

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 výraznější výpadky paměti, než by odpovídalo věkovému průměru, na rozdíl od běžné stařecké zapomětivosti 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 narůstá.

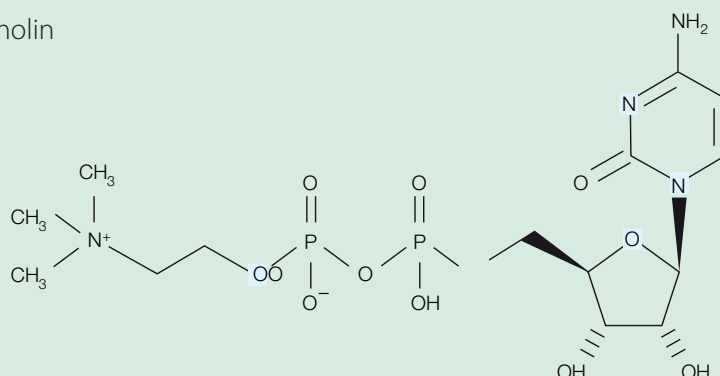
Bezprostředním důvodem poruch kognitivních funkcí je zhoršení činnosti mozkové kůry, které může mít různé příčiny. Tyto příčiny lze rozdělit na patologické procesy primárně postihující mozkové buňky (neurodegenerativní choroby) a na procesy postihující tyto buňky sekundárně na základě poruch cévního 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

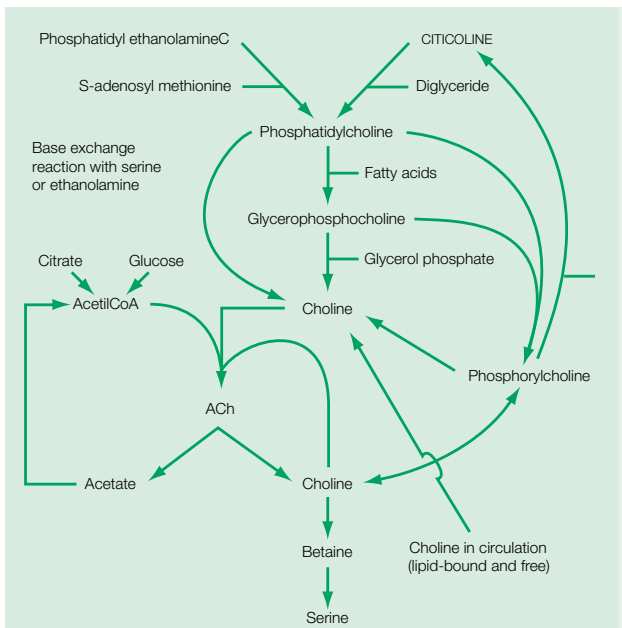
k poruše výživy neuronů a později k jejich zániku (apoptóze). Druhou skupinou kognitivních poruch jsou vaskulární demence, u nichž porucha mozkových buněk vzniká sekundárně, na základě různých cévních onemocnění, která vedou k ischemii mozku, např. cévních mozkových příhod. Nejběžnější z vaskulárních 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 smíšená 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

CDP-cholin





Obrázek 1: Citikolin je prekurzorem fosfatidylcholinu, významné látky tvořící biologické membrány. Dále se stává zdrojem acetylcholinu, neurotransmiteru parasympatického nervového systému. Zdroj: Secades et al. *Citicoline: pharmacological and clinical review*. 2011;52:51–548

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 sfinomyelinu, základní složky myelinových pochev 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 působících bílkovin

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 hydrolyze na cytidin a cholin a po prostupu hematoencefalickou bariérou k opětovné resyntéze na citikolin.^{1–5}

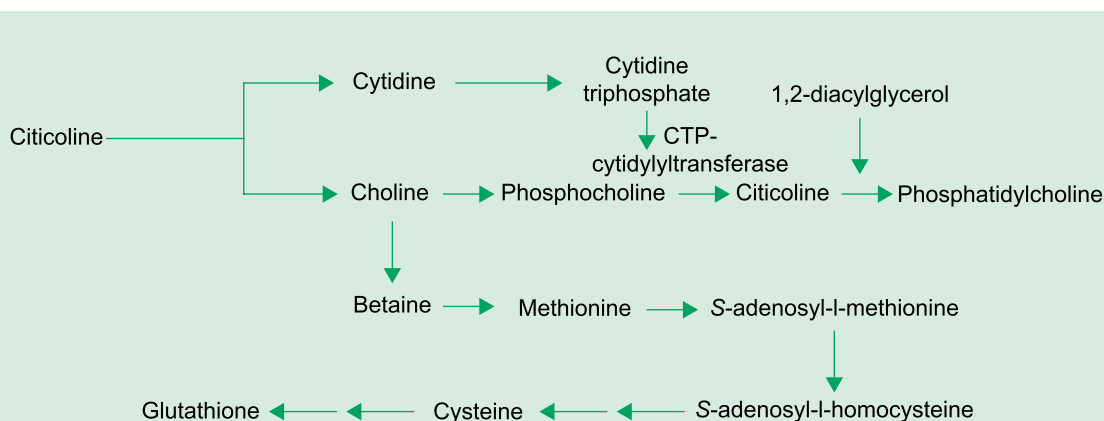
Klinické studie

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 s Alzheimerovou nemocí citikolin v dávce 1000 mg denně po dobu 12 týdnů. Citikolin zlepšoval kognitivní funkce i perfuzi mozku.⁸ V dalších studiích byla prokázána účinnost citikolinu ve zlepšení krevního průtoku mozkiem 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 zaslepené studii, do které bylo zařazeno 509 pacientů



Obrázek 2: Citikolin hraje svou roli i jako prekurzor methioninu, S-adenosylmethioninu, cysteinu a následně detoxikačně působícího glutathionu. Zdroj: Gareri et al. *The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives*. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;10:1421–1429.

Odborná redakce
Edukafarm, Praha

LITERATURA

- Gareri 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.
- Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(suppl B):1–54.
- 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.
- Hurtado O, Lizaola I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke* 2011;42(suppl 1):S33–S35.
- Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms. *in: cerebral ischemia*. *J Neurochem* 2002;80:12–23.
- Franco-Maside A, Caamaño J, Gómez MJ, Cabellos R. 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.
- Cabellos 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 NY Acad Sci* 1993;695:321–323.
- Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, 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;21:633–644.
- Franco-Maside A, Caamaño J, Gómez MJ, Cabellos R. 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.
- Fernández-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;6:279–284.
- 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;8:131–137.
- 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;7:113–118.
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD000269.
- Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:146–154.
- Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 1995;56:637–660.



s demencí mírného až středního stupně vaskulárního původu, byl podáván citikolin (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 nichž 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 níž 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 aplikaci. Jak autor uvádí, studie potvrdily, že citikolin je v používaných dávkách od 500 do 2000 mg denně bezpečné, dobře tolerované léčivo.

LITERATURA

17. Bruhwyler J, Vandorpe J, Geczy J. Multicentric open-label study of the efficacy and tolerability of citicolin in the treatment of acute cerebral infarction. *Curr Therap Res Clin Exptl* 1997;58:309–316.
18. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, et al. A randomized dose-response trial of citicolin in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671–678.
19. Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology* 1982;8:289–296.
20. García-Mas A, Rossiñol A, Roca M, Lozano R, Rosselló J, Llinas J. Effects of citicolin in subcortical dementia associated with Parkinson's disease assessed by quantified electroencephalography. *Clin Ther* 1992;14:718–729.
21. Martí Massó JF, Urtsun M. Citicolin in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 1991;13:239–242.
22. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, et al. Citicolin in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 1990;12:489–495.
23. Cubells JM, Hernando C. Clinical trial on the use of cytidine diphosphate choline in Parkinson's disease. *Clin Ther* 1988;10:664–671.