

Citiholin u neurologiji i psihijatriji

Aleksandra Pavlović¹, Dragan Pavlović^{2*}, Sanja Totić^{3,4}, Maja Lačković^{3,4}, Marija Božić^{3,5}, Jelena Đorđević^{6,7}

¹ Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Poliklinika Antamedica, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za psihijatriju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁵ Klinika za oftalmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁶ Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

⁷ Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, Srbija

Korespondencija:

Aleksandra M. Pavlović

Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Visokog Stevana 2,
11000 Beograd, Srbija

Fax: + 381 11 2183081 , Ph: + 381 64 164 83 47, e-mail: aleksandra3003@yahoo.com

DOI 10.5937/engrami45-44417

Primljeno / Received: 09. maj. 2023.

Prihvaćeno / Accepted: 22. nov. 2023.

Objavljeno na internetu / Online first: 08. jan. 2024.

Sva prava zadržana (c) 2023 Engrami



Ovaj rad je pod Creative Commons Autorstvo-Deli pod istim uslovima 4.0 međunarodnom licencom.
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Sažetak

Citiholin je suplement-nootripik sa potencijalnom primenom u terapiji brojnih bolesti i stanja u neurologiji, psihijatriji i drugim granama medicine. Postoje eksperimentalni i klinički dokazi o koristi citiholina kod osoba nakon moždanog udara (MU), traume mozga i kognitivnog pada različitih etiologija. Rezultati prekliničkih studija ukazuju na neuroprotektivna i neurorestorativna svojstva citiholina, koja se mogu objasniti njegovim antioksidantnim, antiinflamatornim i metaboličkim dejstvima. Citiholin je neophodan za sintezu i stabilizaciju bioloških membrana, poboljšava rad mitohondrija i neophodan je za sintezu acetilholina i drugih neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu. Za terapiju kognitivnih sekvela MU i traume mozga ne postoje specifični lekovi, a citiholin u eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima pokazuje bezbedan profil sa pozitivnim kliničkim efektom na opšte kognitivne sposobnosti, pažnju, egzekutivne funkcije i raspoloženje. Takođe postoje pozitivni rezultati njegove upotrebe kod bolesnika sa neurodegenerativnim bolestima, mada na malom broju ispitanika. U psihijatriji, opisuju se pozitivni efekti citiholina na depresivnost, negativne simptome shizofrenije i u bolestima zavisnosti. U ovom preglednom radu dajemo prikaz mehanizama dejstva citiholina i sumiramo do sada objavljena istraživanja o primeni citiholina u neurologiji i psihijatriji.

Ključne reči: Citiholin, acetilholin, moždani udar, demencija, kognicija, psihijatrija

Citicoline in neurology and psychiatry

Aleksandra Pavlović¹, Dragan Pavlović², Sanja Totić^{3,4}, Maja Lačković^{3,4}, Marija Božić^{3,5}, Jelena Djordjević^{6,7}

¹ Faculty of Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Antamedica Polyclinic, Belgrade, Serbia

³ Faculty of Medicine in Belgrade, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ Clinic for Psychiatry, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

⁵ Ophthalmology Clinic, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

⁶ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁷ Clinic for neurology and psychiatry for children and youth, Belgrade, Serbia

Summary

Citicoline is a supplement-nootropic with potential applications in treating various neurological, psychiatric, and other conditions. There is experimental and clinical evidence of the benefits of citicoline in individuals after stroke, traumatic brain injury, and cognitive decline of various etiologies. Preclinical studies suggest that citicoline has neuroprotective and neurorestorative effects, which can be explained by its antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic actions. Citicoline is necessary for the synthesis and stabilization of biological membranes, improves mitochondrial function, and is crucial in the synthesis of acetylcholine and other neurotransmitters in the central nervous system. No specific drugs are available for treating cognitive sequelae of stroke and traumatic brain injury. In experimental and clinical studies, citicoline has shown a safe profile with positive clinical effects on overall cognitive abilities, attention, executive function, and mood. There are also positive results of its use in patients with neurodegenerative diseases, although on a small number of participants. In psychiatry, the beneficial effects of citicoline on depression, negative symptoms of schizophrenia, and substance use disorders are described. This review provides an overview of the mechanisms of action of citicoline and summarizes the published research on its use in neurology and psychiatry.

Key words: Citicoline, acetylcholine, stroke, dementia, cognition, psychiatry

UVOD

Citiholin je prisutan kao suplement-nootropik na tržištu od sedamdesetih godina 20.-og veka^[1]. Obezbeđujući holin, endogeni i egzogeni citiholin omogućava sintezu neurotransmitera acetilholina, koji je u centralnom nervnom sistemu uključen u funkcije pažnje, pamćenja i raspoloženja^[2,3]. Citiholin ima širok spektar dejstva i koristi se kao dijetetski suplement i lek u tretmanu različitih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja^[4].

Citiholin je dijetetski izvor holina koji utiče povoljno na metabolizam lipida, homocisteina i funkcije jetre^[1]. Pokazano je neuroprotektivno, neurorestorativno, neuroregenerativno, antikonvulzivno, sedativno i anksiolitičko dejstvo citiholina^[5,6]. Uplivljujući u njihov metabolizam, citiholin održava nivo arahidonske kiseline i fosfatidilholin nervnih membrana i povećava sadržaj glutaciona u ćelijama; takodje inhibiše aktivnost fosfolipaze A (PLA2), čemu se pripisuju njegova antioksidantna i antiinflamatorna dejstva^[7].

BIOLOŠKI ZNAČAJ CITIHOLINA

Citiholin je citidin 5'-difosfoholin (engl. *CDP-choline*) i nalazi se u svim ćelijama ljudskog organizma. U našem telu, citiholin se razlaže na nukleotid citidin i holin procesima hidrolize i defosforilacije^[4]. Citiholin je neophodan za sintezu i stabilizaciju bioloških membrana i smanjuje stvaranje slobodnih radikala^[8]. Citiholin je prethodnik u biosintezi fosfatidilholina, ključnog sastojka membrane neurona^[9]. Takodje, nužan je za sintezu acetilholina i drugih neurotransmitera.

CDP-holin endogeno nastaje od holina. Hranom se unosi malo citiholina, uglavnom u mesu i iznutricama, a posle oralnog unosa se razlaže u tankom crevu i jetri na citidin i holin. Jedinjenje je hidrosolubilno.

Citiholin održava integritet unutrašnje membrane mitohondrija inhibišući katabolizam kardiolipina već pomenutom inhibicijom PLA2^[10]. Medjutim, citiholin poboljšava rad mitohondrija na više načina, omogućava obnavljanje aktivnosti mitohondrijske ATPaze i membranske Na⁺/K⁺ ATPaze i inhibiše aktivaciju fosfolipaze A1^[11]. Pored toga, citiholin stimuliše sintezu kardiolipina, smanjuje lipidnu peroksidaciju, aktivira sintezu i oslobađanje neurotransmitera, posebno dopamina, i uspostavlja funkciju natrijum/kalijum ATP-aze^[12]. Citiholin deluje protektivno na endotel krvnih sudova, prevenira oksidativno oštećenje i apoptozu nervnih ćelija^[6]. Naime, citiholin smanjuje apoptozu jer snižava ekspresiju caspaza preko povećanja ekspresije takozvanih silent information regulatora 1 (SIRT1) ili sirtuina 1^[13]. Citiholin povećava sintezu glutaciona, glavnog endogenog antioksidanta^[14]. Citiholin povećava

nivoa adrenokortikotropnog hormona (ACTH), luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulišućeg hormona (FSH), tireostimulišućeg hormona (TSH) i hormona rasta (GH) [3].

DEJSTVA CITIHOLINA U MOZGU

Pored kardiolipina, citiholin učestvuje u metabolizmu sfingomijelina, fosfatidilholina i fosfatidiletanolamina, fosfatidilholina, čime stimuliše sintezu mijelina [6]. Osim acetilholina, citiholin podstiče i oslobađanje dopamina i noradrenalina sa poboljšanjem pažnje, učenja i kognitivne funkcije uopšte [7,12]. Sa druge strane, citiholin smanjuje ekscitotoksičnost smanjujući oslobađanje glutamata [15]. Opisano suzbijanje neuroinflamacije dejstvom citiholina nastaje usled inhibicije proinflamatornih citokina (alpha – TNF-alpha, interleukin 6 - IL-6, IL-1 beta i monocyte chemoattractant protein 1 - MCP) i stimulacije antiinflamatornih citokina (IL-10) [16]. Na planu krvnih sudova, citiholin sprečava endotelnu disfunkciju tako što deluje protektivno na tesne spojeve u ishemijskom moždanom udaru (MU) [14], a dejstvom na integritet membrane i membranske aktivnosti ćelija ubrzava resorpciju moždanog edema [11].

Pokazano je da citiholin povećava neurogenezu, gliogenezu i sinaptogenezu što ublažava efekte neurodegenerativnih procesa [17]. Efekat povećanja ekspresije SIRT1 u mozgu eksperimentalnih životinja i u mononuklearnim ćelijama u cirkulaciji je značajan i zato što ovaj enzim pokazuje neuroprotektivne efekte u modelima neurodegenerativnih bolesti kao što su Alchajmerova (AB) i Parkinsonova bolest [15].

MOGUĆE INDIKACIJE ZA KLINIČKU PRIMENU CITIHOLINA

Suplementacija citiholinom osigurava neprekidno i adekvatno snabdevanje mozga CDP-holinom za podršku rasta, popravke i funkcije neuronskih membrana i sinapsi u mozgu. Istraživanja su pokazala da posle davanja citiholina u dozi od 500 mg dnevno nastaje pojačana sinteza fosfatidilholina. Davanje citiholina povećava sintezu acetilholina što poboljšava budnost, pažnju, učenje i pamćenje.

Citiholin je primenjivan sa pozitivnim efektom kod [6]:

1. Moždanog udara
2. Vaskularnog kognitivnog pada i vaskulne demencije
3. Traumatskih ozleda mozga
4. Parkinsonove bolesti
5. Alchajmerove bolesti

6. Poremećaja pamćenja i poremećaja pažnje/hiperaktivnosti kao dodatak standardnoj terapiji

Glavna neurološka indikacija za primenu citiholina je vaskulni kognitivni deficit^[18].

MOŽDANI UDAR

S obzirom na svoja neuroprotektivna, neuroplastična i neurorestorativna svojstva citiholin je primenjivan u prekliničkim i kliničkim studijama kod akutnog MU različitog tipa (ishemijski, hemoragijski)^[19]. Citiholin in vitro podstiče angiogenezu povećavajući ćelijsku migraciju i stvaranje cevastih struktura povećavajući Her-2 ekspresiju. Citikolin takođe suzbija apoptozu posle MU^[19].

Ispitivanje na humanom ćelijskom modelu i modelu cerebralne ishemije kod miša je pokazalo da citiholin smanjuje patološku propustljivost tesnih veza krvno-moždane barijere povećavajući ekspresiju proteina tesnih veza (tight junction proteins - TJPs) u endotelu krvnih sudova^[14]. Na ovaj način se smanjuje propustljivost endotela krvnih sudova odnosno normalizuje funkcija krvno-moždane barijere i umanjuju efekti ishemije mozga. Efekti citiholina su bili dozno zavisni^[14].

Pokazano je da citiholin ima produžen terapijski prozor u akutnom MU i da u slučaju ishemije smanjuje glutamatergičku ekscitotoksičnost, oksidativni stres, apoptozu i poremećaj krvno-moždane barijere^[17]. U subakutnoj i hroničnoj fazi posle MU citiholin deluje neuroregenerativno podstičući neuro- i sinaptogenezu, angiogenezu i neurotransmisiju. Pri tome, studije su pokazale da je primena citiholina bezbedna^[17]. Efekti citiholina na akutni ishemijski infarkt mozga ispitivani su u dvostruko maskiranoj, placebo kontrolisanoj studiji upotrebom difuzione sekvence (diffusion-weighted imaging ili DWI) magnetne rezonance^[20]. Citiholin je primenjivan unutar prva 24 sata u oralnoj dozi od 500 mg dnevno tokom 6 nedelja, a praćenje je nastavljeno još 6 nedelja. Volumen infarkta je bio značajno manji, a klinički ishod značajno bolji u grupi koja je primala citiholine nego u grupi koja je primala placebo^[20].

Internacionalna randomizovana placebo-kontrolisana studija ICTUS je ispitala efekte citiholina u akutnom umereno teškom do teškom ishemijskom MU^[21]. Primenjivan je citiholin u dozi od 1000 mg dvaput dnevno ili placebo uz standardnu terapiju. Iako je studija prekinuta pre planiranog roka zbog odsustva pozitivnih rezultata, naknadna analiza je pokazala da je apsolutna razlika u NIHSS skoru posle 90 dana bila značajno veća u korist grupe na citiholinu u odnosu na placebo (pad NIHSS za prosečno 2,18 poena u grupi na citiholinu u odnosu na 0,91 u grupi na placebo)^[17]. Takođe, efekti citiholina su bili izraženiji kod bolesnika sa manje

teškim MU u odnosu na one sa težim MU (za NIHSS 8-14 pokazana je statistička značajnost sa $p=0,0209$). Dodatno, klinički efekti citiholina su bili veći kod bolesnika sa akutnim MU starijim od 70 godina, u odnosu na one ≤ 70 godina^[17, 21].

U prospektivnoj, jednostruko slepoj studiji primena citiholina dvaput dnevno po 500 mg u odnosu na placebo ispitivana je kod bolesnika sa ishemijskim MU u teritoriji srednje moždane arterije^[22]. Citiholin je primenjivan oralno ili parenteralno, kao i placebo, tokom 6 nedelja. Na kraju studije, postignuto je poboljšanje NIHSS skora i Barthel Index skora^[22]. Studija primene citiholina kod bolesnika sa MU različitih tipova pokazala je da ovaj preparat dovodi do povoljnijeg ishoda u odnosu na placebo te povećava verovatnoću za dobar oporavak^[23]. Meta-analiza studija publikovanih do kraja januara 2020 godine obuhvatila je 4281 ispitanika sa akutnim MU iz 10 studija. Bolesnici su primali citiholin oralno, intravenski ili na oba načina u dozi od 500 mg do 2000 mg na dan, a njegov efekat je poredjen sa primenom placeba ili standardne terapije^[24]. Rezultati meta-analize su ukazali da ima malo ili nimalo dokaza da primena citiholina utiče na ukupni mortalitet, onesposobljenost ili zavisnost u aktivnostima svakodnevnog življenja, funkcionalni oporavak, neurološke funkcije i ozbiljne neželjene ishode, mada je nivo dokaza bio nizak^[24].

Do sada je objavljena samo jedna studija koja je ispitivala efekte primene citiholina u hemoragijskom MU^[25]. Ovo je bila dvostruko slepa placebo kontrolisana pilot studija kod bolesnika uzrasta 40 do 85 godina sa primarnom hemisferičnom hemoragijom. Bolesnici su dobijali citiholin u dozi od 1000 mg na 12 sati intravenski ili placebo u okviru prvih 6 sati, tokom jedne nedelje, a potom oralno. Nije bilo razlike između placeba i citiholina u pogledu neželjenih dejstava, smrtnosti ili napuštanja studije. Funkcionalna nezavisnost je posle 12 nedelja postignuta kod 6,7% osoba na placebo i 27,8% osoba na citiholinu^[25].

PRIMENA CITIHOOLINA U KOGNITIVNOM PADU I DEMENCIJI RAZLIČITIH ETIOLOGIJA

Primena citiholina poboljšava kognitivni status u odnosu na placebo prema najnovijoj meta-analizi kliničkih studija pacijenata sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) različitih etiologija, AB i demenciji posle MU, objavljenoj januara 2023. godine^[26]. Četiri studije su ispitivale efekte citiholina na AB, a po jedna na BKP kod Parkinsonove bolesti, vaskulni BKP i demenciju posle MU. Najčešće korišćen instrument kognitivne procene je bio Mini-Mental State Examination (MMSE). Skupno, citiholin je popravio kognitivni status sa standardizovanim srednjom razlikom od 0,56 do 1,57 prema različitim analizama^[26]. U svim

studijama pojedinačno nađeno je kognitivno poboljšanje, ali je kvalitet studija procenjen kao nizak. Step en poboljšanja je bio umeren u odnosu na definisanu kliničku značajnost od 2 poena na MMSE za BKP i 3 poena za AB tokom godinu dana, sa najvećim efektom citiholina na BKP^[26]. Podnošljivost citiholina je bila dobra.

Vaskulno kognitivno oštećenje

Vaskulni kognitivni pad i vaskulna demencija mogu nastati u svim tipovima cerebrovaskulnih bolesti, ne samo posle akutnog MU^[27,28]. Za sada nema specifičnih lekova odobrenih za kognitivni pad usled cerebrovaskularne bolesti^[29]. U otvorenoj, randomizovanoj, paralelnoj studiji primene citiholina ili uobičajene terapije uključeni su bolesnici 6 nedelja posle ishemijskog MU^[30]. Ispitanici su dobijali citiholin 1000 mg dnevno ili placebo tokom 12 meseci uz standardnu terapiju. Kognitivne funkcije su poboljšanje posle 6 i 12 meseci u grupi koja je primala citiholin, u odnosu na placebo, a posebno u pogledu pažnje, egzekutivnih funkcija i vremenske orijentacije^[30]. Takođe je grupa na citiholinu pokazala bolji funkcionalni ishod, ali bez statističke značajnosti^[30].

Alchajmerova bolest

Dve retrospektivne studije su pokazale bolje skorove na MMSE kod bolesnika sa AB koji su primali inhibitore holinesteraze i citiholin, u odnosu na one koji su primali samo inhibitore holinesteraze, posle 3 odnosno 9 meseci^[12]. Adjuvantna primena citiholina značajno je poboljšavala kogniciju prema MMSE^[12]. Zabeleženo je i poboljšanje poremećaja ponašanja i depresije kod kombinovane u odnosu na monoterapiju. Podnošljivost citiholina je bila dobra^[12].

U praksi, značajan procenat bolesnika ima kombinaciju degenerativnih i vaskularnih procesa u osnovi demencije^[31]. Kombinacija citiholina i memantina je ispitivana kod bolesnika sa AB i mešovitom demencijom starijih od 65 godina^[32]. Bolesnici su praćeni tokom 12 meseci, podeljeni u grupu na dvojnjoj terapiji i grupu na terapiji samo sa memantinom. Dvojna terapija je pokazala značajno poboljšanje na MMSE u odnosu na monoterapiju^[32]. Nije bilo značajne razlike u pogledu aktivnosti svakodnevnog života^[32].

Još jedna mogućnost je trojna terapija sa citikolinom, memantinom i rivastigminom. Ovakva terapija je ispitivana kod bolesnika sa AB starijih od 65 godina^[33]. Bolesnici su primali u jednoj grupi citiholin u dozi od 1000 mg dnevno u kombinaciji sa memantinom i rivastigminom, dok je druga grupa primala memantin i rivastigmin bez citiholina, tokom 12

meseci. Nađeno je poboljšanje MMSE posle 6 i 12 meseci u grupi na trojnoj u odnosu na dvojnju terapiju^[33].

Kognitivni poremećaj povezan za starošću

Kod zdravih osoba uzrasta između 50 i 85 godina sa kognitivnim poremećajem povezanim sa starošću (age-associated memory impairment - AAMI) primenjivan je citiholin u randomizovanoj, dvostruko maskiranoj, placebo kontrolisanoj studiji^[34]. Posle 12 nedelja primene, ispitanici koji su primali citiholin u dozi od 500 mg dnevno pokazali su značajno poboljšanje u pogledu epizodičnog pamćenja i kompozitnog skora 4 testa pamćenja. Nije bilo značajnijih neželjenih efekata^[34].

Parkinsonova bolest

S obzirom da citiholin povećava sintezu dopamina i inhibiše ponovno preuzimanje dopamina, primena u Parkinsonovoj bolesti je značajna terapijska mogućnost. Skorija meta-analiza 7 studija velike heterogenosti pokazala je da adjuvantna terapija citiholinom omogućava značajno dodatno poboljšanje rigora, akineze, tremora, rukopisa, govora i kognitivnog statusa^[35]. Prema ovoj analizi, primena citiholina je čak omogućavala smanjenje doze levodope do 50%^[35].

Traumatske povrede mozga

Traumatske povrede mozga dovode do značajnih neuroloških i psihijatrijskih sekvela i onesposobljenosti, a terapijske mogućnosti su ograničene^[36]. Primena citikolina u traumama mozga predstavlja značajno potencijalno područje. U studiji Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) bolesnici sa traumom mozga su ispitivani tokom 180 dana^[37]. U grupi tretiranoj sa adjuvantnom terapijom citiholinom (1000 mg dvaput dnevno) sekundarna analiza je našla značajno poboljšanje ishoda u različitim stepenima težine povrede, čak i kod bolesnika sa vegetativnim stanjem u odnosu na placebo.

Depresija

Citiholin je primenjivan kod bolesnika sa depresijom posle MU u studiji poređenja sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs)[38]. Primena SSRIs je imala veliki efekat u pogledu depresije i anksioznosti dok je

citikolin imao mali efekat kako na depresiju tako i anksioznost. Ovaj nalaz ukazuje na mogućnost primene citiholina kod blage depresije i anksioznosti.

Kognicija kod zdravih

Citiholin je prepoznat kao molekul koji omogućava dobru pažnju i kogniciju ne samo kod osoba sa kognitivnim smetnjama već i kod kognitivno intaktnih ljudi^[39]. Budnost, pažnja, kognitivna funkcija i posebno vizuelna radna memorija su pod dejstvom citiholina u dozi od 500 mg dnevno tokom dve nedelje kod zdravih dobrovoljaca pokazali značajno poboljšanje u odnosu na placebo, kao i mere oksidativnog stresa^[40].

Efekti citiholina na metabolizam frontalnih režnjeva ispitivani su pomoću metabolita fosfora putem magnetne rezonantne spektroskopije od 4T u studiji na zdravim dobrovoljcima^[41]. Davanje citiholina u dozi od 500 mg dnevno je pokazalo povećanje sadržaja ATP-a u frontalnim režnjevima za 14%, a naročito u prednjoj cingularnoj kori, koja je glavni nadzorni sistem mozga.

CITIHOLIN U PSIHIJATRIJSKIM BOLESTIMA I STANJIMA

Shizofrenija

Shizofrenija je još jedno područje potencijalne primene citiholina. Kao adjuvantna terapija citikolin je u duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji primenjivan kod bolesnika sa stabilnom shizofrenijom^[42]. Doza citiholina je bila 2500 mg dnevno ili je davan placebo, oba uz risperidon. Bolesnici su ispitivani pomoću positive and negative syndrome scale (PANSS), extrapyramidal symptom rating scale (ESRS), i Hamilton depression rating scale (HDRS) do isteka studije od 8 nedelja. Grupa na citiholinu je imala značajno veće poboljšanje na skali negativnih simptoma kao i opšte psihopatologije u početku.

Bolesti zavisnosti

Više studija proučavalo je upotrebu citiholina kod osoba sa bolestima zavisnosti. U studiji Jeonga i saradnika, upotreba citiholina tokom 8 nedelja kod zavisnika od metamfetamina smanjila je potrebu za drogom i dovela do povećanja volumena sive mase u levom frontalnom režnju, desnom hipokampusu i levom prekuneusu u odnosu na zavisnike koji nisu primali lek^[43]. Autori su pronašli statistički visoku povezanost između povećanja volumena sive mase

u levom srednjem frontalnom girusu i smanjenja potrebe za metamfetaminom kod promene citiholina^[43]. Mada su postojali pozitivni rezultati u smislu smanjenja potrebe za uzimanjem drugih nedozvoljenih sredstava i droga, meta-analiza nije potvrdila ovu njegovu efikasnost kod osoba zavisnih od kokaina^[44], dok su za alkohol rezultati kontradiktorni^[45].

DRUGE MOGUĆE INDIKACIJE ZA UPOTREBU CITIHOLINA

Periferni nervni sistem: lezije nerava i neuropatski bol

Postoji više studija na animalnim modelima koje ukazuju na povoljan efekat citiholina na smanjenje neuropatskog bola, pospešivanje remijelinizacije i ubrzanje regeneracije nerava^[46]. Ključni mehanizam dejstva citiholina bi u ovoj situaciji bilo smanjenje nivoa matriksmetaloproteinaza 2 i 9, koje su odgovorne za destrukciju Švanovih ćelija i lediranje mijelina^[4]. Eksperimentalne životinje tretirane citiholinom posle lezije išijadičnog nerva imale su veći broj mijelinizovanih aksona u odnosu na kontrolnu grupu^[47, 48]. Takodje je pokazan pozitivan učinak na smanjenje neuropatskog bola posle lezije istog nerva^[49, 50].

Oftalmološka primena

Citiholin nalazi primenu u oftalmologiji u stanjima poput glaukoma i makularne degeneracije. Neuroprotektivna i neurorestorativna svojstva citiholina imaju mesta u lečenju glaukoma koji se danas prepoznaje kao neurodegenerativno oboljenje sa gubitkom retinalnih ganglionskih ćelija i deficitima u vidnom polju^[6, 51]. Glaukom je praćen i oštećenjem moždanih struktura uključenih u vid. Prekliničke studije pokazuju zaštitna svojstva citiholina na retinalne ganglijske ćelije^[51]. U randomizovanoj, dvostruko maskiranoj multicentričnoj studiji citikolina kao adjuvantne terapije glaukoma tokom 3 godine, registrovano je usporenje napredovanja bolesti^[52].

DOZIRANJE, NEŽELJENI EFEKTI I INTERAKCIJE CITIHOLINA

Maksimalna efektivna doza citiholina je 2 grama dnevno^[7]. Uobičajene doze su od 500 mg do 2000 mg dnevno, uz dobru podnošljivost. U terapijske svrhe, citiholin se primenjuje oralno ili parenteralno^[7]. Bioraspoloživost posle oralnog unosa je 90%, a pik koncentracije ove supstance je posle jednog sata. Citiholin se metaboliše u jetri, a neki metaboliti se izlučuju i urinom. Citiholin je bezbedan preparat sa malo neželjenih efekata^[7]. Najčešće smetnje su od strane gastrointestinalnog trakta i blagog su stepena. U poređenju sa holinom kao suplementom, citiholin je značajno manje toksičan^[1]. U odnosu na fosfatidilholin, holin u

citiholinu je manje sklon konverziji u trimetilamin koji može da podstiče aterogenezu^[1]. Citiholin ima malo interakcija sa drugim lekovima^[53].

ZAKLJUČAK

Ključna uloga koju holinergički neurotransmitterski sistem igra u kognitivnom oštećenju nakon dejstva raznih sekvela je dobro dokazana i okosnica je terapijskog pristupa kod ovih bolesnika. Sa druge strane, disbalans acetiholina je impliciran u brojnim psihijatrijskim bolestima i stanjima. Imajući u vidu kompleksne patofiziološke procese u osnovi kognitivnih izmena i izmena ponašanja, nameće se potreba za uvođenjem leka koji bi terapijski pokrio i procese oksidativnog stresa, inflamacije, endotelnu disfunkciju i metabolizam složenih strukturnih ćelijskih molekula. Citiholin je važan za sintezu i stabilizaciju bioloških membrana, što može doprineti njihovoj funkcionalnosti i očuvanju integriteta. Takođe, citiholin poboljšava rad mitohondrija, koji su važne za proizvodnju energije u moždanim ćelijama. Citiholin je potreban za sintezu acetilholina i drugih neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu, što ima pozitivan uticaj na kognitivne funkcije, prevashodno pažnju, koncentraciju, učenje i pamćenje. Konačno, istraživanja ukazuju da citiholin ima neuroprotektivna i neurorestorativna svojstva, koja mogu pomoći u zaštiti mozga od oštećenja i poboljšanju oporavka nakon traume ili bolesti. Potrebna su dalja dobro dizajnirana prospektivna istraživanja koja će osvetliti sve potencijale upotrebe citiholina u neurologiji, psihijatriji i medicini uopšte.

LITERATURA

1. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients* 2019;11(7):1569. doi: 10.3390/nu11071569. PMID: 31336819.
2. Pavlović DM, Pavlović AM. *Više kortikalne funkcije*. Beograd. Orion Art; 2016.
3. Abdel-Aziz N, Moustafa EM, Saada HN. The impact of citicoline on brain injury in rats subjected to head irradiation. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28(8):9742-52. doi: 10.1007/s11356-020-11101-7. PMID: 33155111.
4. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients* 2020;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113. PMID: 33053828.
5. Abdolmaleki A, Moghimi A, Ghayour MB, Rassouli MB. Evaluation of neuroprotective, anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity of citicoline in rats. *Eur J Pharmacol* 2016 15;789:275-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.048. PMID: 27475676.
6. Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2019;72:100767. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.06.003. PMID: 31242454.
7. Al-Kuraishy HM, Al-Buhadily AK, Al-Gareeb AI, et al. Citicoline and COVID-19: vis-à-vis conjectured. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2022;395(12):1463-75. doi: 10.1007/s00210-022-02284-6. PMID: 36063198.
8. Cho JH, Kim JY. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31(03):171-6. doi: 10.1358/mf.2009.31.3.1364241. PMID: 19536360.
9. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke* 2001;32(10):2376-81. doi: 10.1161/hs1001.096010. PMID: 11588329.
10. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2002;70(2):133-9. doi: 10.1002/jnr.10403. PMID: 12271462.
11. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int* 2012;60(03):310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. PMID: 22226841.
12. Piamonte BLC, Espiritu AI, Anlacan VMM. Effects of Citicoline as an Adjunct Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2020;76(2):725-32. doi: 10.3233/JAD-200378. PMID: 32538854.
13. Krupinski J, Ferrer I, Barrachina M, Secades JJ, Mercadal J, Lozano R. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology* 2002;42(6):846-54. doi: 10.1016/s0028-3908(02)00032-1. PMID: 12015211.
14. Ma X, Zhang H, Pan Q, et al. Hypoxia/Aglycemia-induced endothelial barrier dysfunction and tight junction protein downregulation can be ameliorated by citicoline. *PLoS One* 2013;8(12):e82604. doi: 10.1371/journal.pone.0082604. PMID: 24358213.
15. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005;18(2):336-45. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.006. PMID: 15686962.

16. Secades JJ. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(5):410. doi: 10.3390/ph14050410. PMID: 33926011.
17. Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J Exp Pharmacol* 2015;7:17-28. doi: 10.2147/JEP.S63544. PMID: 27186142.
18. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs* 2014;28(3):185-93. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8. PMID: 24504829.
19. Alshammari D. Role of citicoline in modulation of angiogenesis and apoptosis in vascular/human brain microvessel endothelial cells. Ph. D. Thesis. School of Healthcare Sciences Manchester Metropolitan University; 2014.
20. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol* 2000;48(5):713-22. PMID: 11079534.
21. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7. PMID: 22691567.
22. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, Javali M, Acharya P, Srinivasa R. Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful? *J Neurosci Rural Pract* 2019;10(4):576-81. doi: 10.1055/s-0039-1700790. PMID: 31831974.
23. Ghosh S, Das SK, Nath T, Ghosh KC, Bhattacharyya R, Mondal GP. The effect of citicoline on stroke: A comparative study from the Eastern part of India. *Neurol India* 2015;63(5):697-701. doi: 10.4103/0028-3886.166538. PMID: 26448227.
24. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8(8):CD013066. doi: 10.1002/14651858.CD013066.pub2. PMID: 32860632.
25. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Rubio F, Lozano R, Dávalos A, Castillo J; Trial Investigators. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(5-6):380-5. doi: 10.1159/000091547. PMID: 16490951.
26. Bonvicini M, Travaglini S, Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia?-A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Nutrients* 2023;15(2):386. doi: 10.3390/nu15020386. PMID: 36678257.
27. Verdelho A, Biessels GJ, Chabriat H, et al. Cerebrovascular disease in patients with cognitive impairment: A white paper from the ESO dementia committee – A practical point of view with suggestions for the management of cerebrovascular diseases in memory clinics. *Eur Stroke J* 2021a;6(2):111-119. doi: 10.1177/2396987321994294.
28. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med* 2017;15(1):11.
29. Verdelho A, Wardlaw J, Pavlovic A, et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the ESO Dementia Committee. A practical point of view for stroke clinicians from the ESO Dementia Committee. *Eur Stroke J* 2021b;6(1):5-17. doi: 10.1177/23969873211000258. PMID: 33817330.
30. Alvarez-Sabín J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. PMID: 23406981.
31. Pavlović A, Pavlović D, Aleksić V, Šternić N. Vaskulna demencija: istine i kontroverze. *Srp Arh Celok Lek* 2013;141(3-4):247-55. doi: 10.2298/sarh1304247p. PMID: 23745353.

32. Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, Putignano S. The Importance of Citicoline in Combined Treatment in Dementia: What did the Citimem Study Teach us? *Rev Recent Clin Trials* 2021;16(2):126-30. doi: 10.2174/1574887115999201126205538. PMID: 33243132.
33. Castagna A, Manzo C, Fabbo A, Lacava R, Ruberto C, Ruotolo G. The CITIMERIVA Study: CITIcoline plus MEMantina plus RIVAstigmine in Older Patients Affected with Alzheimer's Disease. *Clin Drug Investig* 2021;41(2):177-82. doi: 10.1007/s40261-020-00996-2. Erratum in: *Clin Drug Investig*. 2021 Apr;41(4):413. PMID: 33484469.
34. Nakazaki E, Mah E, Sanoshy K, Citrolo D, Watanabe F. Citicoline and memory function in healthy older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Nutr* 2021;151(8):2153-60. doi: 10.1093/jn/nxab119. PMID: 33978188.
35. Que DS, Jamora RDG. Citicoline as Adjuvant Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Clin Ther* 2021;43(1):e19-e31. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.11.009. PMID: 33279231.
36. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary* 2019;22(3):270-82. doi: 10.1007/s11102-019-00957-9. PMID: 30929221.
37. Puffer RC, Yue JK, Mesley M, et al. Recovery Trajectories and Long-Term Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Secondary Analysis of the Phase 3 Citicoline Brain Injury Treatment Clinical Trial. *World Neurosurg* 2019;125:e909-e915. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.207. PMID: 30763755.
38. Arcadi FA, Corallo F, Torrisi M, et al. Role of citicoline and choline in the treatment of post-stroke depression: an exploratory study. *J Int Med Res* 2021;49(11):3000605211055036. doi: 10.1177/03000605211055036. PMID: 34727752.
39. Pavlović DM. Ortomolekularna neurologija i psihijatrija. Kako poboljšati rad mozga uz pomoć suplemenata/mikronutrijenata. Beograd. OrionArt; 2019.
40. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Citicoline Improves Human Vigilance and Visual Working Memory: The Role of Neuronal Activation and Oxidative Stress. *Basic Clin Neurosci* 2020;11(4):423-32. doi: 10.32598/bcn.11.4.1097.1. PMID: 33613880.
41. 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):1066-75. doi: 10.1002/nbm.1281. PMID: 18816480.
42. Ghajar A, Gholamian F, Tabatabaei-Motlagh M, et al. Citicoline (CDP-choline) add-on therapy to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol* 2018;33(4):e2662. doi: 10.1002/hup.2662. PMID: 29901250.
43. Jeong H, Yoon S, Sung YH, et al. Effects of cytidine-5'-diphosphate choline on gray matter volumes in methamphetamine-dependent patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2021;143:215-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.006. PMID: 34507102.
44. Lassi DLS, Malbergier A, Negrão AB, Florio L, De Aquino JP, Castaldelli-Maia JM. Pharmacological Treatments for Cocaine Craving: What Is the Way Forward? A Systematic Review. *Brain Sci* 2022;12(11):1546. doi: 10.3390/brainsci12111546. PMID: 36421870.
45. Fischler PV, Soyka M, Seifritz E, Mutschler J. Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: A critical review. *Front Pharmacol* 2022;13:927703. doi: 10.3389/fphar.2022.927703. PMID: 36263121.
46. Skripuletz T, Manzel A, Gropengießer K, et al. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain* 2015;138(Pt 2):398-413. doi: 10.1093/brain/awu358. PMID: 25524711.
47. Aslan E, Kocaeli H, Bekar A, Tolunay S, Ulus IH. CDP-choline and its endogenous metabolites, cytidine and choline, promote the nerve regeneration and improve the

- functional recovery of injured rat sciatic nerves. *Neurol Res* 2011;33(7):766-73. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000004. PMID: 21756558.
48. Gundogdu EB, Bekar A, Turkyilmaz M, Gumus A, Kafa IM, Cansev M. CDP-choline modulates matrix metalloproteinases in rat sciatic injury. *J Surg Res* 2016;200(2):655-63. doi: 10.1016/j.jss.2015.10.003. PMID: 26521098.
 49. Kanat O, Bagdas D, Ozboluk HY, Gurun MS. Preclinical evidence for the antihyperalgesic activity of CDP-choline in oxaliplatin-induced neuropathic pain. *J BUON* 2013;18(4):1012-8. Erratum in: *J BUON*. 2014 Jan-Mar;19(1):323. Kanat, D [corrected to Kanat, O]. PMID: 24344031.
 50. Bagdas D, Sonat FA, Hamurtekin E, Sonal S, Gurun MS. The antihyperalgesic effect of cytidine-5'-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models. *Behav Pharmacol* 2011p;22(5-6):589-98. doi: 10.1097/FBP.0b013e32834a1efb. PMID: 21836465.
 51. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients* 2020;12(3):793. doi: 10.3390/nu12030793. PMID: 32197303.
 52. Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Glaucoma* 2020;29(7):513-20. doi: 10.1097/IJG.0000000000001565. PMID: 32541370.
 53. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. 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. doi: 10.2147/CIA.S87886. Erratum in: *Clin Interv Aging*. 2015;10:1625. PMID: 26366063.