

# Vliv citikolinu na funkce paměti u zdravých dospělých: randomizovaná, kontrolovaná klinická studie



*Průměrný věk dožití světové populace se zvyšuje a prognózy ukazují, že kolem roku 2050 bude každý šestý člověk starší 65 let. Očekávaným problémem stárnoucí populace je zvýšená míra zdravotních problémů spojených se stárnutím, jako je pokles kognitivních funkcí. Dosud nejsou dostupné žádné uspokojivé farmakoterapeutické metody pro léčbu kognitivního poklesu souvisejícího s věkem, proto má značný význam prevence. Existují důkazy o tom, že některé bioaktivní látky mohou ovlivnit pokles kognice během stárnutí; jednou z těchto látek je citikolin. Studie, publikovaná v časopise *The Journal of Nutrition*, zkoumala vliv suplementace citikolinu na paměťové funkce u zdravých dospělých.<sup>1</sup>*

Jednou z nejdůležitějších látek ovlivňujících funkci mozku je cholin. Metabolity cholinu acetylcholinu a fosfatidylcholinu přispívají ke správné signalizaci cholinerního neurotransmiteru a jsou důležité pro strukturální integritu buněčných membrán neuronů. Výzkum ukázal, že zajištění dostatečné hladiny cholinu je u starších pacientů spojeno se zlepšením kognitivních funkcí. Osvědčenou metodou zvýšení hladiny cholinu je suplementace citikolinu (CDP-cholinu). Výhodou podávání citikolinu je jeho bezpečnost, protože jde o tělu vlastní látku (je v organismu produkována jako meziprodukt biosyntézy fosfatidylcholinu a sfgomyelinu). K neuroprotektivním účinkům citikolinu patří aktivace biosyntézy strukturálních fosfolipidů v neuronálních membránách, zlepšení mozkového metabolismu, zajištění dostatečných hladin mitochondriálního fosfolipidu kardiolipinu a ochrana buněčných membrán urychlením resyntézy fosfolipidů.

## Kognitivní funkce a citikolin – dosavadní výzkum

Klinické studie ukázaly, že suplementace citikolinu má příznivé účinky na paměťové funkce a chování u pacientů se širokou škálou poruch, jako je mírná až středně těžká vaskulární kognitivní porucha, demence vaskulárního i degenerativního původu.<sup>2</sup> Ve zdravé populaci podle dostupných studií příjem citikolinu zlepšil pozornost ve srovnání s placebem u žen středního věku (250 mg/den po dobu 1 měsíce, věk 40–60 let)<sup>3</sup> a u dospívajících mužů (250 a 500 mg/d po dobu 28 dnů).<sup>4</sup> Perorální suplementace citikolinu (1 g/d po dobu 3 měsíců) zlepšila skóre logické paměti ve srovnání s placebem (n = 49/skupina, věk 50–85 let).<sup>5</sup> Další otevřená klinická studie prokázala významné zlepšení ve vybavování slov a předmětů po suplementaci citikolinu (1 g/den po dobu 28 dnů).<sup>6</sup> Dosud žádné studie nezkoumaly účinky suplementace citikolinu v dávce 500 mg/den na paměť u zdravých starších dospělých s poruchou paměti související s věkem (age-associated memory impairment, AAMI). Právě tento cíl (prozkoumat účinky citikolinu u zdravých starších pacientů s AAMI) měla studie, o které dále referujeme.<sup>1</sup>

## Klinická studie

### Metody

Tato randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s citikolinem byla provedena mezi lednem a prosincem 2018 a byla registrována na ClinicalTrials.gov (NCT03369925). Do studie byly zařazeny zdravé osoby (muži a ženy ve věku 50 až 85 let) s AAMI. Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1:1 na podskupinu, v které byl po dobu 12 týdnů podáván citikolin (500 mg/den) a podskupinu, v které bylo podáváno po stejnou dobu placebo.

Kognitivní parametry byly hodnoceny na počátku studie a po 12 týdnech pomocí testů Cambridge Brain Sciences. Testy byly zaměřeny na pracovní paměť, krátkodobou prostorovou paměť, krátkodobou verbální paměť, epizodickou paměť, selektivní pozornost a dlouho-

dobou pozornost. Kromě toho bylo hodnoceno skóre prostorového rozsahu (Spatial Span) což je test určený k vyšetřování zrakově-prostorové pracovní paměti. Ke kritériím bezpečnosti patřilo hlášení nežádoucích účinků (AE), hodnocení vitálních funkcí, tělesné hmotnosti, hematologických a metabolických parametrů.

## Studie svědčí pro prospěšnou roli suplementace citikolinu v prevenci rozvoje poruchy paměti související s věkem.

### Výsledky

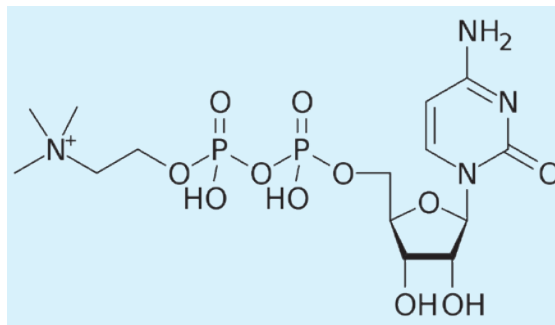
Studii dokončilo celkem 99 účastníků, přičemž compliance všech pacientů během 12týdenního období suplementace byla výborná (činila  $99,2 \pm 0,5$  %). Analýza v rámci skupin ukázala, že citikolin statisticky významně zlepšil oproti výchozímu stavu hodnoty prostorového rozsahu (SSp). Citikolin zlepšil signifikantně i kognitivní skóre oproti výchozímu stavu na začátku studie. Ve skupině placebo k takovému zlepšení nedošlo. Srovnání mezi skupinami ukázalo, že ve skupině, ve které byl suplementován citikolin, byla oproti skupině placebo významně zlepšena epizodická a celková paměť. Pokud jde o bezpečnost citikolinu, nebyly hlášeny žádné závažnější nežádoucí účinky. Autoři proto označují citikolin jako bezpečnou látku.

### Diskuse

Jedná se o první randomizovanou, dvojitě zaslepenou, a placebem kontrolovanou paralelní studii zaměřenou na vyhodnocení účinků 12týdenní suplementace citikolinu v dávce 500 mg/den u zdravých dospělých s poruchou paměti související s věkem (AAMI), pokud jde o vliv na výkonnost paměti. Ve studii bylo prokázáno, že suplementace citikolinu (ve srovnání s placebem) vede k významnému zlepšení epizodické a celkové paměti. Tyto výsledky jsou v souladu s důkazy prospěšných účinků citikolinu na paměťové funkce v předchozích studiích.

Epizodická paměť popisuje schopnost zapamatovat a vybav si specifické události ve správném kontextu, spárované s obsahem jako je identifikace, kdy a kde došlo k setkání s určitým objektem. Epizodická paměť je citlivější než ostatní typy paměti na poklesu v důsledku stárnutí, respektive změn, ke kterým v mozku ve vyšším věku dochází. Podle autorů je tato studie první, která prokázala prospěšný vliv citikolinu právě na udržení či zlepšení epizodické paměti, která se často během stárnutí zhoršuje.

Suplementace citikolinu ve studii statisticky významně zlepšila například i selektivní pozornost a parametry prostorového rozsahu (SSp). Tento parametr je důležitý, protože zrakově-prostorová pracovní paměť je v běžné kognitivní významná a schopnost mozku uchovávat zrakové a prostorové informace a následně s nimi manipulovat hraje zásadní roli v rámci vyšších kognitivních funkcí. Pokud jde o me-



chanismus účinku, autoři uvádějí, že, jak ukázaly jiné studie, citikolin zlepšuje bioenergetický metabolismus buněčných membrán neuronů ve frontálním mozkovém laloku. Právě prospěšný vliv citikolinu na tuto oblast mozku je podle autorů jedním z možných mechanismů prospěšného působení citikolinu na kognitivní funkce. Tuto interpretaci podporuje jedna z fyziologických rolí citikolinu v organismu, totiž jeho vliv na zvýšení syntézy fosfatidylcholinu, který představuje primární komponentu buněčné membrány neuronů. Fosfatidylcholinu v buněčných stěnách neuronů během stárnutí ubývá a tím se zhoršuje integrita i funkce těchto buněk. Dřívější animální studie prokázaly zvýšené hladiny fosfatidylcholinu v mozku po opakovaném podávání citikolinu. Klinická studie u zdravých účastníků s 500 mg/den citikolinu po dobu 6 týdnů prokázala zvýšené hladiny biomarkerů syntézy fosfolipidů v mozku, což potvrdilo schopnost citikolinu zvýšit syntézu fosfatidylcholinu. Dostatečná hladina fosfatidylcholinu v plazmě je pozitivně spojena s kognitivní flexibilitou u zdravých dospělých.

Souhrnně řečeno, výsledky této studie svědčí pro prospěšnou roli suplementace citikolinu v prevenci rozvoje poruchy paměti související s věkem. Mechanismem tohoto účinku je pravděpodobně vliv citikolinu na specifické struktury mozku. Obdobně jako v dřívějších studiích s aplikací citikolinu bylo i v této studii prokázáno, že podávání citikolinu je bezpečné a není spojeno s žádnými závažnějšími nežádoucími účinky.

### Závěr

Jak ukázal dosavadní výzkum i výsledky nové studie, citikolin u starších zdravých osob zpomaluje rozvoj kognitivních poruch spojených s věkem, nebo může případně i působit proti jejich vzniku. V referované studii se neprojeví žádné závažné nežádoucí účinky po denní konzumaci citikolinu po dobu 12 týdnů, a tato látka se jeví jako bezpečná a dobře tolerovaná.

významný právě glutathion. Jednou z cest je intravenózní aplikace, ale i při perorálním podávání se podle dosavadních studií glutathion dobře vstřebává ze střeva. Řada studií prokázala, že suplementace GSH může být účinná nejen v prevenci onemocnění spojených s nedostatkem tohoto antioxidantu, ale i jako adjuvantní součást léčby uvedeného typu chorob. Suplementace glutathionu za účelem vyrovnání jeho snížených hladin je proto velmi důležitou strategií pro prevenci a léčbu autoimunitních a dalších onemocnění, na jejichž vzniku se podílí oxidační stres.

**PharmDr. Marek Lapka,**  
**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
 Edukafarm, Praha

### LITERATURA

1. Nakazaki E, Mah E, Sanoshi K, et al. Citicoline and memory function in healthy older adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Nutr* 2021;151:2153–2160.
2. 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.
3. McGlade E, Locatelli A, Hardy J, et al. Improved attentional performance following citicoline administration in healthy adult women. *Food Nutr Sci* 2012;3:769–73.
4. McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, et al. The effect of citicoline supplementation on motor speed and attention in adolescent males. *J Atten Disord* 2019;23:121–34.
5. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996;53:5441–8.
6. Alvarez XA, Laredo M, Corzo D, et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19:201–10.