

УДК 617.7-007.681-085:617.735

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229521>

Новак Л.П., Туманова О.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*, м. Київ, Україна

Застосування цитиколіну в офтальмологічній практиці: нейропротекція при ішемічній оптичній нейропатії, діабетичній ретинопатії та амбліопії

Резюме. Зниження та втрата зору є вкрай важливими проблемами, адже є досить поширеними станами і призводять до інвалідності. Найбільш частими їх причинами є ішемічна оптична нейропатія, діабетична ретинопатія та амбліопія. Патогенезу цих захворювань притаманні нейродегенерація, втрата структури та функції нейронів. З метою нейропротекції препаратом вибору в таких клінічних ситуаціях може бути цитиколін. Цитиколін притаманні антиоксидантні та протизапальні властивості, він послаблює перекисне окиснення ліпідів, запобігає утворенню вільних радикалів, справляє антиапоптотичний та мембранопротекторний ефекти. Препарат має нейромодуючу дію, а також сприяє збереженню сфінгомеліну, який забезпечує передачу сигналу в нервових клітинах. При ішемічній оптичній нейропатії пероральний прийом цитиколіну сприяє зменшенню втрат нервових волокон та функціональному покращенню гангліонарних клітин сітківки та зорових шляхів. При діабетичній ретинопатії цитиколін запобігає втраті синапсів та покращує функцію гангліонарних клітин макули та сітківки. При амбліопії під впливом цитиколіну відбувається стимуляція функції нейромедіаторів та нейромодуляторів, у тому числі посилення активності ендogenous дофаміну та водночас покращення судинних аспектів неврологічної функції. Аксобрекс — зручна форма цитиколіну в таблетках для перорального застосування. При застосуванні всередину біодоступність цитиколіну перевищує 90 %, Аксобрекс є нетоксичним та дуже добре переноситься. Режим застосування Аксобрексу є простим, що сприяє задовільній прихильності пацієнтів до лікування. Застосування Аксобрексу у хворих з ішемічною оптичною нейропатією, діабетичною ретинопатією та амбліопією має оптимальний баланс користі й безпеки та є доцільним з метою нейропротекції.

Ключові слова: цитиколін; нейродегенерація; нейропротекція; ішемічна оптична нейропатія; діабетична ретинопатія; амбліопія

Зниження зору та його повна втрата є вкрай актуальною медико-соціальною проблемою, адже в наш час щонайменше 2,2 млрд людей у світі страждають від цього порушення. У 2020 році в Україні кількість людей із порушеннями зору становила 8,3 мільйона, 170 000 з них, на жаль, є незрячими [1]. Проблеми зору стосуються і дорослих, і дітей. Діти раннього

віку з порушеннями зору мають ризик затримки моторного, мовленнєвого, емоційного, соціального та когнітивного розвитку, у дітей шкільного віку може спостерігатися знижена академічна успішність. Для дорослих осіб зниження зору має серйозний негативний вплив на працездатність та якість життя і обумовлює більшу частоту депресивних та тривожних розла-

* до 2021 р. — НМАПО імені П.Л. Шупика

дів. Зниження зору у людей похилого віку спричинює посилення соціальної ізоляції, викликає труднощі з ходьбою, підвищує ризик падінь і переломів кісток та створює передумови для більш раннього поміщення в заклади догляду за літніми людьми. Некореговані аномалії рефракції, як і раніше, залишаються однією з головних причин порушення зору у дітей. У дорослих до зниження зору призводять катаракта, глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулодистрофія, патологія зорового нерва. У наш час очікується зростання кількості хворих з вадами зору через підвищення захворюваності на цукровий діабет та збільшення тривалості життя людей. На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже у половини хворих (у 1 млрд з 2,2 млрд хворих) порушенням зору можна було запобігти або їх ще можна скорегувати [2, 3].

Зоровий аналізатор є найважливішим джерелом інформації про навколишній світ людини, що забезпечує вагомі аспекти не тільки працездатності, побуту, соціальної і суспільної взаємодії, але й самообслуговування та безпеки життєдіяльності [4]. З огляду на те, що повна втрата зору призводить до інвалідизації, у пацієнтів з ризиком зниження або втрати зору мають бути вжиті всі заходи і використані всі доступні можливості з його збереження. Великою мірою втрата зору пов'язана з нейродегенеративними ураженнями сітківки ока і зорового нерва, тому обґрунтовані сподівання у питаннях збереження зору покладаються на нейропротектори.

Нейродегенерація є загальною рисою захворювань головного мозку та очей, що характеризується персистуючою патологічною втратою структури та функції нейронів з подальшою загибеллю клітин внаслідок апоптозу, некрозу або некроптозу. Дегенерація гангліонарних клітин сітківки (retinal ganglion cell, RGC) та їх волокон, що утворюють зоровий нерв, може виникати як при безпосередньо очних захворюваннях, так і при патології центральної нервової системи [5].

Незалежно від причини та природи пошкодження нейрона (або його частини) патологічний процес поширюється не тільки на інші частини ураженої клітини, але й за її межі, у позаклітинне середовище. У процесі вторинної дегенерації сусідніх нейронів, які уникли первинного ураження, бере участь багато сполук. Нейротоксичні речовини включають амінокислоти міжнейронних синаптичних зв'язків (у тому числі глутамат), вільні радикали, оксид азоту, продукти перекисного окиснення ліпідів (поліненасичені жирні кислоти), ейкозаноїди, катіони, моноаміни, опіоїди та інші. Метою нейропротекторної терапії є мінімізація вторинної дегенерації (для зменшення морфологічного і функціонального дефекту) та максимальне відновлення нервової тканини [3].

Цитиколін (цитидин дифосфохолін, cytidine diphosphocholine, CDP-choline) — мононуклеотид, що складається з рибози, цитозину, пірофосфату та холі-

ну. Холін є складовою харчових продуктів і в невеликих кількостях синтезується в головному мозку. Через низьку ендогенну продукцію він вважається незамінною поживною речовиною і класифікується серед вітамінів групи В. Холін виконує кілька важливих функцій у фізіології людини, серед яких підтримка структурної цілісності та передача сигналів клітинних мембран, синтез ацетилхоліну та бетаїну. Як ендогенна сполука, цитиколін є важливим проміжним продуктом синтезу структурних фосфоліпідів клітинної мембрани, а саме фосфатидилхоліну (основного мембранного ліпиду) з холіну. Уведення екзогенного цитиколіну зберігає системні запаси холіну та гальмує розпад мембранних фосфоліпідів [6].

При пероральному прийомі цитиколін гідролізується в кишковому тракті з утворенням холіну та цитидину, які надходять у системний кровотік та проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Холін використовується для синтезу фосфоліпідів та ацетилхоліну, а цитидин — для синтезу нуклеотидів [6].

Цитиколіну притаманні антиоксидантні властивості, він послаблює активацію фосфоліпази A2 та перекисне окиснення ліпідів, запобігає накопиченню вільних жирних кислот та утворенню вільних радикалів і таким чином зменшує запалення в нервовій тканині. Прямий антиоксидантний ефект цитиколін справляє через стимуляцію синтезу глутатіону та підвищення активності ферменту глутатіонредуктази. Цитиколін стимулює відновлення активності Na/K-АТФази та має антиапоптозичний ефект [6, 7].

У випадках ішемії, коли спостерігається значне вивільнення прозапальної арахідонової кислоти, гліцеринів та вільних жирних кислот, спричинене розпадом нейрональних мембран, цитиколін запобігає прогресуванню прозапального каскаду. В експериментальних моделях церебральної ішемії при введенні цитиколіну відбувається збільшення синтезу фосфатидилхоліну (основного компонента мембран нейронів), посилення синтезу ацетилхоліну та зменшення симптомів, що виникають у результаті ішемічної втрати холінергічних нейронів. Цитиколін сприяє синтезу кількох інших мембранних фосфоліпідів, у тому числі фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину, що призводить до відновлення та регенерації аксонів і синапсів, тобто нейрорепарації [6]. Індуковане ішемією вивільнення глутамату є результатом значного виснаження рівнів аденозин-5-трифосфату, спричиненого ішемією. При введенні цитиколіну зменшуються втрати трифосфату як *in vivo*, так і *in vitro*, завдяки чому відбувається зменшення рівня позаклітинного глутамату та нейропротекція після ішемії [7].

Дослідження показують, що мембранопротекторні властивості цитиколіну охоплюють внутрішній компонент мітохондріальної мембрани кардіоліпін, що є важливим регуляторним фактором для збереження функції мітохондрій. Цитиколін також сприяє збереженню сфінгомеліну, який бере участь у передачі сигналу в нервових клітинах [6].

Експериментальні дослідження свідчать про захисну роль та нейромодулюючу дію цитиколіну на гангліонарні клітини сітківки завдяки мембранному захисному потенціалу та здатності стимулювати синтез нейромедіаторів, включаючи дофамін, які, як відомо, значною мірою експресуються як у сітківці, так і в зорових шляхах. Дофамін — важливий нейромодулятор, що бере участь у регуляції світлової адаптації, циркадних ритмів сітківки та рефракційному розвитку, дефіцит якого спостерігається при деяких патологічних станах органа зору. Цитиколін збільшує рівні та швидкість синтезу таких нейромедіаторів, як ацетилхолін, норадреналін та серотонін, у певних ділянках мозку [5, 6].

Фармакокінетика у людей вивчалася за допомогою цитиколіну, міченого ^{14}C . Було встановлено майже повне всмоктування речовини при пероральному введенні, два хроматографічних піки радіоактивності в плазмі (перший через 1 годину, другий, більший пік — через 24 години після прийому). Основним шляхом виведення цитиколіну є дихальний (через вуглекислий газ), також його виведення відбувається із сечею. Протягом 5 днів спостереження екскретується 16 % введеної дози, решта 84 % надходить у тканини або є доступною для біосинтетичних процесів [6].

За допомогою фосфорної магнітно-резонансної спектроскопії було показано, що після перорального прийому цитиколіну здоровими добровольцями у дозі 500 мг на добу протягом 6 тижнів відбувається підвищення рівня фосфодієфірів гліцерофосфохоліну та гліцерофосфостаноламіну в тканині мозку. При цьому має місце значне збільшення метаболітів фосфору, пов'язане з прийомом цитиколіну, у лобній частці, що надає додаткову клінічну перевагу лікування у вигляді покращення когнітивних функцій (пам'яті та уваги) та зменшення розумової втоми [6].

Застосування нейропротекторів у медикаментозній терапії офтальмологічних захворювань поширюється на патологію сітківки (вікові та інші форми дегенерації, діабетична ретинопатія, артеріальні та венозні оклюзії, травми, набряк та ішемія сітківки) та зорового нерва (глаукоматозна нейропатія, ішемічна зорова нейропатія, травми та хірургічні втручання на зоровому нерві, неврит зорового нерва та його пошкодження від підвищеного внутрішньочерепного тиску) [3].

У даному огляді буде розглянуто місце цитиколіну в лікуванні неартеріїтної ішемічної оптичної нейропатії, діабетичної ретинопатії та амбліопії.

Неартеріїтна ішемічна нейропатія зорового нерва

Ішемічна оптична нейропатія є, по суті, інсультом зорового нерва. Майже у всіх випадках ішемічне ураження відбувається на рівні головки зорового нерва і має назву передньої ішемічної оптичної нейропатії (ПІОН). Існує два типи ПІОН. Неартеріїтна передня ішемічна оптична нейропатія (НАПІОН) є ідіопатич-

ною і, як правило, зустрічається у пацієнтів середнього та старшого віку. Другий тип ПІОН — це артеріїтна передня ішемічна зорова нейропатія, яка зазвичай асоціюється з гігантоклітинним (скроневим) артеріїтом. Задня ішемічна оптична нейропатія (яка зустрічається набагато рідше), за якої пошкодження відбувається позаду головки зорового нерва, може бути пов'язана і з гігантоклітинним артеріїтом, і з ішемією, і з опроміненням [8].

Механізми ішемічної зорової нейропатії вивчені недостатньо. При НАПІОН існує синдром компартменту, коли початкова ішемія зорового нерва в тісному склеральному каналі викликає набряк, а при набряку, обмеженому склеральним кільцем, виникає подальше посилення ішемії. Цей цикл набряків та травм аксонів повторюється, що призводить до серйозних втрат зору (зниження гостроти та дефектів полів зору) [8]. Структурні та функціональні порушення нейронів призводять до дисфункції сітківки, порушення нейронної провідності вздовж зорових шляхів, зменшення товщини шару нервових волокон сітківки (retinal nerve fiber layer thickness, RNFL) і порушення кровотоку судин сітківки [5]. В 15 % випадків НАПІОН протягом 5 років відбувається ураження другого ока [9].

Лікування НАПІОН включає корекцію параметрів системного кровообігу та нейропротекцію і направлене на запобігання прогресуванню зорового дефіциту та профілактику втрати нейронів. V. Parisi зі співавторами провели дослідження у хворих на НАПІОН з метою оцінки впливу цитиколіну на зорову функцію, функцію гангліонарних клітин сітківки та нервової провідності вздовж зорових шляхів, а також на збереження волокон RGC [5].

У дослідженні взяли участь 40 хворих на НАПІОН, які були поділені на 2 групи. Хворі основної групи приймали оральну суспензію цитиколіну 500 мг на добу протягом 6 місяців, хворі контрольної групи лікування не отримували. Результати цього дослідження дозволяють пояснити, чи впливає виключно пероральний прийом цитиколіну на зменшення втрат нервових волокон та функціональне покращення гангліонарних клітин сітківки та зорових шляхів. З метою вивчення, чи зберігаються морфологічно-функціональні ефекти цитиколіну після відміни лікування, учасники дослідження обстежувалися через 3 місяці після закінчення 6-місячної терапії [5].

Результати дослідження продемонстрували, що через 6 місяців лікування у хворих основної групи (групи цитиколіну) спостерігалася вірогідне порівняно з контрольною групою збереження вихідного рівня гостроти зору, вірогідне покращення полів зору за результатами периметрії (Humphrey 24–2 visual field mean deviation, HFA MD) щонайменше на 1,0 dB порівняно з вихідним рівнем у 14 із 19 (73,68 %) обстежених очей. У контрольній групі у 12 з 17 (70,59 %) хворих відмічалася погіршення полів зору. Також в основній групі вірогідно покращилися показники (амплітуда) патерну елек-

троретинограми (Pattern Electroretinogram, PERG), що характеризує функції гангліонарних клітин сітківки, та зорових викликаних потенціалів (Visual Evoked Potentials, VEP). Покращення показників VEP свідчить, що цитиколін може посилювати нервову провідність по аксонах зорових шляхів. Такі результати можна пояснити, виходячи з нейромодуляторного ефекту цитиколіну та його дофамінергічно-подібної активності [5]. Схожі результати з покращення нервової провідності по зорових шляхах отримані в дослідженні ефективності застосування цитиколіну у хворих з НАПІОН та глаукомою [10].

Товщина шару нервового волокна сітківки (retinal nerve fiber layer thickness, RNFL-T) — це морфологічний показник, що використовується для оцінки цілісності волокон RGC, які утворюють зоровий нерв. На початку дослідження в обох групах спостереження мало місце значне зниження рівня RNFL-T у всіх секторах, що свідчить про надзвичайну втрату нервових волокон та характеризує хронічну стадію НАПІОН. Таке виснаження RNFL може виникнути вже через один або два місяці від гострого початку. Через 6 місяців лікування цитиколіном показник RNFL-T був або незмінний у 84,21 %, або покращився у 15,79 % хворих очей. Через 9 місяців з незмінним RNFL-T було 78,95 %, з покращенням — 21,05 % очей. Погіршення RNFL-T виявлено не було (0 % очей). У контрольній групі було виявлено поступове витончення загальної RNFL-T як ознака прогресування патології [5].

Через 9 місяців від початку дослідження (протягом 3 місяців спостереження після відміни цитиколіну) електрофізіологічні показники та параметри полів зору зберігалися на тому ж рівні, як і після 6 місяців лікування. У контрольній групі мало місце погіршення VEP, зниження амплітуди PERG, тобто прогресування патологічного процесу. Морфологія волокон RGC (оцінена за товщиною RNFL) стабілізувалася або покращилася у групі хворих, які приймали цитиколін, та ще більше погіршилася у контрольній групі [5].

У пілотному дослідженні з оцінки впливу цитиколіну на перебіг НАПІОН 26 пацієнтів, які мали принаймні 6-місячний анамнез цієї недуги, були розділені на 2 групи: одна отримувала 1600 мг цитиколіну на добу всередину протягом 60 днів, друга група лікування не отримувала. Після 60-денного курсу препарат відмінявся на 120 днів, після чого розпочинався другий період лікування цитиколіном протягом 60 днів в основній групі. Наприкінці лікування було відмічено статистично значуще покращення гостроти зору, показників VEP та параметрів електроретинограми у групі цитиколіну порівняно зі значеннями до лікування, тоді як у контрольній групі хворих таких змін не спостерігалось. Таким чином, цитиколін відіграє корисну роль у поліпшенні функції RGC та нейронної провідності в осіб з ішемічною нейропатією зорового нерва [11].

Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія є одним із мікросудинних ускладнень цукрового діабету. За даними ВООЗ, діабетична ретинопатія обумовлює 4,8 % із 37 мільйонів випадків повної втрати зору у світі. Зміни сітківки при діабетичній ретинопатії є наслідком пошкодження мікросудин з ураженням ендотеліальних клітин та нейронів. За даними останніх досліджень встановлено, що ураження нейронів є більш раннім процесом, ніж ушкодження судин. Нейрональний апоптоз при діабетичній ретинопатії відбувається шляхом ішемії, окиснювального стресу, ексайтотоксичності глутамату, запалення та підвищеної активності альдозоредуктази. Гангліонарні клітини внутрішнього шару сітківки є найбільш задіяними клітинами в патологічному процесі при цукровому діабеті. Лікування діабетичної ретинопатії спрямоване на контрольовані фактори ризику, такі як гіперглікемія, гіпертонія та дисліпідемія. Гіперглікемія активує низку прозапальних механізмів, що діють навіть після нормалізації рівня глюкози в крові (гіперглікемічна пам'ять), тому нейропротекторна терапія діабетичної ретинопатії є доцільною на всіх стадіях патологічного процесу [12].

У дослідженні A.N. Utami et al. вивчався вплив лікування цитиколіном (1000 мг цитиколіну на день протягом 4 тижнів) на показники електроретинограми (Pattern Electroretinogram, PERG) у хворих з діабетичною ретинопатією. PERG може надати інформацію про функцію гангліонарних клітин макули та сітківки. Було проаналізовано динаміку перебігу діабетичної ретинопатії у 34 очах (18 очей у групі цитиколіну та 16 — у групі плацебо). Через 4 тижні після лікування у групі цитиколіну мало місце вірогідне покращення всіх параметрів PERG. У групі плацебо вірогідних покращень параметрів PERG не спостерігалось [12].

В експерименті на клітинних моделях, коли нейрони сітківки розміщували у середовищі з високою концентрацією глюкози, було встановлено, що додавання цитиколіну сприяло зменшенню проапоптотичних ефектів та запобіганню втрати синапсів. Ці дані можуть свідчити, що цитиколін має нейропротекторний потенціал при діабетичній ретинопатії [13].

Амбліопія

Амбліопія — це одностороннє або, рідше, двостороннє зниження гостроти зору при оптимальній корекції, яке зазвичай трапляється в умовах нормального ока. Це порушення розвитку центральної нервової системи, яке виникає в результаті некоректної обробки зорових зображень, що призводить до зниження гостроти зору. Рідше амбліопія виникає у зв'язку зі структурною патологією ока або зорового шляху, у таких очах також може бути дефіцит контрастної чутливості та акомодатії, але часто структурні та функціональні дефекти є незначними [14].

Окрім особливостей самого ока, амбліопії притаманні структурні зміни бічного колінчастого ядра та потиличної кори головного мозку. Амбліопія пов'язана з ранніми змінами білої речовини, зокрема в аксонах зорової променистості та екстрастріарної ділянки зорової кори. Ці зміни призводять до гальмування сигналів амбліопічного ока та подальшого підкріплення кортикального погіршення зору, яке, як правило, виникає в дитинстві, у критичний період розвитку нервової системи. За різними даними, так званий критичний період розвитку може тривати до 9 років або навіть не мати точної межі віку, та чим раніше був порушений розвиток нервової системи, тим сильніше страждає зорова функція. Відповідно чим більш раннім буде втручання з лікування амбліопії, тим кращим буде результат, у деяких випадках навіть із повним відновленням зорових функцій [15].

Основою лікування амбліопії є посилення зорової стимуляції амбліопічного ока шляхом оклюзивної терапії або оптичної пеналізації. Результати цих заходів залежать від зусиль пацієнта та його родини і не завжди є оптимальними, майже у чверті пацієнтів відбуваються рецидиви. З огляду на це, а також на центральні механізми патогенезу амбліопії, фармакологічна терапія нейропротекторами є актуальною [15, 16].

Для оцінки можливих переваг терапії цитиколіном у пацієнтів з амбліопією було проведене випробування цитиколіну у дітей віком від 5 до 9 років. Сорок п'ять учасників були розділені на 3 групи лікування: група А отримувала 500 мг цитиколіну внутрішньом'язово щодня протягом 10 днів кожні 6 місяців; група В отримувала той самий режим прийому цитиколіну у поєднанні з 1 годиною оклюзії здорового ока на день; група С отримувала лише щоденну оклюзивну терапію. Хоча в кінці періоду лікування гострота зору покращувалась у всіх групах спостереження, було встановлено, що лікування цитиколіном посилює ефект оклюзивної терапії. Гострота зору покращилася у 73 % учасників групи А, 86,6 % групи В та 66,6 % групи С [6].

Також було проведене відкрите випробування, у якому пероральний прийом цитиколіну на додаток до оклюзивної терапії порівнювали лише з оклюзивною терапією. Шістдесят одну дитину віком 5–10 років рандомізували у 2 групи: діти групи А отримували 800–1200 мг цитиколіну на добу відповідно до маси тіла разом із 2 годинами щоденної оклюзивної терапії, діти групи В отримували лише 2 години щоденної оклюзивної терапії. Лікування тривало 30 днів, обстеження проводили в кінці лікування та через 60 днів після його припинення. Хоча в цьому дослідженні терапія цитиколіном не призвела до статистично вірогідних переваг, ніж лише терапія оклюзією, цитиколін сприяв стабілізації результату, отриманого протягом періоду лікування, коли його оцінювали на 60-денному контрольному візиті після лікування. Пацієнти, які отримували оклюзивну терапію, продемонстрували зменшення досягнутої після лікування гостроти зору протягом 60-денного спостереження, тоді як

діти, що отримували цитиколін, мали збереження приросту гостроти зору, досягнутого при оклюзивній терапії [17].

Ще одне відкрите випробування з подальшим підтвердженням подвійним сліпим дослідженням окрім дітей включало й дорослих пацієнтів з амбліопією. 50 пацієнтів віком 9–37 років отримували щоденну дозу 1000 мг цитиколіну внутрішньом'язово протягом 15 днів. Для подвійно сліпої частини дослідження 10 пацієнтів були розділені на 2 групи; одна група отримувала цитиколін (1000 мг на добу внутрішньом'язово), інша група отримувала плацебо. У результаті лікування цитиколіном гострота зору покращилася у 92 % пацієнтів відкритого дослідження. Покращення відбувалися як у здоровому, так і в амбліопічному очах і були статистично вірогідними. У подвійному сліпому дослідженні в групі хворих, що приймали цитиколін, була вища гострота зору зі статистично вірогідною різницею між групами спостереження [6].

Припускається, що покращення гостроти зору при амбліопії під впливом цитиколіну відбувається завдяки здатності стимулювати функцію нейромедiatorів та нейромодуляторів, у тому числі посилення активності ендogenous дофаміну та водночас покращення судинних аспектів неврологічної функції [5, 18].

Аксобрекс — зручна форма цитиколіну в таблетках для перорального застосування у дорослих. Завдяки добрій розчинності у воді біодоступність цитиколіну при пероральному застосуванні перевищує 90 %, що знімає потребу в ін'єкційному введенні препарату. При застосуванні всередину Аксобрекс є нетоксичним та дуже добре переноситься. Історія медичного використання цитиколіну починається з 1971 року, коли його вперше застосували при хворобі Паркінсона, і за весь цей час немає сумнівів щодо безпечності препарату. Звичайна добова терапевтична доза цитиколіну у людей становить 500–2000 мг, тобто 7–28 мг/кг у людини із середньою масою тіла (70 кг). Експериментально було встановлено, що середня летальна доза (LD50) гострого одноразового внутрішньовенного введення цитиколіну становить 4600 та 4150 мг/кг у мишей та шурів відповідно. LD50 для цитиколіну при прийомі всередину навіть вища і становить приблизно 8 г/кг як у мишей, так і у шурів, що свідчить про широкий терапевтичний індекс. Дані клінічних випробувань підтверджують доклінічні токсикологічні дані, що демонструють сприятливий профіль безпеки. Зареєстровані лише поодинокі повідомлення про побічні явища, здебільшого пов'язані з легкими порушеннями травлення після прийому цитиколіну всередину [19, 20]. Режим застосування Аксобрексу є простим, що сприяє задовільній прихильності пацієнтів до лікування. Таким чином, застосування Аксобрексу у хворих з ішемічною оптичною нейропатією, діабетичною ретинопатією та амбліопією має оптимальний баланс користі та безпеки і є доцільним з метою нейропротекції.

Список літератури

1. *Country Map & Estimates of Vision Loss*. Available from: <https://www.iapb.org/learn/vision-atlas/magnitude-and-projections/countries/ukraine/> (last accessed 15.03.2021).
2. WHO. *Blindness and vision impairment*. Key facts. 26 February 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (last accessed 15.03.2021).
3. Barkana Y., Belkin M. *Neuroprotection in Ophthalmology: A Review*. In: *Stem Cell and Gene-Based Therapy*. London: Springer, 2006. https://doi.org/10.1007/1-84628-142-3_17.
4. Hutmacher F. *Why Is There So Much More Research on Vision Than on Any Other Sensory Modality?* *Front Psychol.* 2019. 10. 2246. doi:10.3389/fpsyg.2019.02246.
5. Parisi V., Barbano L., Di Renzo A., Coppola G., Ziccardi L. *Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in nonarteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study*. *PLoS ONE.* 2019. 14(7). e0220435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220435>.
6. Qureshi I., Endres J.R. *Citicoline: A Novel Therapeutic Agent with Neuroprotective, Neuromodulatory, and Neuroregenerative Properties*. *Natural Medicine Journal.* 2010. 2(6). 5-27.
7. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.Á. *Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline*. *Stroke.* 2011 Jan. 42 (1 Suppl). S33-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
8. Levin Leonard A. *Neuroprotection in Optic Neuropathy*. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2018. 7(4). 246-250. doi: 10.22608/APO.2018299.
9. Chang M.Y., Keltner J.L. *Risk Factors for Fellow Eye Involvement in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*. *J. Neuroophthalmol.* 2019 Jun. 39(2). 147-152. doi: 10.1097/WNO.0000000000000715.
10. Parisi V., Manni G., Centofanti M., Angrisani A., Ricci B., Buccini M.G. *Oral Treatment With Cytidine-5'-Diphosphocholine (Citicoline) Improves Visual Evoked Cortical Responses in Patients With Optic Nerve Diseases*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. 48(13). 4817.
11. Parisi V. et al. *Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy*. *European Journal of Neurology.* 2008. 15(5). 465-474. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02099.x>.
12. Utami A.N. et al. *The Effect of Citicoline on Electroretinography Abnormalities in Patients with Non-proliferative Diabetic Retinopathy*. *International Journal of Retina.* 2019. 2(1). 1-6. DOI: <https://doi.org/10.35479/ijretina.2019.vol002.iss001.53>.
13. Matteucci A. *Neuroprotective Effects of Citicoline in in Vitro Models of Retinal Neurodegeneration*. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. 15(4). 6286-6297. <https://doi.org/10.3390/ijms15046286>.
14. *Amblyopia Preferred Practice Pattern®*. By the American Academy of Ophthalmology. Available from: <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/amblyopia-ppp-2017> (last accessed 17.03.2021).
15. Vagge A., Desideri L.F., Traverso C.E. *An update on pharmacological treatment options for amblyopia*. *International Ophthalmology.* 2020. 40(4). 1-7. DOI: 10.1007/s10792-020-01535-w.
16. Siddiqui A.P., Lennerstrand G., Pansell T., Rydberg A. *Citicoline Treatment of Children with Visual Impairment; a Pilot Study*. *Pak. J. Ophthalmol.* 2012. 28(4). 172-178.
17. Fresina M., Dickmann A., Salerni A., et al. *Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients*. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008. 246. 143-150. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0621-6>.
18. Pawar P.V., Mumbare S.S., Patil M.S., Ramakrishnan S. *Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: a randomized controlled trial*. *Indian J. Ophthalmol.* 2014. 62(2). 124-129. doi:10.4103/0301-4738.128586.
19. Rajguru M., et al. *An overview of clinical and therapeutic implications of citicoline*. *Narayana Medical Journal.* 2014. 3(2). 54-60.
20. 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.

Отримано/Received 04.03.2021

Рецензовано/Revised 17.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2021 ■

L.P. Novak, O.V. Tumanova
Shupyk National University of Public Health, Kyiv, Ukraine

Citicoline in ophthalmologic practice: neuroprotection in ischemic optic neuropathy, diabetic retinopathy and amblyopia

Abstract. Decrease and loss of vision are extremely important problems, quite common conditions that lead to disability. The most common causes are ischemic optic neuropathy, diabetic retinopathy, and amblyopia. The pathogenesis of these diseases is characterized by neurodegeneration, loss of structure and function of neurons. Citicoline may be considered for neuroprotection as the drug of choice in these clinical situations. Citicoline has antioxidant and anti-inflammatory properties, it reduces lipid peroxidation and the formation of free radicals, has anti-apoptotic and membrane-protective effects. The drug has a neuromodulatory effect and also contributes to the preservation of sphingomyelin, which ensures signal transmission in nerve cells. In ischemic optic neuropathy, oral citicoline can reduce nerve fiber loss and improve retinal ganglion cell function and visual tract function. In diabetic retinopathy, citicoline

prevents synapse loss and improves macular and retinal ganglion cell function. In amblyopia, citicoline stimulates the function of neurotransmitters and neuromodulators, including an increase in the activity of endogenous dopamine and, at the same time, an improvement in the vascular aspects of neurological function. Axobrex is a convenient oral form of citicoline. With oral administration, the bioavailability of citicoline exceeds 90 %, Axobrex is non-toxic and very well-tolerated. The dosage regimen of Axobrex is simple, which contributes to satisfactory patient adherence to treatment. The use of Axobrex in patients with ischemic optic neuropathy, diabetic retinopathy, and amblyopia has an optimal balance of benefits and safety and is advisable for neuroprotection.

Keywords: citicoline; neurodegeneration; neuroprotection; ischemic optic neuropathy; diabetic retinopathy; amblyopia