Uszkodzenie błon komórkowych jako cel interwencji terapeutycznej w procesach neurozwyrodnieniowych — miejsce citikoliny

Adriana Mikus[1], Aleksandra Pietruczuk[1], Jarosław Sławek[2, 3], Konrad Rejdak[1]

[1]Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
[2]Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
[3]Oddział Neurologii i Udarowy Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus" sp. z o.o. w Gdańsku

STRESZCZENIE

Rozpad błon komórkowych jest charakterystyczną cechą i końcowym etapem neurozwyrodnienia, zarówno przebiegającego ostro (np. uraz i udar mózgu), jak i przewlekle (np. choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera [AD, *Alzheimer disease*]). W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań doświadczalnych i klinicznych, w których analizowano zmiany stężeń fosfolipidów zawierających cholinę, będących wskaźnikiem uszkodzenia błon komórkowych neuronów. Wykazano, że takie procesy patologiczne, jak uwalnianie glutaminianu, napływ wapnia do komórki oraz aktywacja fosfolipazy A2, stanowią istotne etapy kaskady zmian prowadzących do rozpadu błon komórkowych w warunkach niedotlenienia i niedokrwienia. W badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego wskazano wzrost związków zawierających cholinę w mózgach pacjentów z AD i z innymi chorobami neurozwyrodnieniowymi. Stwierdzenie, że cholina była czynnikiem regulującym szybkość biosyntezy fosfolipidów, stało się podstawą do dalszych badań klinicznych mających na celu przeciwdziałanie rozpadowi fosfolipidów, między innymi przez podawanie choliny i cytydyny. Prezentowany artykuł przedstawia aktualne dane dotyczące terapeutycznego działania citikoliny, ukierunkowanego na odbudowę integralności błon komórkowych, oparte na badaniach klinicznych u pacjentów z różnymi schorzeniami neurozwyrodnieniowymi.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (1), 24–31

Słowa kluczowe: błony komórkowe, neurozwyrodnienie, citikolina

PATOFIZJOLOGIA NEUROZWYRODNIENIA — ROLA ZACHOWANEJ INTEGRALNOŚCI BŁON KOMÓRKOWYCH

Rozpad błon komórkowych jest cechą charakterystyczną i końcowym etapem procesów neurozwyrodnieniowych, zarówno tych przebiegających ostro (np. uraz, udar mózgu), jak i przewlekle (np. choroba Parkinsona [PD, *Parkinson's disease*], choroba Alzheimera [AD, *Alzheimer's disease*]). Zidentyfikowano wiele potencjalnych przyczyn ostrych procesów neurozwyrodnienia, takich jak niedotlenienie, niedokrwienie oraz bezpośredni uraz struktur mózgowia. Niestety pierwotna przyczyna przewlekłych chorób neurozwyrodnieniowych nadal pozostaje nieznana, mimo że opisano podstawowe zjawiska patogenetyczne związane z odkładaniem się nieprawidłowych konformacji białek. Nadal nie udało się rozstrzygnąć, czy jest to przyczyna, czy tylko etap w procesie neurodegeneracji, obejmującym takie zjawiska, jak ekscytotoksyczność aminokwasów pobudzających (jak glutaminian), stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondriów oraz proces zapalny. Ostatnio dyskutuje się nad teorią prionową tłumaczącą patomechanizm schorzeń neurozwyrodnieniowych, w których nie-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel. 81 724 47 20, faks 81 724 45 40, e-mail: krejdak@europe.com

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0007

prawidłowe złogi białkowe mają być generowane w mechanizmie przypominającym choroby prionowe, czyli przez połączenia komórkowe i „propagację" neurodegeneracji według określonego wzorca anatomicznego — od komórki do komórki.

Dwa kluczowe mechanizmy śmierci komórkowej to martwica i apoptoza. Proces martwicy jest typowy dla ostrych stanów uszkodzenia, podczas gdy apoptoza to zaprogramowana śmierć komórki, która leży u podłoża postępujących schorzeń neurozwyrodnieniowych. Uważa się, że jednym z mechanizmów aktywacji apoptozy w chorobach neurodegeneracyjnych jest ekscytotoksyczność, czyli proces związany z nadmierną stymulacją receptorów pobudzających NMDA (*N- methyl-D-aspartate*) i AMPA (α-*amino-3-hydroxy-5-methyl-4--isoxazolepropionic acid*) przez ekscytotoksyczny neurotransmiter — kwas glutaminowy [1].

Kwas glutaminowy jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jego synteza odbywa się w komórkach gleju przy udziale glutaminy oraz enzymu mitochondrialnego — glutaminazy. Następnie glutaminian jest transportowany do pęcherzyków synaptycznych. W trakcie depolaryzacji neuronu dochodzi do uwolnienia kwasu glutaminowego do przestrzeni synaptycznej, co w efekcie powoduje pobudzenie licznych receptorów. Kolejno glutaminian zostaje wychwycony do sąsiednich komórek glejowych przez transporter aminokwasów pobudzających (EAAT, *excitatory aminoacid transporter*), a przy udziale enzymu — syntetazy glutaminy — przekształca się w glutaminę [2].

Kwas glutaminowy ma zasadniczy wpływ na dwa typy receptorów: jonotropowe (NMDA, AMPA, receptor kainowy) oraz metabotropowe. W wyniku pobudzenia postsynaptycznych receptorów jonotropowych dochodzi do otwarcia kanałów jonowych i napływu jonów wapnia do wnętrza komórki, co w efekcie wyzwala potencjał czynnościowy. Najważniejsze znaczenie dla układu glutaminergicznego ma receptor NMDA (GRIN, *glutamate receptor, ionotropic*, *NMDA*), którego nazwa pochodzi od wybiórczego agonisty receptora, jakim jest kwas N-metyl-D-asparaginowy [3, 4].

Jak już wspomniano, pobudzenie receptorów NMDA, zarówno bezpośrednie przez wzrost stężenia agonisty, jak i pośrednie przez jony wapnia, ma istotne znaczenie w procesie ekscytotoksyczności neuronalnej związanej z nadmierną aktywacją receptora. W wyniku tego zjawiska dochodzi do upośledzenia produkcji adenozynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*), zaburzeń transportu błonowego oraz wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, prowadzącego do aktywacji kaskady enzymów związanych z zaprogramowaną śmiercią komórki [5]. Konsekwencją apoptozy jest uwolnienie i rozproszenie znacznych ilości kwasu glutaminowego do przyległych komórek, co prowadzi do rozprzestrzeniania się procesu neurodegeneracyjnego. Zjawisko to ma kluczowe znaczenie nie tylko w chorobach neurozwyrodnieniowch, ale również w urazach czaszkowo-mózgowych, zmianach niedokrwiennych czy zapalnych OUN [2].

Kolejnym jonotropowym receptorem glutaminergicznym jest receptor AMPA (GRIA, *glutamate receptor, ionotropic, AMPA*), którego nazwa pochodzi od agonisty receptora — kwasu α-amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego (AMPA). Funkcja receptora AMPA wiąże się z przepływem jonów Na^+ i K^+, a w niektórych przypadkach — jonów Ca^{2+}. Z kolei fizjologiczna rola receptorów AMPA nie jest do końca poznana.

Skutkiem tych zmian jest rozpad błon komórkowych, którego wskaźnikiem jest podwyższone stężenie choliny w mózgach chorych. Jak wiadomo, modelem budowy błon komórkowych jest model mozaikowy, zgodnie z którym podstawę błony komórkowej stanowi dwuwarstwowa struktura lipidowa. Do powstania biowarstwy lipidowej niezbędna jest obecność lipidów mających długie lipofilne łańcuchy, w związku z czym największą grupę lipidów błonowych stanowią fosfolipidy i sfingomieliny, a w nieco mniejszym stopniu również glikolipidy.

Pod względem chemicznym fosfolipidy są pochodnymi kwasu fosfatydowego, którego rdzeń stanowi cząsteczka glicerolu zestryfikowana dwoma długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi i kwasem fosforowym. W fosfolipidach błonowych jedna z grup hydroksylowych kwasu fosfatydowego

jest dodatkowo zestryfikowana cząsteczką alkoholu. Z kolei sfingolipidy stanowią 20–30% wszystkich lipidów błon plazmatycznych komórek nerwowych, a ich podstawowym elementem budowy jest długołańcuchowy aminoalkohol — sfingozyna. Synteza sfingolipidów odbywa się w aparacie Golgiego, następnie są one z niego transportowane do błony plazmatycznej w formie monomerów [6, 7].

Wśród sfingolipidów wyróżnia się: sfingomieliny, ceramidy, glikosfingolipidy (cerebrozydy, gangliozydy i sulfatydy) oraz fosfosfingozydy (sfingomielidy). Główną cechą charakterystyczną sfingomielin jest to, że mają pierwszorzędową grupę hydroksylową zestryfikowaną kwasem fosforowym, natomiast jedna z grup hydroksylowych tego kwasu jest zestryfikowana krótkołańcuchowym aminoalkoholem: etanoloaminą, seryną lub choliną [8]. Z kolei glikolipidy w swojej budowie zawierają ceramid, czyli sfingozynę połączoną wiązaniem amidowym z kwasem tłuszczowym. Pierwszorzędowa grupa hydroksylowa sfingozyny tworzy wiązanie glikozydowe z cukrem. Ponadto w przeciwieństwie do sfingolipidów, glikolipidy są pozbawione w swojej budowie kwasu fosforowego. Funkcją glikosfingolipidów jest ochrona komórek przed czynnikami zewnętrznymi przez tworzenie wytrzymałej mechanicznie i chemicznie najbardziej zewnętrznej warstwy błony komórkowej. Ponadto produkty metabolizmu złożonych sfingolipidów odpowiadają za przekazywanie sygnałów blokujących apoptozę oraz redukujących negatywne skutki stresu [7, 9].

W wynikach dotychczasowych badań doświadczalnych wskazuje się, że w warunkach świeżego niedokrwienia lub niedotlenienia mózgu inicjowanie rozpadu błon komórkowych w hodowlach komórkowych obejmujących neurony odbywa się głównie przez spadek stężenia ATP oraz uwalnianie glutaminianu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. W efekcie dochodzi do aktywacji receptorów NMDA, napływu jonów wapnia do komórki oraz aktywacji fosfolipazy A2 (PLA2-komórkowej). Konsekwencją tych procesów są rozkład fosfatydylocholiny (PC, *phosphatidylcholine*), uwolnienie znacznych ilości wolnych kwasów tłuszczowych oraz lysofosfatydylocholiny, która następnie pod wpływem lysofosfolipazy jest rozkładana do glicerolofosfocholiny (GPCh, *glycerophosphocholine*) oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Dalszy metabolizm GPCh może przebiegać dwojako: przez hydrolizę GPCh do wolnej choliny, a następnie do acetylocholiny lub przez hydrolizę GPCh do fosfocholiny, która przy udziale enzymu cytydylotransferazy (CT) przekształca się w CDP-cholinę (cytydylo-5'difosfocholina), będącą prekursorem fosfatydyocholiny [10].

Konsekwencją opisanych badań podstawowych były kolejne etapy, badające rolę choliny w procesach neurozwyrodnieniowych. Wyniki badań metodą MRS uwidoczniły obecność związków zawierających cholinę w hipokampach pacjentów cierpiących na AD. Jednocześnie w badaniach patomorfologicznych wykazano istotny wzrost stężenia glicerofosfocholiny, metabolitu PC, będącego wskaźnikiem aktywacji PLA2. Ponadto udowodniono, że białko amyloidu 4 ma znaczący udział w obniżeniu stężenia choliny w wyniku aktywacji fosfolipazy A2, prowadzącej do rozpadu fosfocholiny do glicerolofosfocholiny, która następnie za pomocą akumulacji w obrębie neuronów może nasilać agregację białka Aβ4.

Potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych funkcji choliny jako czynnika ograniczającego szybkość biosyntezy fosfolipidów stanowiło podstawę do badań klinicznych nad możliwościami zahamowania rozpadu fosfolipidów, między innymi przez włączenie do leczenia preparatu będącego połączeniem choliny i cytydyny [10].

CITIKOLINA

Cytydylo-5'difosfocholina jest naturalnie występującym nukleotydem, prekursorem fosfatydylocholiny, głównego składnika fosfolipidów błon komórkowych. Metabolizm citikoliny wiąże się z hydrolizą cząsteczki w cyklu Kennedy'ego do związków aktywnie przenikających przez barierę krew–mózg: cytydyny i choliny. Z kolei egzogenna postać CDP-choliny po zakończeniu procesu hydrolizy do cytydyny i choliny ulega dalszym przemianom — dochodzi do transformacji cytydyny w urydynę, a następnie urydyna jest fosforylowana

do urydylotrójfosforanu. Pod wpływem enzymu syntetazy CTP urydylotrójfosforan przekształca się w cytydylotrójfosforan (CTP, *cytidine triphosphate*), główny kofaktor biosyntezy fosfatydylocholiny [11]. W wyniku zmniejszenia syntezy wolnych kwasów tłuszczowych, kwasu arachidonowego i leukotrienu C4 CDP-cholina wywiera ochronny wpływ na fosfolipidy błon komórek neuronalnych.

Citikolina jest również mediatorem w szlaku metabolicznym syntezy acetylocholiny, dostarczając jej głównego składnika — choliny. Ponadto bierze udział w oksydacji choliny do betainy — donora grupy metylowej. Niezwykle ważną funkcją CDP-choliny jest jej wpływ na aktywację neuroprzekaźników, na przykład dopaminy i noradrenaliny, co w efekcie przyspiesza metabolizm tkanek mózgowia. Przez nasilenie sygnalizacji międzykomórkowej citikolina zwiększa dostępność neuroprzekaźników: noradrenaliny, acetylocholiny oraz dopaminy, przy czym nie wykazano zmian w zakresie koncentracji transporterów wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Aktywność dopaminergiczną citikoliny zaobserwowano w badaniu dotyczącym oceny skuteczności stosowania citikoliny w modelu zwierzęcym PD. Stwierdzono, że połączenie lewodopy i citikoliny umożliwia znaczną redukcję dawki lewodopy, dzięki czemu możliwe jest ograniczenie liczby działań niepożądanych wywoływanych przez lek. W innych badaniach klinicznych stwierdzono zmniejszenie bradykinezji i sztywności mięśniowej u pacjentów otrzymujących domięśniowo citikolinę w dawce 500 mg/ /dobę [12, 13].

Wpływ citikoliny na aktywację układu dopaminergicznego potwierdzają badania dotyczące jej skuteczności w leczeniu zależności typu kokainowego. Obecnie wiadomo, że w patofizjologii uzależnienia między innymi od kokainy główną rolę odgrywają szlaki dopaminergiczne — mezolimbiczny oraz mezokortykalny. Uważa się, że citikolina może brać udział w normalizacji transmisji dopaminergicznej, podnosząc stężenie dopaminy, zarówno przez strukturalny komponent cytydyny, jak i wpływ na metabolizm dopaminy [14–16].

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych, przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i na zdrowych ochotnikach, wskazują, że citikolina jest całkowicie pozbawiona działań niepożądanych dzięki swojemu metabolizmowi do składników naturalnie występujących w organizmie. Jako lek CDP-cholinę wprowadzono po raz pierwszy w 1970 roku w Japonii, a pierwsze publikacje pochodzące z 1974 roku dotyczyły jej zastosowania w PD [17] oraz w ostrym zapaleniu trzustki [18]. Po kilku latach zarejestrowano ją między innymi we Włoszech, Francji i w Hiszpanii jako lek psychostymulujący i nootropowy. Wśród wskazań do stosowania CDP-choliny wymienia się przede wszystkim zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie, jak również choroby neurozwyrodnieniowe, w tym PD [19].

W 2009 roku podano do publicznej wiadomości informację, że CDP-cholina spełniła warunki substancji całkowicie bezpiecznej (*generally recognized as safe*), mogącej jednocześnie stanowić składnik produktów żywnościowych. Z kolei w 2013 roku w imieniu Unii Europejskiej wydano decyzję pozytywnie opiniującą profil bezpieczeństwa działania preparatu CDP-choliny w formie soli wewnętrznej (*inner salt*) jako nowego składnika żywności [20]. Obecnie sól wewnętrzna citikoliny jest stosowana jako suplement diety, składnik różnego rodzaju produktów żywnościowych i napojów.

ROLA CITIKOLINY W ZABURZENIACH FUNKCJI POZNAWCZYCH

Dotychczas prowadzono wiele badań klinicznych oceniających efekt terapeutyczny citikoliny u pacjentów z rożnymi typami otępienia. Okresowo publikuje się zbiorcze analizy, w celu weryfikacji i ustalenia miejsca tej substancji w terapii zaburzeń neurologicznych. W jednej z metaanaliz przeprowadzonej przez Fioravanti i Yanagi [21] w 2005 roku dokonano przeglądu 14 badań klinicznych (z lat 1978–2003) z zastosowaniem citikoliny, dotyczyły one zaburzeń pamięci, łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, otępienia naczyniopochodnego czy otępienia u osób starszych. W siedmiu z tych badań czas obserwacji wynosił 20–30 dni, w jednym badaniu było to 6 tygodni, w czterech — obserwację zakończono po 2–3 miesiącach,

kolejno w jednym — po 3 miesiącach, a ostatnie badanie wydłużono do 12 miesięcy. Przeprowadzone analizy różniły się pod względem zastosowanej dawki preparatu, sposobu jego podawania, kryteriów włączenia do badania oraz oceny klinicznej. W 12 spośród 14 badań citikolina była podawana w dawce 1000 mg/dobę (w 5 z nich dożylnie, w 4 — domięśniowo, a w 3— doustnie), natomiast w dwóch pozostałych badaniach stosowano citikolinę w dawce 600 mg/dobę (w jednym badaniu doustnie, w drugim domięśniowo). W wynikach badań zawarto parametry obejmujące funkcje pamięci oceniane za pomocą *Randt Memory Test* oraz *Wechsler Memory Scale*, test uwagi (*Toulouse-Pieron Attention Test*), zachowania (*Parkside Behavior Rating Scale*), ocenę tolerancji leku oraz *Global Impression Scale*.

Oceny uwagi dokonano w 7 spośród 14 badań, analizując czas reakcji u 790 pacjentów (384 przyjmujących preparat CDP-choliny i 406 otrzymujących placebo). Czas obserwacji wynosił 4–12 tygodni. W analizie wyników badań autorzy sugerują nieznaczny wpływ citikoliny na poprawę funkcji uwagi (standaryzowana średnia różnic [SMD, *standardised mean difference*] –0,23; efekty stałe [FE, *fixed effect*] 0,05).

W 8 innych badaniach analizowano funkcje zachowania w grupie obejmującej 844 pacjentów (412 przyjmujących CDP-cholinę oraz 432 otrzymujących placebo). We wnioskach autorzy prac wskazują na znaczący wpływ CDP-choliny na poprawę zachowania w obserwacji krótko- i średnioterminowej (SMD 0,60).

Funkcje pamięci oceniano w 10 badaniach obejmujących grupę 924 osób (456 przyjmujących CDP-cholinę oraz 468 pozostających w grupie placebo). Analiza tych badań wykazała znaczący wpływ stosowania citikoliny na poprawę funkcji pamięci (SMD 0,38), również w obserwacji krótko- i średnioterminowej.

Ocenę tolerancji leku przeprowadzono w siedmiu badaniach z udziałem 891 pacjentów (452 przyjmujących CDP-cholinę i 439 otrzymujących placebo). We wszystkich z przeprowadzonych analiz nie zaobserwowano działań niepożądanych w czasie stosowania leku.

Ostatnim parametrem oceny była skala *Global Impression*, którą zastosowano w 4 badaniach obejmujących 217 osób (115 z grupy przyjmującej CDP-cholinę i 102 z grupy przyjmującej placebo). Ze względu na dosyć krótki czas obserwacji pacjentów analiza korzyści ze stosowania citikoliny na podstawie tej skali była znacznie utrudniona. Zaproponowano więc przeprowadzenie kolejnych badań z zastosowaniem CDP-choliny w perspektywie długoterminowej u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych o etiologii naczyniowej lub z otępieniem naczyniopochodnym [21].

W jednym z najnowszych badań oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania citikoliny doustnie u osób w podeszłym wieku z łagodnymi naczyniopochodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Było to otwarte, wieloośrodkowe badanie, do którego włączono 349 chorych. Grupa aktywnie leczona (citikolina 500 mg 2 ×/d.) obejmowała 265 pacjentów (122 mężczyzn i 143 kobiety w średnim wieku 79,9 ± 7,8 roku), wybranych z sześciu regionów Włoch. Kryteriami włączenia były: wiek co najmniej 65 lat, wynik badania *mini-Mental State Examination* (MMSE) nie mniej 21 punktów lub subiektywne zaburzenia pamięci, niepotwierdzone deficytem w badaniu MMSE, oraz obecność zmian naczyniowych w badaniu neuroobrazowym. Wykluczono osoby z prawdopodobną AD. Grupa kontrolna składała się z 84 pacjentów, w tym 36 mężczyzn i 48 kobiet, w średnim wieku 78,9 ± 7,01 roku (zakres 67–90 lat). U pacjentów objętych badaniem wykonano tomografię komputerową oraz MRI głowy, jak również oznaczano stężenie witaminy B12, kwasu foliowego i hormonów tarczycy w osoczu. Zależność funkcjonalną pacjentów badano przy użyciu skal oceniających podstawowe i złożone czynności dnia codziennego (ADL, *Activities of Daily Living Scale*; IADL, *Instrumental Activities of Daily Living Scale*). Kolejno oceniano nastrój na podstawie geriatrycznej skali depresji (GDS, *Geriatric Depression Scale*) oraz zaburzenia zachowania przy użyciu skali inwentaryzacji neuropsychiatrycznej (NPI, *Neuropsychiatric Inventory Scale*). Ocenę przeprowadzono na początku badania (T_0), po 3 (T_1) i po 9 miesiącach (T_2, czyli 6 miesięcy po T_1). Uzyskane wyniki ba-

dania MMSE w grupie badanej pozostawały niezmienione w czasie (22,4 ± 4 w T_0, 22,7 ± 4 w T_1, 22,9 ± 4 w T_2). Ponadto zaobserwowano znaczącą różnicę w uzyskanej punktacji MMSE między grupami kontrolną i badaną w punktach czasowych T_1 ($p < 0,0001$) i T_2 ($p < 0,0001$). Nie uwidoczniono różnic w wynikach ADL, IADL między obiema grupami. Niewielką, nieistotną statystycznie różnicę między grupami ($p = 0,06$) stwierdzono w skali GDS. Nie zarejestrowano zdarzeń niepożądanych. We wnioskach końcowych autorzy postulują, że terapia citikoliną może być szczególnie korzystna u chorych z łagodnymi, naczyniopochodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych [22].

W innym badaniu oceniano skojarzone leczenie citikoliną w połączeniu z inhibitorami acetylocholinesterazy (AChEI, *acetyl-cholinesterase inhibitor*) u pacjentów z AD. Było to retrospektywne badanie kliniczne, obejmujące siedem ośrodków leczenia zaburzeń poznawczych i otępiennych we Włoszech. Do analizy włączono 448 chorych w wieku 65 lat i starszych z otępieniem lekkiego i średniego stopnia w przebiegu AD. Grupa 197 pacjentów była leczona AChEI, natomiast 251 chorych leczono za pomocą AChEI i citikoliny (1000 mg/d., podawanymi doustnie). Oceniane funkcje poznawcze obejmowały: pamięć (MMSE), czynności dnia codziennego (ADL i IADL), zachowanie (NPI, *Neuropsychiatric Inventory*), nastrój (GDS) oraz obecność chorób współistniejących (CIRS, *Cumulative Illness Rating Scale*). Testy wykonywano na początku badania (T_0), po 3 (T_1) i 9 miesiącach (T_2). Pacjenci leczeni citikoliną oraz AChEI wykazywali statystycznie istotny wzrost punktacji w MMSE między T_0 i T_1 (16,88 ± 3,38 wobec 17,62 ± 3,64; $p = 0,000$) oraz między T_1 i T_2 (17,62 ± 3,64 wobec 17,89 ± 3,54; $p = 0,000$). We wnioskach autorzy stwierdzają, że badanie to zachęca do terapii skojarzonej (citikoliną + AChEI) w AD [23].

Pozytywny wpływ citikoliny na funkcje poznawcze wykazano również u pacjentów z AD o wczesnym początku. W badaniu przeprowadzonym przez Qureshi i Endresa [24] w 2010 roku zaobserwowano znamienną poprawę funkcji poznawczych ($p < 0,005$) u pacjentów przyjmujących 1000 mg citikoliny na dobę przez 4 tygodnie. W czasie badania stwierdzono również za pomocą USG metodą Dopplera wzrost szybkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu. Wykazano także, że citikolina odpowiada za normalizację stężenia interleukiny 1β, biorącej udział w procesie uszkodzenia mózgu w AD [24].

Na uwagę zasługują również badania osób zdrowych (bez zaburzeń neurologicznych), którym suplementowano preparat CDP-choliny. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo analizach klinicznych obejmujących grupę 60 osób (27 mężczyzn i 33 kobiety) w wieku 20–40 lat podawano napój zawierający 250 mg citikoliny [25] lub citikolinę w połączeniu z kofeiną [26]. Następnie analizowano czynność bioelektryczną mózgu za pomocą elektroencefalografii (EEG). Zaobserwowano, że u osób otrzymujących citikolinę z kofeiną wydłużała się amplituda endogennych potencjałów słuchowych (P450), w szczególności w okolicy przedczołowej i czołowej, w porównaniu z grupą kontrolną bez citikoliny i kofeiny. Sugerowało to wzrost poziomu uwagi u osób otrzymujących wymienione substancje. Z kolei w drugim z tych badań na podstawie testów neuropsychologicznych (test ciągłego wykonywania [*continuous performance task/test*], mierzący selektywną uwagę, impulsywność oraz pamięć operacyjną) stwierdzono znaczną poprawę zarówno funkcji pamięci operacyjnej, jak i uwagi po zastosowaniu citikoliny z kofeiną ($p < 0,01$).

W kolejnych badaniach metodą fosforowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (^{31}P-MRS, *phosphorus magnetic resonance spectroscopy*) oceniano efekty stosowania citikoliny również u osób zdrowych. Celem badania było określenie w sposób ilościowy zawartości fosfolipidów w badanych tkankach.

Badanie przeprowadzone przez Silveri i wsp. [27] w 2008 roku objęło grupę 16 zdrowych ochotników w wieku 47–52 lat, którzy otrzymywali CDP-cholinę w dawce od 500 mg do 2 g/dobę przez 6 tygodni. Następnie w badaniu kontrolnym stwierdzono wzrost stężenia fosfokreatyny, trifosforanów nukleotydowych, a także zmiany w stężeniach metabolitów fosfolipidowych w obrębie płatów czołowych, natomiast w obrębie płatów

potyliczno-ciemieniowych nie zaobserwowano zmian o podobnym charakterze [27].

W innym badaniu wykonanym w 2002 roku z udziałem 17 osób w wieku średnio około 70 lat podawano 500 mg CDP-choliny doustnie przez 6 lub 12 tygodni. Po tym czasie zauważono istotny wzrost stężenia fosfodiestrów, średnio o 7,6%, w wokselu położonym w obszarze spoidła wielkiego [28].

PODSUMOWANIE

Większość badań farmakoklinicznych w AD i innych chorobach przebiegających z otępieniem nie zakończyła się jak dotąd pełnym sukcesem. Nie mamy dotychczas żadnego leku o udowodnionej skuteczności, który modyfikowałby przebieg choroby. Riwastygmina, donepezil czy memantyna mają jedynie działanie objawowe. Prowadzone obecnie badania nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciw patologicznym białkom komórkowym, takim jak tau czy beta-amyloid w AD lub alfa-synukleina w PD, budzą nadzieję, choć nadal nie wiadomo, czy eliminacja z komórek tych białek rzeczywiście może spowodować spowolnienie procesu neurozwyrodnieniowego. Dlatego też próbuje się stosować substancje wspomagające leczenie objawowe, takie jak cerebrolizyna (czynniki troficzne), citikolina („naprawa" błon komórkowych), interwencja dietetyczna (procesy oksydacyjne) oraz aktywność fizyczna (działania wielokierunkowe; poprawa ukrwienia, modyfikacja wydzielania neuroprzekaźników i neurotrofin).

Jedną z wymienionych opcji wspomagających może być suplementacja za pomocą citikoliny. Przesłanki z badań doświadczalnych są tutaj jednak mocniejsze niż przeprowadzone badania kliniczne, których wyniki należy interpretować z ostrożnością, ponieważ dotyczyły heterogennych grup chorych oraz stosowano w nich różne, często zbyt „globalne" skale oceny. Byłoby więc wskazane przeprowadzenie kolejnego, dużego, randomizowanego, długofalowego badania klinicznego kontrolowanego placebo. Dotychczasowe wyniki badań naukowych, wskazujące na pozytywne efekty działania citikoliny w opisanych sytuacjach klinicznych, mogą skłaniać do rozważenia suplementacji tą substancją w celu zwiększenia poprawy w zakresie funkcji poznawczych już na obecnym etapie.

Na koniec warto dodać, że CDP-cholina ma niezwykle korzystny profil bezpieczeństwa, jest pozbawiona jakichkolwiek działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami, co wydaje się niezwykle istotne w stosowaniu przewlekłym, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku.

PIŚMIENNICTWO

1. Watkins JC, Krogsgaard-Larsen P, Honoré T. Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. Trends Pharmacol Sci. 1990; 11(1): 25–33, indexed in Pubmed: 2155495.
2. Doble A, Boireau A, Malgouris C, et al. Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. Therapie. 1995; 50(4): 319–337, indexed in Pubmed: 7482387.
3. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. Pharmacol Rev. 2010; 62(3): 405–496, doi: 10.1124/pr.109.002451, indexed in Pubmed: 20716669.
4. Mayer ML, Armstrong N. Structure and function of glutamate receptor ion channels. Annu Rev Physiol. 2004; 66: 161–181, doi: 10.1146/annurev.physiol.66.050802.084104, indexed in Pubmed: 14977400.
5. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, et al. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. Science. 1989; 244(4906): 798–800, indexed in Pubmed: 2567056.
6. van Meer G, Lisman Q. Sphingolipid transport: rafts and translocators. J Biol Chem. 2002; 277(29): 25855–25858, doi: 10.1074/jbc.R200010200, indexed in Pubmed: 12011105.
7. Hannun YA, Obeid LM. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. J Biol Chem. 2002; 277(29): 25847–25850, doi: 10.1074/jbc.R200008200, indexed in Pubmed: 12011103.
8. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008; 9(2): 139–150, doi: 10.1038/nrm2329, indexed in Pubmed: 18216770.
9. Spiegel S, Milstien S. Sphingosine 1-phosphate, a key cell signaling molecule. J Biol Chem. 2002; 277(29): 25851–25854, doi: 10.1074/jbc.R200007200, indexed in Pubmed: 12011102.
10. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. J Neural Transm (Vienna). 2000; 107(8-9): 1027–1063, doi: 10.1007/s007020070051, indexed in Pubmed: 11041281.
11. Gibellini F, Smith TK. The Kennedy pathway — de novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. IUBMB Life. 2010; 62(6): 414–428, doi: 10.1002/iub.337, indexed in Pubmed: 20503434.
12. Adibhatla R, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and 6ther CNS disorders. Neurochemical Research. 2005; 30(1): 15–23, doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
13. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. Altern Med Rev. 2004; 9(1): 17–31, indexed in Pubmed: 15005642.

14. Rejdak R, Toczołowski J, Solski J, et al. Citicoline treatment increases retinal dopamine content in rabbits. Ophthalmic Res. 2002; 34(3): 146–149, doi: 10.1159/000063658, indexed in Pubmed: 12097797.
15. Wignall ND, Brown ES. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature. Am J Drug Alcohol Abuse. 2014; 40(4): 262–268, doi: 10.3109/00952990.2014.925467, indexed in Pubmed: 24950234.
16. Kowal P. Zastosowanie cytykoliny w chorobach układu nerwowego. Pol Przegl Neurol. 2016; 12(1): 42–45.
17. Manaka S, Sano K, Fuchinoue T, et al. Mechanism of action CDP--choline in parkinsonism. Experientia. 1974; 30(2): 179–180, indexed in Pubmed: 4814607.
18. Hashihira S, Nishii T, Mori R, et al. CDP-choline as a drug for pancreatitis. Bull Osaka Med Sch. 1974; 20(1): 19–25, indexed in Pubmed: 4457204.
19. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1995; 17(Suppl B): 1–54, indexed in Pubmed: 8709678.
20. Schauss AG, Somfai-Relle S, Financsek I, et al. Single- and repeated-dose oral toxicity studies of citicoline free-base (choline cytidine 5'-pyrophosphate) in Sprague-Dawley rats. Int J Toxicol. 2009; 28(6): 479–487, doi: 10.1177/1091581809349452, indexed in Pubmed: 19966140.
21. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2): CD000269, doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub2, indexed in Pubmed: 15106147.
22. 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, doi: 10.2147/CIA.S29366, indexed in Pubmed: 22654511.
23. 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 Alzheimers Dis. 2017; 56(2): 557––565, doi: 10.3233/JAD-160808, indexed in Pubmed: 28035929.
24. Qureshi I, Endres R. Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties. Nat Med J. 2010; 2: 11–25.
25. Bruce SE. Improvements in quantitative EEG following consumption of a natural citicoline-enhanced beverage. Int J Food Sci Nutr. 2012; 63(4): 421–425, doi: 10.3109/09637486.2011.632623, indexed in Pubmed: 22578105.
26. Bruce SE, Werner KB, Preston BF, et al. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. Int J Food Sci Nutr. 2014; 65(8): 1003–1007, doi: 10.3109/09637486.2014.940286, indexed in Pubmed: 25046515.
27. Silveri MM, Dikan J, Ross AJ, et al. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. NMR Biomed. 2008; 21(10): 1066–1075, doi: 10.1002/nbm.1281, indexed in Pubmed: 18816480.
28. Babb SM, Wald LL, Cohen BM, et al. Chronic citicoline increases phosphodiesters in the brains of healthy older subjects: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. Psychopharmacology (Berl). 2002; 161(3): 248–254, doi: 10.1007/s00213--002-1045-y, indexed in Pubmed: 12021827.