

# Citikolin v léčbě neurologických onemocnění: systematický přehled

**Citikolin je tělu vlastní látka s protizánětlivým účinkem a neuroprotektivními vlastnostmi. V časopise *Nutrients* byl publikován článek, který shrnuje data o prospěšnosti citikolinu v regeneraci neuronů, vlivu na kognitivní funkce a další oblasti. Mapuje současné možnosti podávání citikolinu v léčbě neurologických onemocnění. Přinášíme souhrn nejdůležitějších informací, který tento článek obsahuje.<sup>1</sup>**

## Úvod

Citikolin (cytidin-5-difosfocholin, CDP-cholin) je sloučenina syntetizovaná v lidském organismu, která je dostupná také ve formě nutričních doplňků. Po podání se v organismu metabolizuje na cytidin a cholin a stává se substrátem pro syntézu fosfatidylcholinu v neuronech. Vykazuje neuroprotektivní vlastnosti díky zvýšení hladiny sirtuinu-1, který reguluje metabolickou homeostázu a stárnutí neuronů, což v důsledku příznivě působí na neurony postižené neurodegenerativními onemocněními jako je Parkinsonova a Alzheimerova choroba (AD). Další mechanismus souvisí s ovlivněním hladin neurotransmiterů v synapsích. Citikolin zvyšuje hladinu dopaminu, serotoninu a noradrenalinu v centrálním nervovém systému, což přispívá k neuroprotekcii při hypoxii. Cholin slouží jako substrát pro syntézu acetylcholinu, který má neuroprotektivní účinek, a snižuje hladinu glutamátu, který je působením na N-methyl-D-aspartátový receptor zodpovědný za poškození mozku při ischemii. Citikolin je navíc prostředníkem k syntéze neuroprotektivního fosfatidylcholinu. Protizánětlivý efekt skrze inhibici fosfolipázy A2 je dalším pravděpodobným mechanismem účinku. Fosfolipáza A2 se podílí na vzniku kyseliny arachidonové, která přispívá ke vzniku zánětu a reaktivních forem kyslíku (ROS). Inhibicí fosfolipázy A2 tak citikolin snižuje zánět, tvorbu ROS a poškození neuronů.

## Citikolin a cévní mozková příhoda

Cévní mozková příhoda (CMP) je jedním z nejčastějších patologických stavů, který

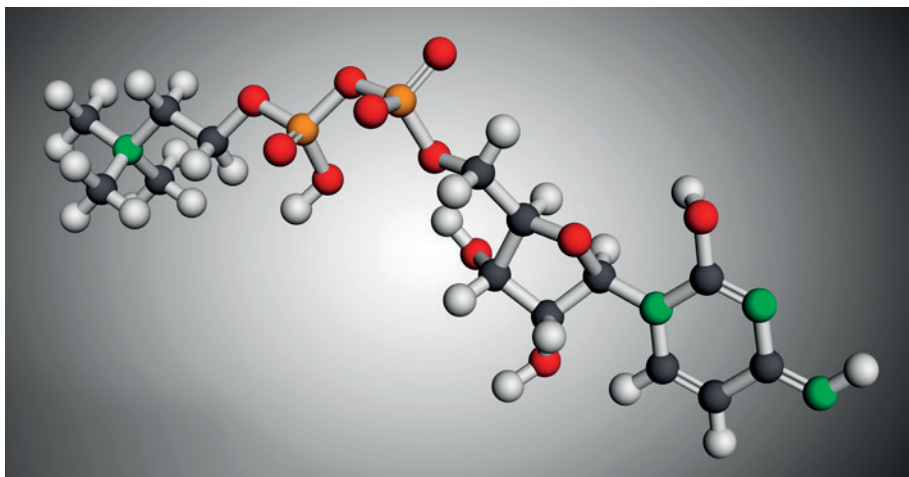
## Citikolin přispívá k neuroprotekcii při hypoxii centrálního nervového systému.

může vést k závažným neurologickým poruchám. K hodnocení účinnosti terapie se používají škálovací systémy jako Barthelův index (BI), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) a modifikovaná Rankinova škála (mRS). NIHSS a mRS se používají k posouzení tělesné dysfunkce u pacientů po iktu, přičemž čím vyšší skóre, tím horší dysfunkce. BI slouží k hodnocení schopnosti zvládat základní úkony a čím vyšší je výsledek na škále, tím lépe respondent funguje.

Mehta a kol. podávali citikolin, edaravon, minocyklin a cerebrolysin pacientům

s ischemickou CMP. Ve skupině s citikolinem bylo skóre NIHSS na začátku 14,00, zatímco po 11 dnech 8,90 a po 90 dnech 3,53 a všechny výsledky vyšly signifikantně.<sup>2</sup> Další studie zkoumala vliv citikolinu na riziko exitu 90 dní po CMP včetně frekvence výskytu neneurologických komplikací během hospitalizace. Při hodnocení mRS měli pacienti s citikolinem po 30 dnech významně nižší skóre a léčba citikolinem byla spojena s nižším rizikem 30denní a 90denní mortality a nižší mírou komplikací.<sup>3</sup>

Studie Alvarez-Sabina et al. zkoumala účinek citikolinu na kvalitu života (QoL) lidí po ischemické CMP pomocí škály EuroQoL-5D.<sup>4</sup> Pacienti s citikolinem měli významně lepší QoL, navíc absence léčby byla prediktorem špatné až velmi špatné QoL. Po 2 letech měli pacienti s citikolinem méně kognitivních poruch. Cho a kol. provedli studii s 4191 pacienty, v které jim byl aplikován citikolin do 24 hodin po CMP (časná skupina) a později než 24 hodin (pozdní skupina).<sup>5</sup> Hodnoty S-NIHSS a s-BI byly v 6. týdnu podávání citikolinu významně lepší než na začátku u čas-



né skupiny. Účinnost terapie byla závislá na dávce a zlepšení bylo významnější u dávky  $\geq$  2000 mg/den. BI skóre po 12 týdnech bylo 56 pro placebo, 71 pro 500 mg, 55 pro 1000 mg a 65 pro 2000 mg citikolinu. K úplnému zotavení po 12 týdnech došlo u 53 % ze skupiny s denní dávkou 500 mg, 29 % ze skupiny s dávkou 1000 mg a 45 % ze skupiny s dávkou 2000 mg.

Další studie zkoumala vliv podání citikolinu na hladiny neurofilamentu a fibrilárních proteinů (FP) u pacientů po ischemické CMP spojené s fibrilací síní. FP jsou citlivé markery poškození mozkové tkáně a účinnosti neuroprotektce a neurofilamentu jsou považována za marker neuronální smrti a jsou užitečná při stanovení prognózy po CMP. Citikolin významně snížil hladiny neurofilamentu a FP a prokázal ochranný účinek na astrocyty a neurony.<sup>6</sup> Kolem 1000 pacientů v multicentrické studii ICTUS dostávalo citikolin po dobu 6 týdnů po ischemické CMP. 90 dní po zahájení léčby dosáhli pacienti s citikolinem lepšího mRS a NIHSS.<sup>7</sup> Ve většině studií měl citikolin významně příznivý dopad na klinické parametry a molekulární změny.

## Citikolin a kognitivní funkce: prevence a léčba demence

Kognitivní funkce zahrnují paměť, pozornost, řeč a další složitější funkce jako abstraktní myšlení, posuzování a kalkulace. Důležitým aspektem při hodnocení léčiv jsou zlepšení stavu, schopnost učení nebo práce. K hodnocení kognice se používá mnoho škál, například Mini Mental State Examination (MMSE) nebo screeningový test mentálních funkcí a demence, kde čím vyšší skóre, tím více je kognice zachována. K dalším testům patří test základních všedních činností (ADL) a test instrumentálních všedních činností (IADL). ADL hodnotí každodenní činnosti jako je hygiena a výživa, IADL zahrnuje činnosti, které zvyšují soběstačnost jedinců a zlepšují QoL. Vyšší skóre v obou testech ukazuje lepší funkce. Test NPI hodnotí typické neuropsychiatrické symptomy jako je změna nálady, chování a vnímání podnětů. Vyšší skóre souvisí s vyšší intenzitou symptomů. K hodnocení deprese se používá geriatrická škála deprese (GDS), kde platí, že čím vyšší skóre, tím závažnější deprese.

V jedné studii byl citikolin kombinován s rivastigminem u pacientů se smíšenou demencí a AD na začátku a ve 3. a 9. měsíci studie pomocí MMSE, ADL, IADL,



## Výsledky studií ukázaly, že citikolin účinně zlepšuje kognitivní funkce.

NPI a GDS. Na začátku nebyly žádné rozdíly mezi skupinami, ale ve 3. a 9. měsíci bylo MMSE u citikolinu významně lepší.<sup>8</sup> Ve výzkumu u pacientů s mírnou vaskulární demencí (MMSE  $\geq$  21) došlo mezi skupinami ve 3. a 9. měsíci k prudkému zlepšení GDS ve skupině citikolinu. Citikolin byl kombinován i s inhibitory acetylcholinesterázy u pacientů s AD a v léčbě skupině bylo dosaženo vyšších hodnot MMSE.<sup>9</sup> Ve studii Spires et al. byl hodnocen účinek citikolinu na paměť u zdravých dobrovolníků.<sup>10</sup> K hodnocení byl použit test logické paměti Wechsler Memory Scale. Po 3 měsících měli pacienti s relativně neefektivní pamětí významně lepší výsledky v testu opožděné logické paměti ve srovnání s výchozími hodnotami. Další studie hodnotila vliv citikolinu na motorické funkce a pozornost u teenagerů pomocí testu označovaného jako Finger

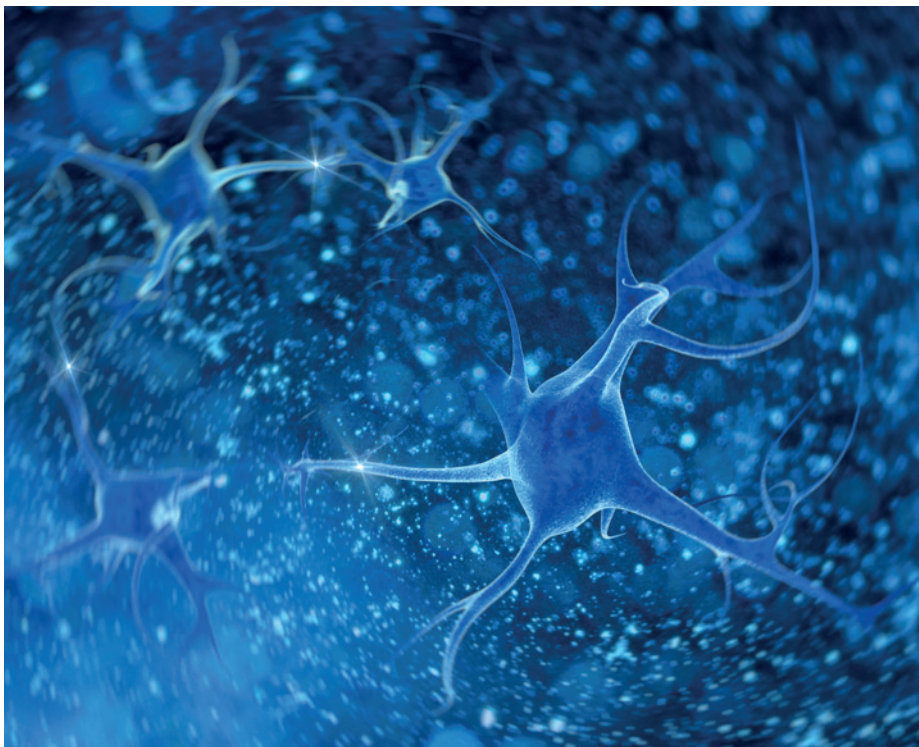
Tap Test (FTT). Při testu subjekt klepne na tlačítko co nejrychleji během určitého času. K hodnocení pozornosti byl použit Ruff 2/7 Selective Attention Test (RSAT) a Computerized Performance Test II (CPT-II), zaměřený na schopnost soustředit se. Hodnoty FTT, CPT-II a RSAT byly vyšší ve skupině citikolinu po 28 dnech podávání; citikolin tak zlepšil motorické funkce, pozornost a snížil impulzivitu.<sup>11</sup>

Výsledky všech uvedených studií ukázaly, že citikolin je účinně zlepšuje kognitivní funkce. U pacientů s demencí různého původu inhiboval citikolin progresi onemocnění, zlepšil každodenní fungování pacientů, zlepšoval kognitivní funkce i u zdravých jedinců.

## Citikolin u pacientů po traumatickém poranění mozku (TBI)

Úrazy hlavy jsou významnou příčinou invalidity a úmrtnosti. Ve studii Trimme-la a kol. bylo 67 pacientům s TBI na jednotce intenzivní péče (JIP) podán citikolin.<sup>12</sup> Mortalita na JIP byla 5% u citikolinu a 24% u kontrol, mortalita během hospitalizace byla 9% a 24%. Šestiměsíční mortalita ve skupině s citikolinem byla 13% (u placebo 28%). Pacienti, kterým byl podáván ci-





তিকোলিন, měli vyšší šance přežít na JIP, v nemocnici a přežít po 6 měsících léčby.

### **Citikolin v regeneraci periferních nervů po poranění a léčbě neuropatické bolesti**

Jedna z nejčastějších příčin poškození periferních nervů a výskytu neuropatické bolesti jsou degenerativní změny. Použití citikolinu bylo dosud studováno na animálních modelech. Studie zkoumala vliv citikolinu (v koncentraci 100  $\mu\text{mol/l}$  a dávce 0,4 a 0,8 ml) na regeneraci poškozeného sedacího nervu. Po 4 týdnech léčby se neuropatická bolest objevila pouze u 2 z 10 laboratorních zvířat (potkanů) ve skupině s 0,4 ml citikolinu a u 4 z 10 zvířat ve skupině 0,8 ml. Citikolin byl účinný při zmírnění neuropatické bolesti a snížení motorického deficitu.<sup>13</sup> V jiné studii dostávali potkani s poraněným sedacím nervem citikolin ve 3 dávkách: 300, 600 a 900  $\text{mmol/kg}$  po 4, 8 a 12 týdnů. V dávce 900  $\text{mmol/kg}$  vedl citikolin ke zlepšení funkce sedacího nervu v 8. i 12. týdnu a v dávce 600  $\text{mmol/kg}$  způsobil zlepšení po 12 týdnech. Histologické vyšetření ve skupině 900  $\text{mmol/kg}$  citikolinu ukázalo výrazně hustší síť axonů a více myelinizace.<sup>14</sup> Jiná studie hodnotila vliv citikolinu na neuropatickou bolest vzniklou po podávání oxaliplatinu (OXA).<sup>15</sup> Citikolin snížil riziko vzniku neuropatické bo-

### **Citikolin se ukázal jako slibná látka, snižující neuropatickou bolest a urychlující regeneraci nervů.**

ti (zvýšil práh bolesti) na dávce závislým způsobem. Citikolin podporuje regeneraci nervů a snižuje neuropatickou a zánětlivou bolest. Výsledkem byla rychlejší a intenzivnější regenerace nervů, která byla viditelná na makroskopických i mikroskopických snímcích. Po podání citikolinu byla pozorována hustší síť axonů a snížené koncentrace a aktivita metaloproteináz.

#### **Závěr**

Tento systematický přehled ukázal širokou škálu využití citikolinu u neurologických patologických stavů. U demence je užitečný především pro inhibici progresu onemocnění a zvrácení nepříznivých změn. Citikolin zlepšil paměť a další kognitivní funkce u zdravých dobrovolníků a ukázal se jako slibné léčivo na snížení neuropatické bolesti a urychlení regenerace nervů. ■

#### **Literatura**

1. Jasielski P, Piedad F, Piwek M, et al. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients* 2020;12:3113.
2. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, et al. Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful? *J Neurosci Rural Pr* 2019;10:576–581.
3. Leon-Jimenez C, Chiquete E, Cantu C, et al. Citicoline for acute ischemic stroke in Mexican hospitals: A retrospective postmarketing analysis. *Methods Find. Exp Clin Pharm* 2010;32:325–30.
4. Álvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17:390.
5. Cho H.-J, Kim Y. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: Drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharm* 2009;31:171.
6. Tykhomyrov AA, Kushnir YS, Nedzvetsky VS, et al. Citicoline affects serum angiostatin and neurospecific protein levels in patients with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Ukr Biochem J* 2019;91:34–45.
7. Yu C, Zelterman D. A parametric meta-analysis. *Stat Med* 2019;38:4013–4025.
8. Castagna A, Cotroneo AM, et al. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig* 2016;36:1059–65.
9. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimer's Dis* 2017;56:557–565.
10. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Citicoline Improves Verbal Memory in Aging. *Arch Neurol* 1996;53:441–448.
11. McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, et al. The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males. *J Atten Disord* 2015;23:121–134.
12. Trimmel H, Majdan M, Wodak A, et al. Citicoline in Severe Traumatic Brain Injury: Indications for Improved Outcome: A Retrospective Matched Pair Analysis From 14 Austrian Trauma Centers. *Wien Klin Wochenschr* 2018, 130, 37–44.
13. Emril DR, Wibowo S, Meliala L, et al. Cytidine 50-diphosphocholine administration prevents peripheral neuropathic pain after sciatic nerve crush injury in rats. *J Pain Res* 2016;9:287–291.
14. Kaplan T, Kafa IM, Cansev M, et al. Investigation of the dose-dependency of citicoline effects on nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Turk Neurosurg* 2013;24:54–62.
15. Kanat O, Kanat D, Bagdas D, et al. Preclinical evidence for the antihyperalgesic activity of CDP-choline in oxaliplatin-induced neuropathic pain. *J Buon J Balk Union Oncol* 2013;18:1012–1018.

PharmDr. Marek Lapka,  
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.