

Citikolin – biogenní látka s neuroprotektivním účinkem



V rozvinutých zemích se významně prodlužuje průměrná délka života. Přispívá k tomu rozšíření kvalitnější životosprávy a zlepšování životního prostředí, ale i pokroky ve zdravotnické péči: Soudobá medicína umožňuje vyléčení či dlouhodobou kontrolu onemocnění, která dříve byla smrtící. Prodlužování lidského života však staví medicínu před nové problémy – zvyšuje se totiž výskyt onemocnění charakteristických právě pro vyšší věk. Zvláštní význam mají onemocnění postihující centrální nervovou soustavu, především poruchy kognitivních funkcí, mezi které patří např. Alzheimerova choroba a další demence různé etiologie; jejich výskyt neustále roste.

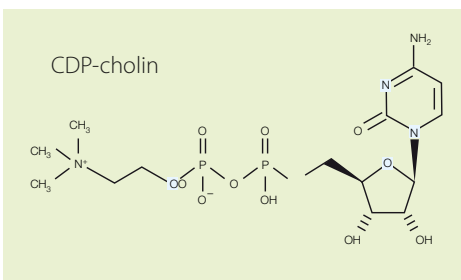
Mezi kognitivní funkce, které představují jednu z hlavních oblastí psychiky, patří např. paměť, myšlení, orientace, schopnost koncentrace, řeč. Podle míry narušení těchto funkcí rozeznáváme dvě hlavní skupiny pacientů. U pacientů s mírnou kognitivní poruchou (*mild cognitive impairment*, MCI) jsou v popředí především výpadky paměti výraznější, než by odpovídalo věkovému průměru, a (na rozdíl od běžné stařecké zapomětivosti) jsou zjevné i okolí pacienta. Pacienti s MCI jsou sice obvykle soběstační, ale mají zvýšené riziko progresu – přechodu do demence. Jako syndrom demence se označuje výrazná porucha kognitivních funkcí, spojená s různými dalšími patologickými projevy, např. poruchami chování, poruchami sociální interakce. Charakteristická je snížená soběstačnost. Riziko vzniku demence stoupá se vzrůstajícím věkem, výskyt v evropské populaci stoupá z přibližně 2% u 65letých na více než desetinásobek u 85letých a se stárnutím populace celkový výskyt vzrůstá.

Bezprostředním důvodem poruch kognitivních funkcí je zhoršení činnosti mozkové kůry, které může mít různé příčiny. Tyto pří-

činy lze rozdělit na patologické procesy primárně postihující mozkové buňky (neurodegenerativní choroby) a na procesy postihující tyto buňky sekundárně na základě poruch cévního zásobení mozku (vaskulární typ demence). K neurodegenerativním chorobám patří Alzheimerova nemoc (je příčinou přibližně 70% všech demencí), Parkinsonova nemoc a další. Příkladem neurodegenerativních onemocnění je Alzheimerova choroba, při které se v mozkových buňkách ve zvýšené míře tvoří bílkovina beta-amyloid, vzniká porucha metabolismu neuronů a narušuje se funkce synapsí, tedy komunikace mezi buňkami. Dále dochází k poruše výživy neuronů a později k jejich zániku (apoptóze). Druhou skupinou kognitivních poruch jsou vaskulární demence; u kterých porucha mozkových buněk vzniká sekundárně, na základě různých cévních onemocnění, která vedou k ischemii mozku, např. cévních mozkových příhod. Nejběžnější z vaskulárních demencí je tzv. multiinfarktová demence. Vaskulární a neurodegenerativní demence se mohou kombinovat (tzv. smíšená demence); vaskulární faktory významně urychlují rozvoj

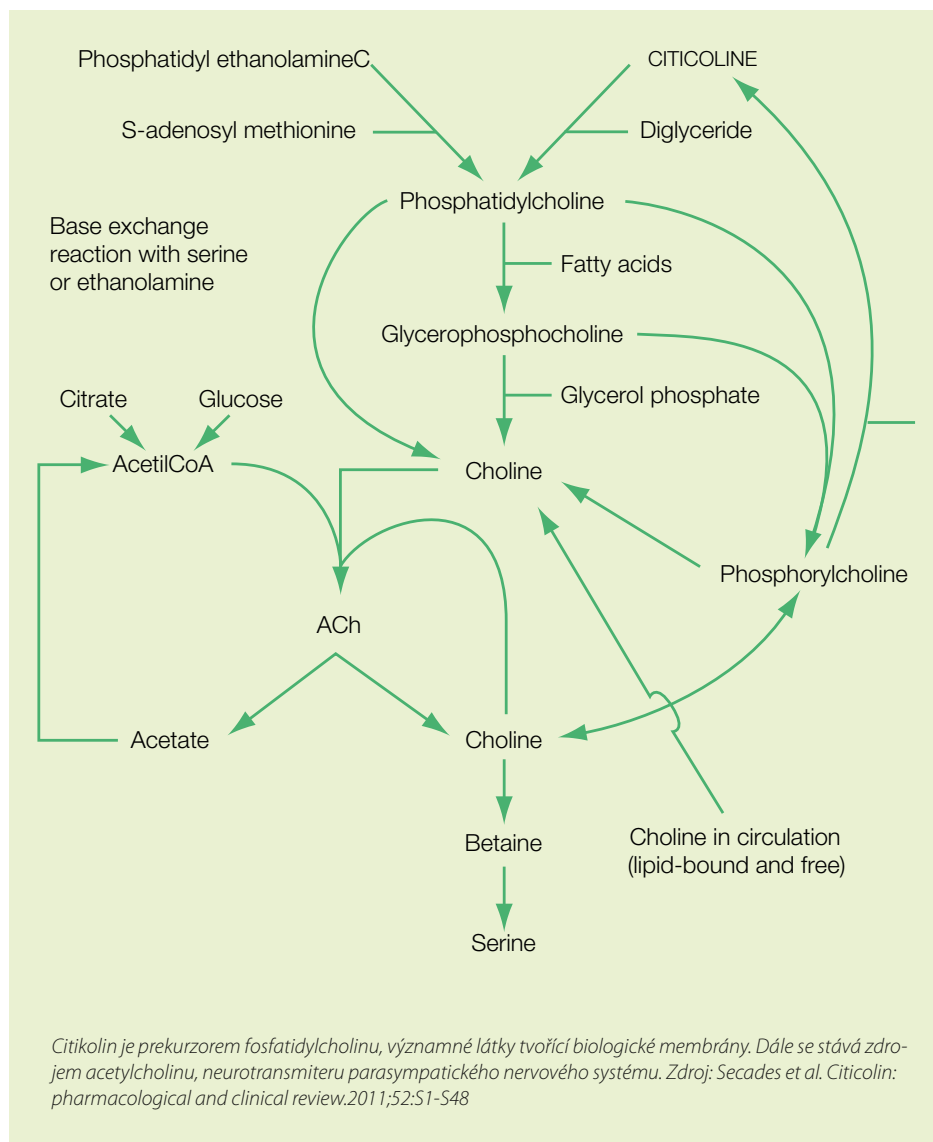
demence i u pacientů s již probíhajícím neurodegenerativním onemocněním. Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova choroba, následují vaskulární demence, dále smíšené demence, kolem 8% Parkinsonova nemoc, zbytek tvoří jiné příčiny.

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. Užitečná je i podpůrná a symptomatická léčba paměti a dalších 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, jako je MCI. Pro zlepšení kognitivních funkcí se užívají především různá léčiva řazená do skupin kognitiv a nootropik, která různým mechanismem pozitivně zasahují do metabolismu mozkových buněk, chrání je a zlepšují jejich funkci. Jedním z nootropik s neuroprotektivními a dalšími prospěšnými účinky je citikolin.



Charakteristika

Citikolin (cytidin-5'-diphosphocholin, CDP-cholin) je tělu vlastní (biogenní) látka, která se vyznačuje neuroprotektivním účinkem – pozitivně působí na strukturu a funkci mozkových buněk a tím přispívá ke zlepšení kognitivních funkcí. Toto působení je zprostředkováno řadou mechanismů. Především je citikolin prekurzorem fosfatidylcholinu, který je základní složkou stěny nervových buněk. Dále citikolin přispívá k tvorbě sfingomyelinu, základní složky myelinových pochv obalujících výběžky neuronů. Citikolin také přispívá k obnově mitochondrií, organel zodpovědných za tvorbu buněčné energie. Chrání mozkové buňky i tím, že zvyšuje syntézu antioxidantu glutathionu. Citikolin působí proti peroxidaci lipidů, tedy procesu, který poškozuje buněčné membrány neuronů. Má i antiapoptotický účinek, což má



význam u neurodegenerativních onemocnění, u kterých dochází k zániku (apoptóze) neuronů. Zvyšuje i syntézu neuroprotektivně působící bílkoviny označované jako sirtuin 1. Citikolin je pro funkci mozku důležitý i tím, že přispívá k adekvátní komunikaci buněk podporou syntézy neurotransmiterů – především zvyšuje v mozku tvorbu acetylcholinu, ale i dalších neurotransmiterů – noradrenalinu a dopaminu.

Těmito mechanismy přispívá citikolin k ochraně struktury a zlepšení funkce mozkových buněk, což má zvláště důležitý význam při ohrožení mozku ischemií vaskulárního původu i při neurodegenerativních chorobách. Po perorálním i parenterálním podání dochází nejprve k jeho hydrolýze na cytidin a cholin a po prostupu hematoencefalickou bariérou k opětovné resyntéze na citikolin.¹⁻⁵

Klinické studie

Byla provedena řada klinických studií účinnosti a bezpečnosti citikolinu u pacientů s kognitivními poruchami vaskulárního a neurodegenerativního původu.

Studie, do které byli zařazeni pacienti s Alzheimerovou nemocí, jimž byl podáván citikolin v dávce 1000 mg denně po dobu 30 dní, ukázala, že citikolin zlepšoval kognitivní funkce především u pacientů, u kterých onemocnění začalo před 65. rokem věku.⁶ V další studii byl podáván citikolin (1000 mg/den) pacientům s Alzheimerovou nemocí a multiinfarktovou vaskulární demencí po dobu 3 měsíců; výsledkem bylo zlepšení kognitivních funkcí (test MMSE) a deprese.⁷ V jiné randomizované, placebem kontrolované studii byl podáván 30 pacientům Alzheimerovou nemocí citikolin

v dávce 1000 mg denně po dobu 12 týdnů. Citikolin zlepšoval kognitivní funkce i perfuzi mozku.⁸ I v dalších studiích byla prokázána účinnost citikolinu ve zlepšení krevního průtoku mozku u pacientů s Alzheimerovou chorobou.^{9,10}

Metaanalýza 14 studií s pacienty s kognitivními poruchami vaskulárního původu ukázala bezpečnost podávání citikolinu a evidenci jeho účinnosti v ovlivnění především paměti a chování.³ V randomizované dvojité zasklepené studii, do které bylo zařazeno 509 pacientů s demencí mírného až středního stupně vaskulárního původu byl podáván citikolinu (1000 mg i.m. denně) nebo placebo v šesti 21denních cyklech. Studie prokázala účinnost citikolinu ve zlepšení kognitivních funkcí (škála CIBIC – *Clinician's Interview-Based Impression of Change*).³ Ve studii IDEALE byla zkoumána účinnost citikolinu (1000 mg/den) u seniorů s mírnou kognitivní poruchou vaskulárního původu. Do studie bylo zařazeno 349 pacientů. Vyšetření kognitivních funkcí (např. MMSE) proběhlo na začátku studie, po 3 a 9 měsících léčby. Výsledky ukázaly, že ve skupině citikolinu došlo během sledování k mírnému zlepšení kognitivních funkcí (MMSE), zatímco v kontrolní skupině k postupnému zhoršování, takže po 3 a 9 měsících byly výsledky v kontrolní skupině signifikantně horší než ve skupině citikolinu. Léčba citikolinem byla dobře tolerována.¹¹ V retrospektivní studii VITA byla zkoumána účinnost citikolinu ve skupině

272 pacientů s poruchou kognitivních funkcí vaskulárního původu (např. stavy zmatenosti). Výsledky ukázaly, že podávání citikolinu (2000 mg/den i.v. po dobu 5–10 dní) vedlo (ve srovnání s kontrolní skupinou) ke zlepšení funkční samostatnosti pacientů a snížení potřeby pomoci.¹² Metaanalýza, která zahrnovala 14 randomizovaných studií, do kterých bylo zahrnuto více než 800 pacientů s kognitivními poruchami vaskulárního původu¹³ ukázala, že podávání citikolinu zlepšovalo kognitivní funkce, především paměť a behaviorální parametry.

Poruchou kognitivních funkcí jsou ohroženi i pacienti, kteří prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP). V randomizované studii zkoumali autoři účinnost a bezpečnost dlouhodobého podávání citikolinu v prevenci poruchy kognitivních funkcí u pacientů, kteří poprvé prodělali ischemickou CMP. Do studie bylo zařazeno 347 pacientů, všichni dostávali obvyklou léčbu a u 172 byl přidáván citikolin v dávce 1000 mg denně. Skupina léčená citikolinem dosahovala statisticky lepších výsledků v některých parametrech po 6 a 12 měsících léčby, nikdo z pacientů nemusel léčbu přerušit pro nežádoucí účinky.¹⁴ I v dalších studiích se potvrdila prospěšnost aplikace citikolinu u pacientů, kteří prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu.^{15–17}

Neuroprotektivní účinek citikolinu byl také testován u pacientů s Parkinsonovou

chorobou (která patří, obdobně jako Alzheimerova nemoc, mezi neurodegenerativní onemocnění). Ve studii, v které byl testován účinek přidání citikolinu (500 mg/den i.m.) ke standardní léčbě kombinací levodopa + inhibitor dopa-dekarboxylázy, se ukázalo, že citikolin vedl ke zlepšení v oblasti bradykineze a rigidity.¹⁸ I další studie s pacienty s Parkinsonovou chorobou ukázaly, že přidání citikolinu ke standardní léčbě je prospěšné a umožňuje snížení dávky levodopy a tím i redukci případných nežádoucích účinků léčby.^{19–22}

Autor přehledné práce o podávání citikolinu v léčbě kognitivních poruch¹ uvádí, že v některých dalších studiích, zvláště s relativně krátkodobou aplikací, nedosahovaly vždy výsledky statistické signifikance, což dává do souvislosti s nedostatečně dlouhým podáváním. Upozorňuje, že vzhledem ke komplexním mechanismům neuroprotektivního působení citikolinu vyžaduje nástup klinických projevů účinnosti dlouhodobou aplikací. Jak autor uvádí, studie potvrdily, že citikolin je v používaných dávkách od 500 do 2000 mg denně bezpečné, dobře tolerované léčivo. pro nežádoucí účinky.¹⁴ I v dalších studiích se potvrdila prospěšnost aplikace citikolinu u pacientů, kteří prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu.^{15–17}

*Odborná redakce Edukafarm
Literatura u autorů*



UNIVERZITNÍ VZDĚLÁVACÍ CENTRUM KLINICKÉ FARMACIE

Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze v úzké spolupráci s EU COST Action 2015-2018 a dalšími spolupracujícími subjekty Vás srdečně zve na

mezinárodní kurz spojený s evropskou tréninkovou školou racionální geriatrické farmakoterapie pod názvem

„RACIONÁLNÍ A INDIVIDUALIZOVANÁ FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ - PRIORITY NÁSLEDUJÍCÍCH DESETILETÍ“.

**Kurz proběhne v Lékařském domě v Praze
dne 25.-27. dubna 2016.**

Mezinárodní akce nabízí možnost vyslechnout si vynikající přednášky v angličtině a zúčastnit se interaktivních workshopů pod vedením kvalitních lektorů. Registrace na akci je otevřena na webových stránkách UCKF (<http://www.faf.cuni.cz/Studium/Celozivotni-vzdelavani/Univerziti-vzdelavaci-centrum-klinicke-farmacie/Akce/KURZ-c14-4650114/>).

Registrovat se můžete na jednotlivé dny nebo celý kurz. Za nižší účastnický poplatek jsou registrace dostupné do 31.3., za vyšší poplatek do 20.4. 2016.

PharmDr. Fialová Daniela, PhD.

Vedoucí Univerzitního vzdělávacího centra klinické farmacie

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

tel.+420 731 029 291

e-mail: daniela.fialova@faf.cuni.cz