

Kombinace citikolin/rivastigmin v léčbě demencí: nová studie



MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

V souvislosti s prodlužováním průměrné délky dožití vzrůstá v rozvinutých zemích i výskyt kognitivních poruch, mezi které patří např. Alzheimerova choroba a další demence. Léčba demencí představuje problém, jež se dosud nedaří uspokojivě řešit; proto klinický výzkum pátrá po lepších terapeutických možnostech. Přínosem v tomto směru je nově publikovaná studie CITIRIVAD, která je první studií zaměřenou na účinnost kombinace citikolin/rivastigmin u pacientů s Alzheimerovou nemocí a smíšenou demencí.

Kognitivní poruchy a jejich léčba

Demence, onemocnění, jejichž projevem jsou poruchy kognitivních funkcí, lze schematicky podle příčin rozdělit na procesy postihující primárně mozkové buňky (neurodegenerativní demence, např. Alzheimerova nemoc), na procesy postihující mozkové buňky sekundárně na základě poruch cévního zásobení mozku (vaskulární demence), na demence vznikající kombinací neurodegenerativních a vaskulárních příčin (tzv. smíšené demence). Současné možnosti léčby kognitivních poruch jsou relativně omezené. Důležitá je prevence a léčba mozkových příhod, je třeba sledovat a léčit všechny rizikové faktory, např. hypertenzi. Zásadní význam má léčba zaměřená na zlepšení kognitivních funkcí. Terapii je třeba zahájit co nejdříve, než dojde k zániku většího množství neuronů; s mírou progresu demence se snižuje naděje na efekt léčby. Proto je třeba diagnostikovat a začít léčit pacienty již v časných stádiích.

Pro zlepšení kognitivních funkcí se užívají především léčiva řazená do skupin kognitiv a nootropik, která různým mechanismem pozitivně zasahují

do metabolismu mozkových buněk, chrání je a zlepšují jejich funkci. Ve farmakoterapii onemocnění s neurodegenerativní složkou mají významné místo inhibitory acetylcholinesterázy (např. rivastigmin), které snižují degradaci acetylcholinu a usnadňují tak cholinergní přenos, jehož deficit je charakteristický pro neurodegenerativní demence. U smíšených demencí (jejich podíl na výskytu kognitivních poruch se stoupajícím věkem vzrůstá), na nichž se podílí jak faktor neurodegenerace, tak faktory vaskulární, je situace komplikovanější. Podle některých autorů i u tohoto typu pacientů je terapeutickým přínosem podávání inhibitorů acetylcholinesterázy a výhodná je jejich kombinace s nootropiky s neuroprotektivními účinky, jako je citikolin, protože propojení účinků těchto léčiv může zvýšit intrasynaptické hladiny acetylcholinu výrazněji než monoterapie některým z obou typů léčiv. Právě efektivitou této kombinace se zabývala nově publikovaná studie CITIRIVAD.¹

Citikolin

Citikolin (cytidin-5'-diphosphocholin, CDP-cholin) je biogenní látka, která prospěšně ovlivňuje strukturu a funkci mozkových buněk a tím přispívá ke zlepšení kognitivních funkcí. Tento neuroprotektivní účinek je zprostředkovan řadou mechanismů. Citikolin je prekurzorem fosfatidilcholinu, který je základní komponentou stěny nervových buněk. Dále přispívá k tvorbě sfingomyelinu, základní složky myelinových pochv obalujících výběžky neuronů. Citikolin podporuje regeneraci mitochondrií, organel zodpovědných za tvorbu buněčné energie. Působí jako anti-oxidační ochrana mozkových buněk tím, že zvyšuje syntézu antioxidantu glutathionu a inhibuje peroxidaci lipidů, tedy proces, který poškozuje buněčné membrány neuronů. Citikolin má i antiapoptotický účinek, což má význam u neurodegenerativních onemocnění, u nichž dochází k zániku (apoptóze) neuronů. Zvyšuje i syntézu neuroprotektivně působící bílkoviny označované jako sirtuin 1. Citikolin podporuje mozkové funkce i tím, že přispívá k adekvátní komunikaci buněk podporou syntézy neurotransmiterů – především zvyšuje v mozku tvorbu acetylcholinu, ale i dalších neurotransmiterů – noradrenalinu a dopaminu. Uvedenými mechanismy přispívá citikolin k ochraně struktury a zlepšení funkce mozkových buněk, což má zvláště důležitý význam jak při neurodegenerativních chorobách, tak při ohrožení mozku ischemií vaskulárního původu. Pokud jde o farmakokinetiku citikolinu, po jeho perorálním i parenterálním podání dochází nejprve k hydrolyze na cytidin a cholin a po prostupu hematoencefalickou bariérou k opětovné resyntéze na citikolin.²⁻⁶ Výzkum ukázal, že podávání citikolinu je přínosné v léčbě kognitivních poruch jak neurodegenerativní, tak vaskulární etiologie.²

Studie CITIRIVAD: účinnost kombinace citikolin/rivastigmin

Cíl a uspořádání studie

Pokud jde o přínos kombinací inhibitorů acetylcholinesterázy



s cholinergními prekurzory, jako je citikolin, pro zvýšení intrasynaptických hladin acetylcholinu u pacientů s Alzheimerovou nemocí či smíšenou demencí (ve srovnání s monoterapií jednotlivými typy léčiv), autoři studie CITIRIVAD se odvolávají na výsledky studií ASCOMALVA, v níž bylo prokázáno, že inhibitor acetylcholinesterázy (donepezil) kombinovaný s cholinergním prekurzorem (cholin alfoscerátem) vedl k výraznějšímu klinickému zlepšení než samotný inhibitor acetylcholinesterázy.⁷ Cílem studie CITIRIVAD bylo zjistit, zda u seniorů s Alzheimerovou nemocí či smíšenou demencí je přínosné podávání kombinace rivastigmin/citikolin, resp., zda je tato kombinace účinnější než samotný rivastigmin.

Do této retrospektivní „case-control“ studie bylo zařazeno 174 pacientů s Alzheimerovou nemocí či smíšenou demencí (průměrný věk: 81,3±4,5 roků). 92 pacientů (skupina A) bylo léčeno kombinací rivastigmin + citikolin, 82 pacientů (skupina B) dostávala pouze rivastigmin. Citikolin byl podáván v dávce 1000 mg denně perorálně, rivastigmin ve formě náplasti v nejvyšší tolerované dávce (4,6-13,3 mg denně) po dobu minimálně 6 měsíců. Ve skupině A bylo 62 pacientů s Alzheimerovou nemocí a 30 pacientů se smíšenou demencí, ve skupině B bylo zařazeno 53 pacientů s Alzheimerovou nemocí a 29 se smíšenou demencí. Obě skupiny byly srovnatelné, pokud jde o průměrný věk, vzdělání a zastoupení obou pohlaví. Studie probíhala v Centru pro kognitivní poruchy a demence v Catanzaru (Itálie).

Kognitivní funkce byly hodnoceny pomocí testu MMSE (Mini Mental State Examination), dále byly hodnoceny např. denní aktivity testem ADL (Activities of Daily Living), behaviorální symptomy pomocí testu NPI (NeuroPsychiatric Inventory), poruchy nálady pomocí škály GDS (Geriatric Depression Scale). Tato vyšetření proběhla při zařazení do studie a po 3 a 9 měsících léčby. Diagnóza Alzheimerovy nemoci byla založena na testech MMSE a dalších charakteristických nálezích

(např. známek atrofie mediálního temporálního laloku na CT nebo MRI mozku). Diagnóza smíšené demence byla založena na kombinaci nálezů kognitivní poruchy (MMSE) se známkami mozkové atrofie a mikroskopických hemoragií, mikroinfarktů a dalších zámků vaskulární patologie na CT/MRI mozku.

Výsledky, diskuse

Na počátku studie nebyly mezi skupinami A a B statisticky významné rozdíly v žádném ze sledovaných parametrů, šlo tedy o srovnatelné skupiny. Po 3 a 9 měsících léčby se ve všech skupinách kognitivní funkce (vyjádřené hodnotami MMSE) oproti výchozím hodnotám významně zlepšily. Pro zaměření studie bylo důležité, že ve skupině pacientů s Alzheimerovou nemocí i smíšenou demencí byly při léčbě kombinací rivastigmin/citikolin hodnoty MMSE (tedy kognitivní funkce) signifikantně vyšší než při monoterapii rivastigminem. Tyto rozdíly se projevíly jak po 3 měsících, tak (ještě výrazněji) po 9 měsících léčby. Navíc přidání citikolinu k rivastigminu vedlo u pacientů ke zlepšení ukazatelů nálady; to má u kognitivních poruch značný význam, protože právě poruchy nálady jsou s kognitivními poruchami často sdruženy. Pokud jde o bezpečnost léčby, kombinace rivastigmin/citikolin byla dobře tolerována, žádný z pacientů léčbu nemusel přerušit.

Studie CITIRIVAD ukázala, že pacienti s Alzheimerovou nemocí i smíšenou demencí mohou být léčeni inhibitory acetylcholinesterázy, jako je rivastigmin, v kombinaci s citikolinem. Studie CITIRIVAD byla vůbec první studií, která prokázala výhody kombinace inhibitorů acetylcholinesterázy s citikolinem u pacientů s Alzheimerovou nemocí a se smíšenou demencí (s neurodegenerativní i vaskulární komponentou), a to jak pro 3 měsících, tak (ještě významněji) po 9 měsících léčby.

Jak autoři ve svém komentáři uvádějí, rivastigmin je současné době



indikován u pacientů s Alzheimerovou nemocí mírného až středního stupně, nicméně klinické studie ukazují, že je účinný i u nemocných se smíšenou demencí.⁸ Citikolin je neuroprotektivní léčivo, které zlepšuje kognitivní funkce u kognitivních poruch různé etiologie.^{2,9} Např. studie VITA a IDEALE ukázaly účinnost a bezpečnost léčby citikolinem u pacientů s vaskulárními kognitivními poruchami.^{10,11} V jedné ze studií citikolin zlepšil krátkodobou a dlouhodobou paměť, výbavnost slov a další kognitivní funkce u pacientů s poruchami paměti různé etiologie.¹² Řada studií prokázala účinnost citikolinu, pokud jde o zlepšení psychických schopností u pacientů s Alzheimerovou nemocí a multiinfarktovou vaskulární demencí.¹³⁻¹⁷ Většina dosavadních klinických kontrolovaných studií nepřesahovala délku 3 měsíce; nejvyšší efektivita citikolinu se však projevuje při prolongovaném podávání.¹¹ Vplývá to z jeho mechanismu účinku – aktivace biosyntézy fosfolipidů v neuronálních membránách, zvýšení mozkového metabolismu a neuroprotektivního působení v průběhu mozkové hypoxie a ischemie.¹¹ Jde v podstatě o strukturální účinek. Fosfolipidy jsou základní složkou buněčných membrán a mají podstatnou důležitost v udržení homeostázy, receptorové a intracelulární signalizaci a vedení impulsu neuronem. Syntéza 80% fosfolipidů v centrálním nervstvu může být ovlivňována změnami koncentrace citikolinu.¹⁸

Dalším mechanismem účinku citikolinu je neuroprotektivní působení prostřednictvím exprese sirtuinu 1. Sirtuiny a NAD-dependentní protein-deacetylázy se vyznačují protektivním působením, snižují riziko vzniku chorob charakteristických pro vyšší věk včetně kardiovaskulárních a neurodegenerativních onemocnění.¹⁹ Jak ukázaly studie, citikolin zvyšuje expresi sirtuinu 1 v mozku.²⁰ Tento enzym má schopnost aktivovat transkripci prospěšně působící sekretázy ADAM10, která působí proteolyticky na amyloidový prekurzorový protein, působí tedy proti tvorbě beta-amyloidu.²¹ Nedávno byla publikována práce, která ukázala, že v séru pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI, mild cognitive impairment) a u pacientů s Alzheimerovou nemocí je charakteristicky snižena aktivita acetylcholinesterázy (AChE), butyrylcholinesterázy (BChE) and neprilysinu (NEP) a míra snížení těchto hodnot

koreluje se závažností kognitivní poruchy, vyjádřené např. hodnotami MMSE. Neprilysin je metaloproteáza schopná degradovat beta-amyloid; bylo prokázáno, že podávání citikolinu zvyšuje aktivitu všech těchto prospěšných enzymů (AChE, BChE a NEP).²²

Autoři připomínají, že ve studii CITIRIVAD se kromě prospěšného působení citikolinu na kognitivní funkce projevily i pozitivní vlivy na náladu pacientů. Mechanismem tohoto působení může být vliv citikolinu na zvýšení noradrenalinu a dopaminu v mozku.⁷ K pozitivnímu účinku citikolinu na náladu může přispívat i další mechanismus: citikolin je hydrolyzován a absorbován jako cytidin a cholin; cholin je konvertován na betain a vzniká prekurzor serotoninu S-adenosyl-L-methionin, účinný u depresivních poruch.^{3,23}

Léčba kombinací citikolin/rivastigmin byla ve studii CITIRIVAD pacienty dobře tolerována. Je známo, že citikolin se vyznačuje ochranným působením na mozkovou tkáň, např. významně snižuje toxicitu mastných kyselin, doprovázející charakteristicky cévní mozkové příhody. Citikolin snižuje index této toxicity až dvacetinásobně.²⁴ Citikolin je obecně znám jako bezpečné léčivo.²⁵

Závěr

Studie CITIRIVAD ukázala, že podávání citikolinu s rivastigminem je možností, jak umožnit prolongovanou aplikaci inhibitorů cholinesterázy u pacientů s Alzheimerovou nemocí a demencí smíšeného typu, potencovat účinnost cholinergní terapie a doplnit ji neuroprotektivními a dalšími prospěšnými účinky. Důležité je, že podávání této kombinace je účinné jak u demencí neurodegenerativního typu, jako je Alzheimerova nemoc, tak u pacientů s demencí s cerebrovaskulární složkou (smíšených demencí). Přidání citikolinu k rivastigminu zlepšovalo především kognitivní funkce u pacientů s oběma typy demencí. Podávání této kombinace tak podle autorů přispělo ke zpomalení progresu onemocnění. Studie trvala 9 měsíců, ale vzhledem k mechanismům působení citikolinu lze předpokládat, že výhodné by bylo ještě dlouhodobější podávání. S přihlédnutím k výsledkům studie CITIRIVAD lze předpokládat, že vzhledem ke svému neuroprotektivnímu vlastnostem by citikolin mohl být vhodným doplňkem i dalších léčiv užívaných v léčbě kognitivních poruch. Autoři proto na základě pozitivních zkušeností s kombinací citikolin/rivastigmin doporučují, aby byly provedeny obdobné studie, v nichž by byl v léčbě pacientů s demencí citikolin kombinován s ostatními inhibitory acetylcholinesterázy (např. galantaminem, donepezilem).

Literatura

1. *The CITIRIVAD study: CITicoline plus RIVAstigmine in elderly patients affected with Dementia study. Clin Drug Invest 2016 [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s40261-016-0454-3.*
2. *Gareni P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages and doubts for an old drug with new perspectives. Clin Interv Aging 2015;10:1421-9.*
3. *Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995;17(suppl B):1-54.*
4. *Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2005;18(2):CD000269.*
5. *Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. Stroke 2011;42(suppl 1):S33-S35.*
6. *Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. J Neurochem 2002;80:12-23.*

7. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci* 2012;322:96–101.
8. Potkin SG, Alva G, Gunay I, et al. A pilot study evaluating the efficacy and safety of rivastigmine in patients with mixed dementia. *Drugs Aging* 2006;23:241–9.
9. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:146–54.
10. Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome. *Clin Interv Aging* 2012;7:113–8.
11. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging* 2013;8:131–7.
12. Garcia-Cobos R, Frank-Garcia A, Gutierrez-Fernandez M, et al. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J Neurol Sci* 2010;299:188–92.
13. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Perez P, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21:633–44.
14. Caamano J, Gomez MJ, Franco A, et al. Effects of CDPcholine on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994;16:211–8.
15. Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1993;695:321–3.
16. Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994;16:279–84.
17. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, et al. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994;16:597–607.
18. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis* 2008;5:167–77.
19. Donmez G, Outeiro TF. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med* 2013;5:344–52.
20. Hurtado O, Hernandez-Jimenez M, Zarruk JG, et al. Citicoline (CDPcholine) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *J Neurochem* 2013;126:816–9.
21. Zhang F, Wang S, Gan L, et al. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Prog Neurobiol* 2011;95:373–95.
22. Zhuravin IA, Nalivaeva NN, Kozlova DI, et al. The activity of blood serum cholinesterases and neprilysin as potential biomarkers of mild-cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr* 2015;11:77–85.
23. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke* 2001;32:2376–81.
24. D'Orlando KJ, Sandage BW Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanism of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res* 1995;17:281–4.
25. Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, et al. Scientific Opinion on the safety of "citicoline" as a novel food ingredient 1 EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *EFSA J* 2013;11:3421.

inzerce

RISCHIARIL®

**ZHORŠUJE SE VÁM
PAMĚŤ, KONCENTRACE
A MYŠLENÍ?**

Pak je pravděpodobné, že Vašemu organismu chybějí některé látky zajišťující normální ochranu a fungování nervových buněk.



doplňk stravy