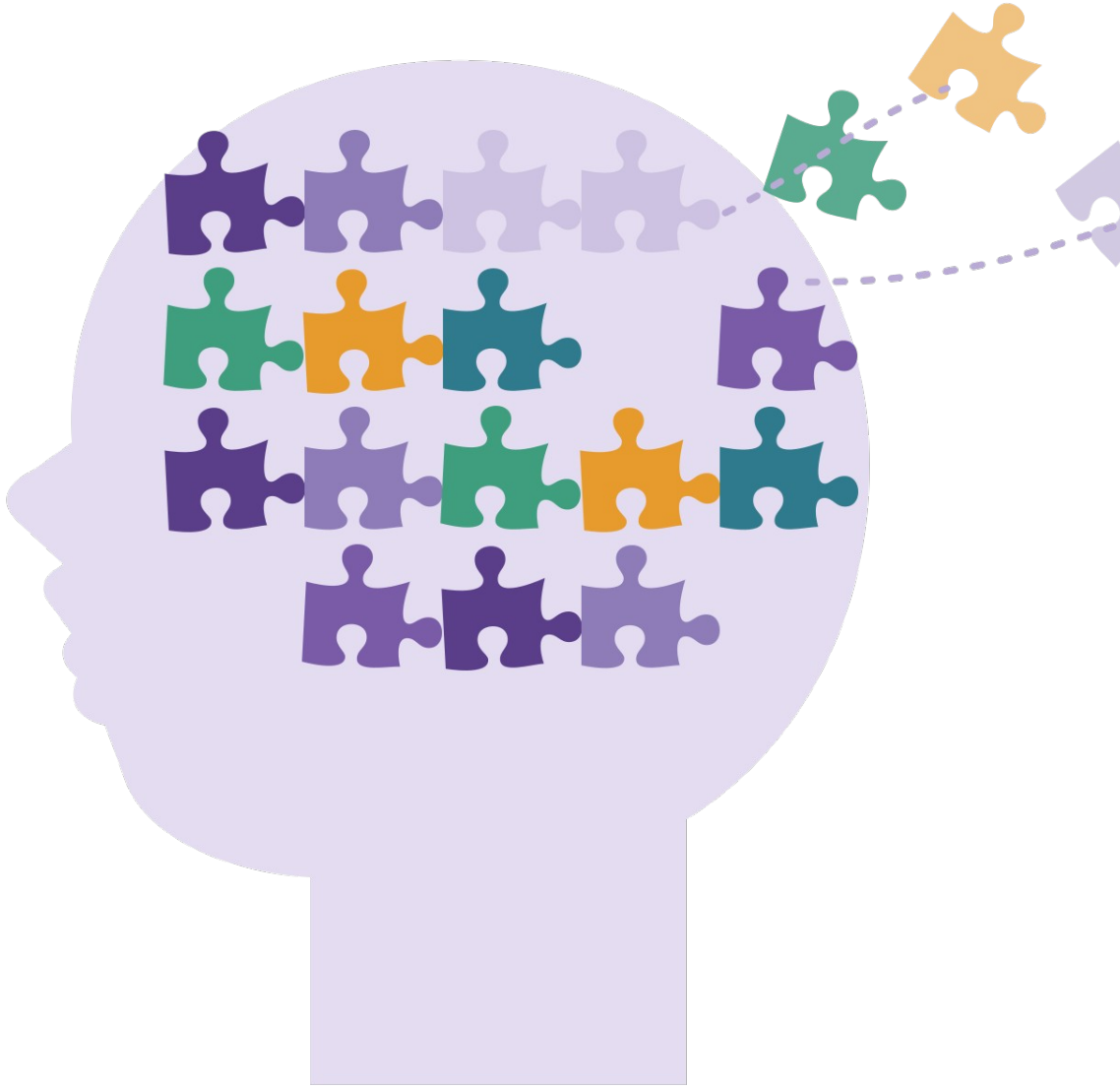
Farmakomodulacija kognicije

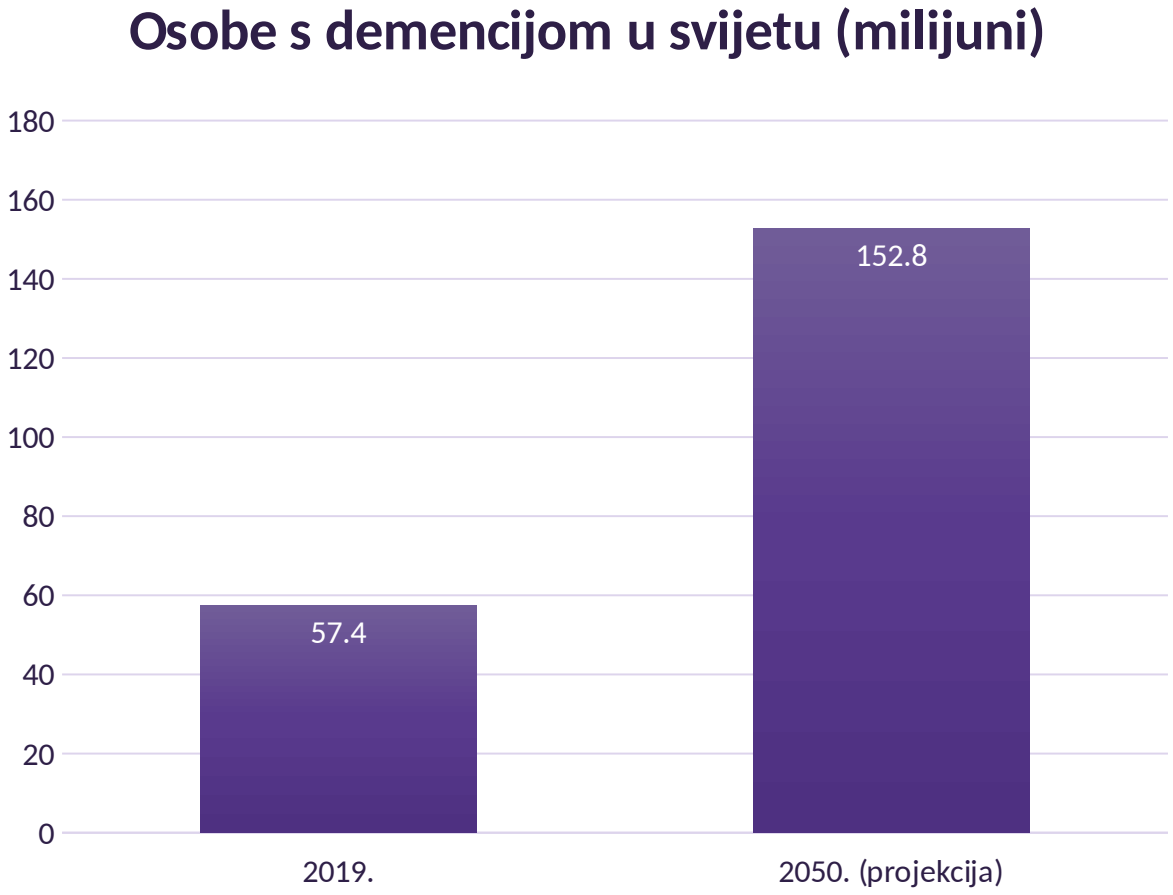
te uloga mikronutrijenata i nootropika u očuvanju funkcije mozga

Krešimir Radić, dr. med., spec. psihijatar
Nastavni zavod za javno zdravstvo Andrija Štampar · Hrvatska kuća mozga

Filip Đerke, dr. med., univ. mag., spec. neurolog
Klinika za neurologiju, KB Dubrava · Hrvatska kuća mozga



Epidemiologija



57 mil.

osoba živi s demencijom u svijetu (2021.)

~10 mil.

novih slučajeva demencije svake godine

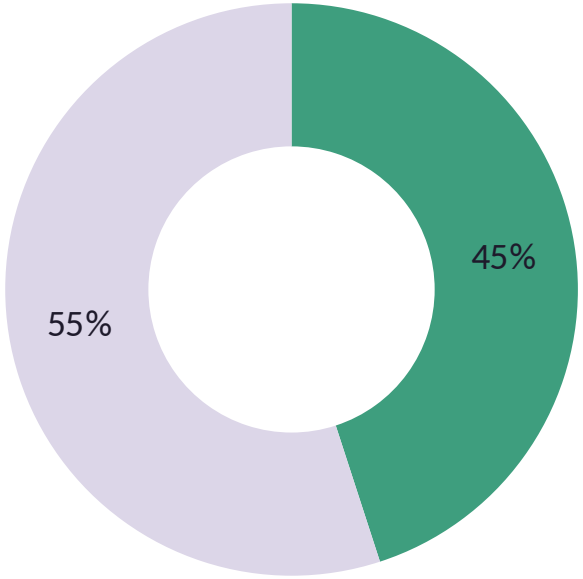
≈49 000

registriranih bolesnika u RH – procjena stvarnog broja 80 000–100 000

WHO. Dementia – fact sheet, 2025. · GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Lancet Public Health 2022;7:e105–25. · Ministarstvo zdravstva RH (registrirani bolesnici), prema Novi list; procjene stručnih udruga.

Prostor za prevenciju *i za suplemente*

Udio demencija koje se mogu odgoditi



≈45 % demencija moglo bi se spriječiti ili odgoditi djelovanjem na 14 čimbenika rizika

14 promjenjivih čimbenika rizika (Lancet 2024.)

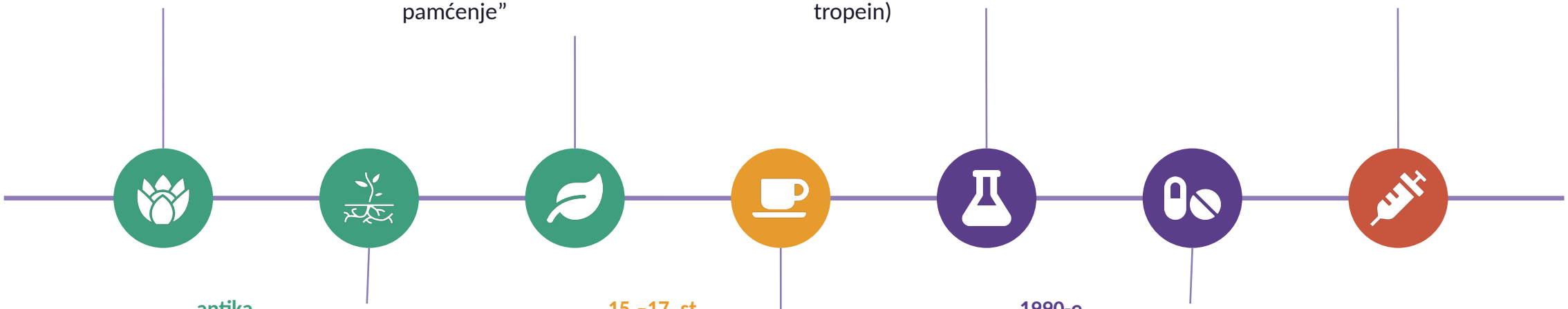
Niže obrazovanje	Oštećenje sluha	**Visoki LDL**
Depresija	Ozljeda glave	Tjelesna neaktivnost
Šećerna bolest	Pušenje	Hipertenzija
Pretilost	Prekomjerni alkohol	Socijalna izolacija
Onečišćenje zraka	**Oštećenje vida**	

zeleno = novo u izvješću 2024.

26 % odraslih ≥50 g. (SAD) uzima dodatak prehrani „za mozak”. Neovisni panel GCBH: nema dokaza da ijedan dodatak sprječava kognitivni pad kod osoba bez nutritivnog deficita.

Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet 2024;404:572–628. · Mehegan L, Rainville C. AARP Brain Health and Dietary Supplements Survey, 2019. · Global Council on Brain Health. The real deal on brain health supplements, 2019.

Od ružmarina do monoklonskih protutijela



1. tis. pr. Kr.

Ajurveda

Medhya rasayana: brahmi (Bacopa) i Centella „hrana za intelekt”

antika

Kineska medicina

Panax ginseng (Shennong Bencao Jing); ginkgo u tradicionalnoj uporabi

antika

Grčka i Rim

Vijenci od ružmarina pri učenju; kadulja (lat. salvare) „za glavu i pamćenje”

15.–17. st.

Kava

Sufijski samostani u Jemenu, zatim europske kavane kao „sveučilišta za peni”

1964. / 1972.

Piracetam

C. Giurgea sintetizira piracetam i uvodi pojam „nootropik” (noos + tropein)

1990-e

Kolinergička era

Takrin (1993.), donepezil (1996.), rivastigmin, galantamin, memantin

2023.–2025.

Anti-amiloidna era

Lekanemab i donanemab, prva terapija koja mijenja tijek rane AB

Russo A, Borrelli F. Bacopa monniera, a reputed nootropic plant: an overview. Phytomedicine 2005;12:305–17. · Moss M, Oliver L. Ther Adv Psychopharmacol 2012;2:103–13. · Giurgea C. The nootropic approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain. Cond Reflex 1973;8:108–15. · van Dyck CH, et al. N Engl J Med 2023;388:9–21.

Farmakomodulacija: gdje sve možemo djelovati

Kolinergički sustav
AChEI, citikolin, α-GPC, huperzin A

Glutamat / AMPA
Memantin (NMDA); rasetami – modulacija AMPA receptora

Budnost i kateholamini
Kofein (adenozin), modafinil, metilfenidat



Neuroplastičnost
BDNF: tjelovježba, DHA, flavanoli

Metabolizam i metilacija
Kreatin, ALCAR; B-vitamini i homocistein

Mikrocirkulacija i oksidativni stres
Ginkgo EGb 761, flavanoli, omega-3

Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. Trends Cogn Sci 2011;15:28–36. · Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors. J Alzheimers Dis 2012;32:793–887.

Što je danas aktualno?

Lijekovi s indikacijom

AChEI i memantin (simptomatski); lekanemab i donanemab u ranoj AB. Dokazi iz RCT-a, regulatorno odobreni.

snaga dokaza

„Pametni lijekovi" off-label

Modafinil, metilfenidat u zdravih: mali i nekonzistentni učinci, rizik zlouporabe i nuspojava.

snaga dokaza

Dodaci prehrani

Vitamini, minerali, omega-3, citikolin, biljni ekstrakti – heterogeni dokazi i promjenjiva kvaliteta.

snaga dokaza

Odobrene zdravstvene tvrdnje u EU (Uredba 432/2012)

DHA (≥250 mg/dan): održavanje normalne funkcije mozga · **Jod, željezo, cink:** normalna kognitivna funkcija
B1, B6, B12, folat, niacin, biotin, vitamin C, magnezij: normalna psihološka funkcija
Tvrdnje za ginkgo, bakopu i druge biljne pripravke još su „na čekanju" – nisu odobrene.

Uredba Komisije (EU) br. 432/2012 o dopuštenim zdravstvenim tvrdnjama. · Roberts CA, et al. How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? Eur Neuropsychopharmacol 2020;38:40–62. · van Dyck CH, et al. NEJM 2023;388:9–21. · Sims JR, et al. JAMA 2023;330:512–27.

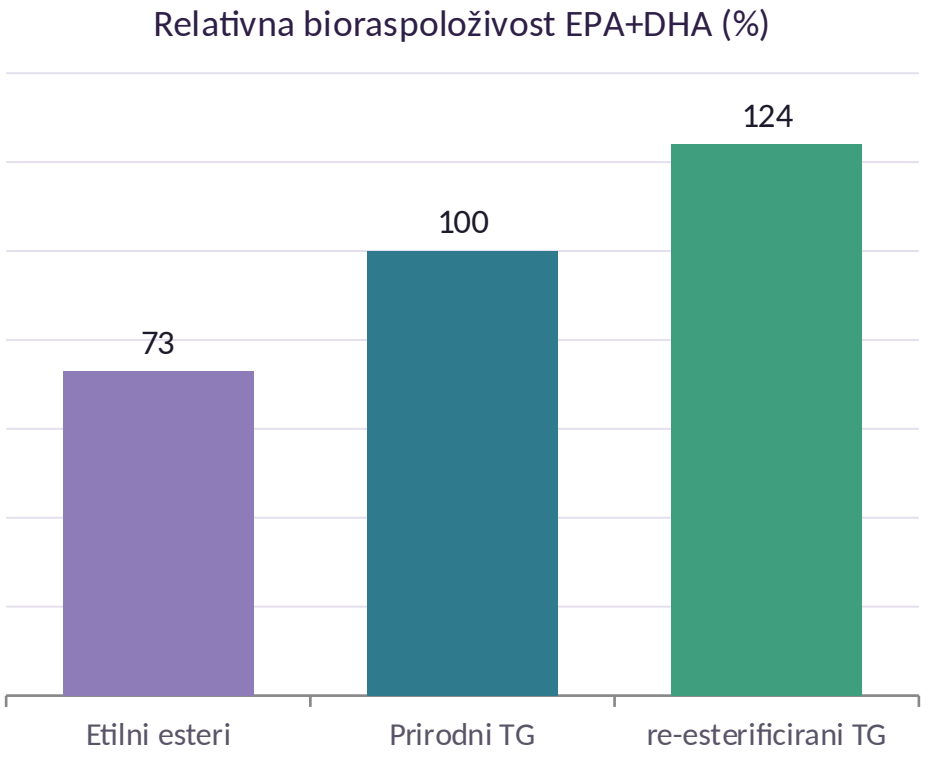
Omega-3 masne kiseline (DHA / EPA)

Dokazi: MIDAS: 900 mg DHA/dan, 24 tj. – bolja epizodna memorija kod blagog pada vezanog uz dob. Velike RCT u općoj populaciji bez učinka: korist kod niskog polaznog statusa.

Formulacija: Re-esterificirani trigliceridi (rTG) i fosfolipidi bolji od etilnih estera; uzimati uz masniji obrok; algalni DHA za vegane; tražiti nisku oksidaciju (TOTOX).

Doza: Održavanje ≥250 mg DHA/dan · studije 0,9–2 g/dan (DHA-dominantno) · cilj: omega-3 indeks ≥8 %

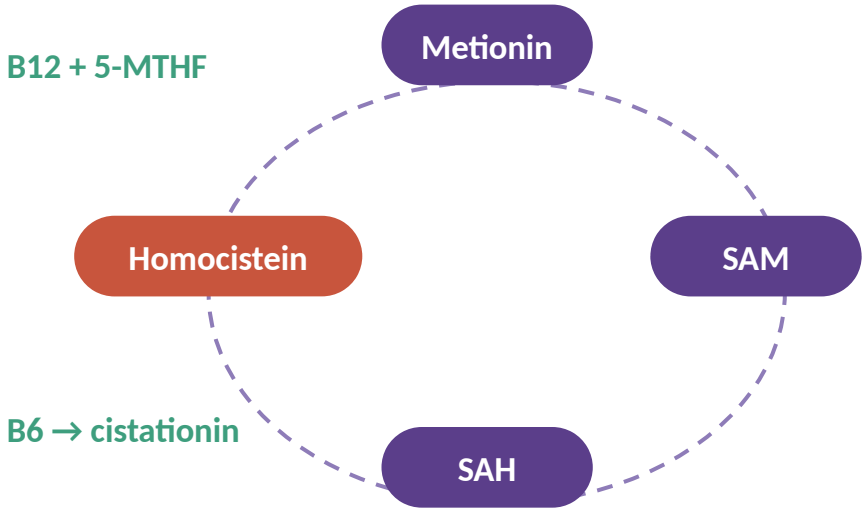
Oprez: ≥1 g/dan – veći rizik fibrilacije atrija; oprez uz antikoagulanse.



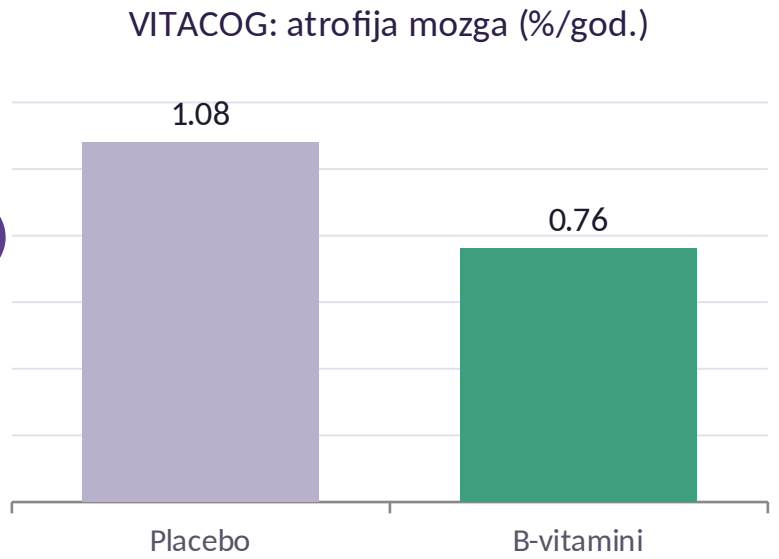
Prirodno riblje ulje = 100 %; ista doza EPA+DHA, različit kemijski oblik

Yurko-Mauro K, et al. (MIDAS) Alzheimers Dement 2010;6:456–64. · Dyerberg J, et al. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2010;83:137–41. · Gencer B, et al. Circulation 2021;144:1981–90. · Uredba (EU) 432/2012.

B-vitamini i homocistein



Hcy >13 µmol/L = marker rizika atrofije



Kome provjeriti status?

- Metformin, IPP
- Vegani, vegetarijanci
- Dob >65 godina
- Blago kognitivno oštećenje

B12

Cijanokobalamin ili metilkobalamin. U deficitu 1000–2000 µg/dan oralno ≈ i.m. VITACOG: 500 µg.

Folat

Folna kiselina 0,4–0,8 mg ili L-5-MTHF (MTHFR varijante). Ne davati bez provjere B12.

B6

Piridoksin ili P5P. VITACOG 20 mg, ali EFSA UL je 12 mg/dan – rizik neuropatije.

Smith AD, et al. (VITACOG) PLoS One 2010;5:e12244. · Douaud G, et al. PNAS 2013;110:9523–8. · Wang H, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD004655. · EFSA NDA Panel. Tolerable upper intake level for vitamin B6. EFSA J 2023;21:e08006.

Vitamin D i multivitamini

Vitamin D

– 40 %

niža incidencija demencije uz suplementaciju (opservacijski, NACC, n = 12 388)

- RCT dokazi nedosljedni – cilj je korekcija deficita
- Deficit: 25(OH)D <50 nmol/L
- D3 800–2000 IU/dan, uz obrok s masnoćom
- Kontrola 25(OH)D nakon 8–12 tjedana

Multivitamini (COSMOS)

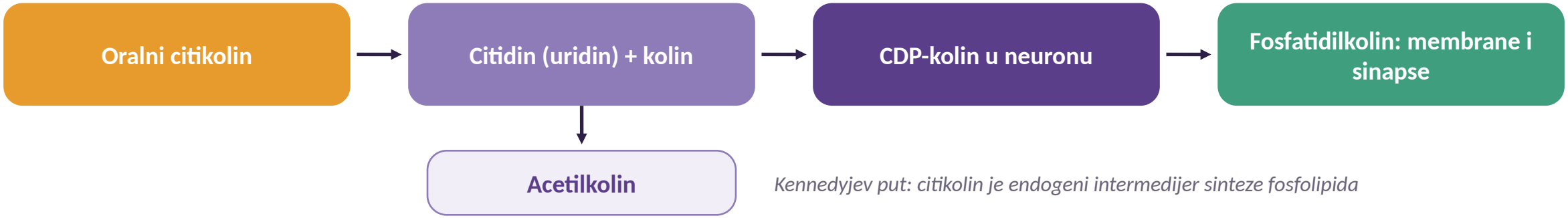
≈2 god.

sporije kognitivno starenje uz dnevni multivitamin (3 RCT, >5000 sudionika)

- Najjasniji učinak na globalnu kogniciju i epizodnu memoriju
- Veća korist kod kardiovaskularnih bolesti u anamnezi
- Kakao flavanoli 500 mg/dan – bez ukupnog učinka
- Standardni multivitamin-multimineral, 1× dnevno

Ghahremani M, et al. Vitamin D supplementation and incident dementia (NACC). Alzheimers Dement (Amst) 2023;15:e12404. · Baker LD, et al. (COSMOS-Mind) Alzheimers Dement 2023;19:1308–19. · Vyas CM, et al. (COSMOS meta-analiza) Am J Clin Nutr 2024;119:692–701.

Citikolin i kolinergički prekursori



Kennedyjev put: citikolin je endogeni intermedijer sinteze fosfolipida

Dokazi

IDEALE: 1000 mg/dan, 9 mj. – stabilan MMSE kod blagog vaskularnog kognitivnog oštećenja. 500 mg/dan, 12 tj. – bolja epizodna memorija u starijih s pritužbama na pamćenje.

Formulacija i doza

Citikolin-natrij, kapsule ili oralna otopina. 500–1000 mg/dan (do 2000 mg) u 1–2 doze, ujutro. Oralna bioraspoloživost >90 %, dobra podnošljivost.

Srodne tvari

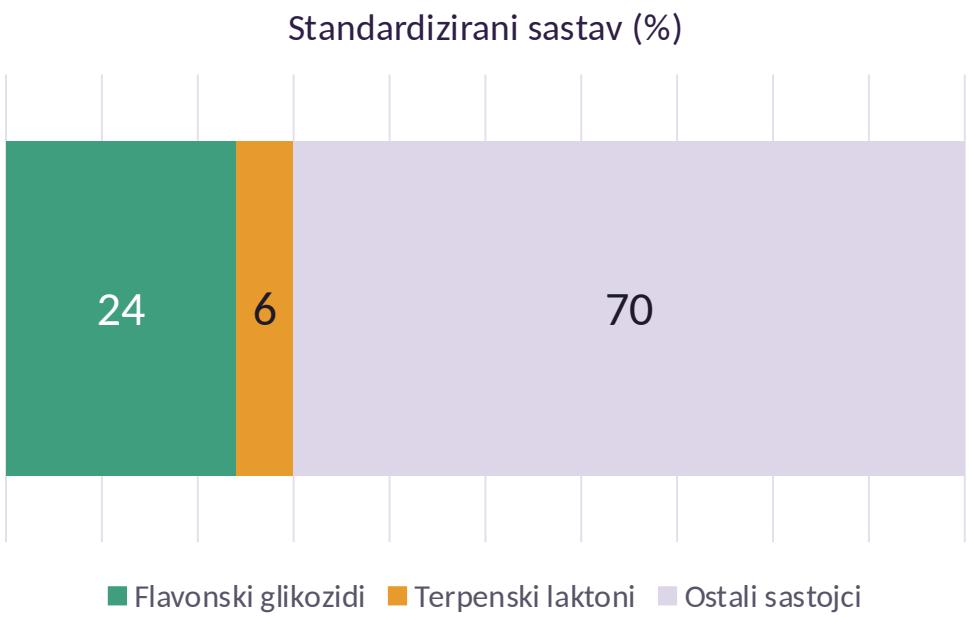
α-GPC 1200 mg/dan (400 mg 3×) u blagoj–umjerenoj AB. Fosfatidilserin 300 mg/dan – dokazi ograničeni, uglavnom za bovini PS.

Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. Rev Neurol 2016;63(Supl 3):S1–S73. · Cotroneo AM, et al. (IDEALE) Clin Interv Aging 2013;8:131–7. · Nakazaki E, et al. J Nutr 2021;151:2153–60. · De Jesus Moreno M. Clin Ther 2003;25:178–93.

Ginkgo biloba – standardizirani ekstrakt EGb 761

EGb 761®

suhi ekstrakt lista, omjer droge i ekstrakta 35–67 : 1



Standardizacija

22–27 % flavonskih glikozida · 5–7 % terpenskih laktona (ginkgolidi A, B, C; bilobalid) · ginkgolna kiselina <5 ppm

Dokazi i doza

240 mg 1×/dan: bolja kognicija, ADL i neuropsihijatrijski simptomi u blagoj do umjerenoj demenciji. Prevencija (GEM, GuidAge): bez učinka.

Oprez

Uz antitrombotike pratiti krvarenje. Nestandardizirani pripravci i čajevi nisu ekvivalent ispitivanom ekstraktu.

Gauthier S, Schlaefke S. Clin Interv Aging 2014;9:2065–77. · DeKosky ST, et al. (GEM) JAMA 2008;300:2253–62. · Vellas B, et al. (GuidAge) Lancet Neurol 2012;11:851–9. · EMA/HMPC. Community herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium, 2015.

Bacopa monnieri (brahmi)

Dokazi: meta-analiza 9 RCT-ova (518 sudionika), poboljšanje pažnje (Trail Making B) i vremena reakcije; u starijih bolje odgođeno prisjećanje. Učinak je kumulativan, ne akutan.



Standardizacija

Ekstrakti standardizirani na bakozide (saponine); npr. CDRI-08 ≥55 %, BacoMind 40–50 %.

Doza

300 mg/dan (~50 % bakozida) ili 450 mg/dan, uz obrok s masnoćom; procjena nakon ≥12 tjedana.

Oprez

Mučnina, grčevi, proljev; moguće kolinergičke interakcije (AChEI) i inhibicija CYP enzima in vitro.

Kongkeaw C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. J Ethnopharmacol 2014;151:528–35. · Stough C, et al. Psychopharmacology 2001;156:481–4. · Calabrese C, et al. J Altern Complement Med 2008;14:707–13.

Akutni modulatori i novi trendovi

Tvar	Tipična doza / oblik	Što pokazuju dokazi	Dokazi
Kofein + L-teanin	100 mg + 200 mg, akutno	Brža reakcija i bolja pažnja tijekom 1–2 h	●●●○○
Kreatin monohidrat	3–5 g/dan	Bolje pamćenje, izraženije u starijih (meta-analiza)	●●○○○
Kurkumin (bioraspoloživ)	koloidni oblik 90 mg 2×/dan	18 mj.: bolje pamćenje i pažnja (jedan mali RCT)	●●○○○
Magnezij L-treonat	1,5–2 g/dan	Prolazak kroz KMB u životinja; mali humani RCT	●○○○○
Lavlja griva (Hericium)	1–3 g/dan praha plodišta	Mali RCT kod blagog kognitivnog oštećenja	●○○○○
Ašvaganda (korijen)	300–600 mg/dan ekstrakta	Mali RCT; prijavljeni slučajevi hepatotoksičnosti	●○○○○
Modafinil (Rx)	100–200 mg	Mali učinak na složene zadatke u zdravih; nije dodatak prehrani	●●○○○



Ocjena dokaza: sinteza objavljenih RCT-ova i meta-analiza (●●●●● = dosljedni dokazi iz velikih RCT-ova)

Owen GN, et al. Nutr Neurosci 2008;11:193–8. · Prokopidis K, et al. Nutr Rev 2023;81:416–27. · Small GW, et al. Am J Geriatr Psychiatry 2018;26:266–77. · Liu G, et al. J Alzheimers Dis 2016;49:971–90. · Mori K, et al. Phytother Res 2009;23:367–72. · Battleday RM, Brem AK. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25:1865–81.

Sigurnost, interakcije i kvaliteta

Ginkgo + antitrombotici

Meta-analize RCT-ova bez značajnog porasta krvarenja, ali prikazi slučajeva traže oprez uz varfarin, DOAK, ASK, klopidogrel.

Huperzin A + AChEI

Huperzin A je inhibitor kolinesteraze: aditivni učinak uz donepezil – bradikardija, GI nuspojave.

Omega-3 ≥1 g/dan

Veći rizik fibrilacije atrija; oprez uz antikoagulanse.

Vitamin B6

Dugotrajno >12 mg/dan (EFSA UL): periferna neuropatija; čest „skriveni” sastojak kombinacija.

Metformin, IPP

Uzrokuju deficit B12 – prilika za probir u ljekarni.

Kvaliteta proizvoda

U „kognitivnim” dodacima nađeni neodobreni lijekovi: omberacetam, aniracetam, fenibut, vinpocetin.

Kellermann AJ, Kloft C. Pharmacotherapy 2011;31:490–502. · Gencer B, et al. Circulation 2021;144:1981–90. · EFSA J 2023;21:e08006. · Aroda VR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1754–61. · Cohen PA, et al. Five unapproved drugs found in cognitive enhancement supplements. Neurol Clin Pract 2021;11:e303–7.

pet poruka za praksu

1. Temelj je prevencija: 14 promjenjivih čimbenika rizika vrijedi više od bilo kojeg „nootropika”.
2. Najveća korist suplementacije je kod deficita: B12 i folat (homocistein), vitamin D, nizak omega-3 status, loša prehrana.
3. Budite specifični: forma, standardizacija i doza iz studija (EGb 761 240 mg, bakopa 300 mg, DHA ≥250 mg).
4. Realna očekivanja: učinci su mali do umjereni i javljaju se nakon 8–12 tjedana.
5. Ljekarnik i nutricionist su prvi filter: interakcije, kvaliteta – i upućivanje na neurološku obradu kod progresivnih tegoba.



Nadoknaditi ono što nedostaje možemo, – „pojačavati” zdrav mozak baš i ne ide

Hvala na pažnji

filip@mozak.hr

Livingston G, et al. Lancet 2024;404:572–628. · Global Council on Brain Health, 2019. · Smith AD, et al. PLoS One 2010;5:e12244. · Vyas CM, et al. Am J Clin Nutr 2024;119:692–701.