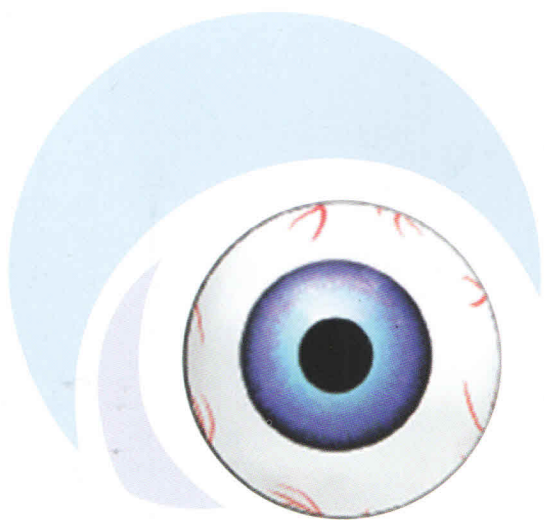


Щоденник практикуючого лікаря

# DoctorStar

## ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ



# DoctorStar

## ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

### Рецензенти:

Завідувач кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», доктор медичних наук, професор **Сергій Олександрович Риков**

Професор кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, доктор медичних наук **Ірина Василівна Шаргородська**

Професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, член міжнародних товариств **Movement Disorders Society** (Товариство рухових розладів) та **The Society for Neuroscience** (Товариство нейронауки), доктор медичних наук **Тетяна Миколаївна Слободін**

СТВОРЕНО ЗА ПІДТРИМКИ КОМПАНІЇ



**UNIPHARM**  
баланс здоров'я

Київ-2020

## СТРУКТУРА ТА МЕТАБОЛІЗМ ЦИТИКОЛІНУ

Цитиколін (цитидин 5'-дифосфохолін) – це мононуклеотид, який складається з рибози, пірофосфату, цитозину та холіну (рис. 1). Молекула цитиколіну є водорозчинною [1].

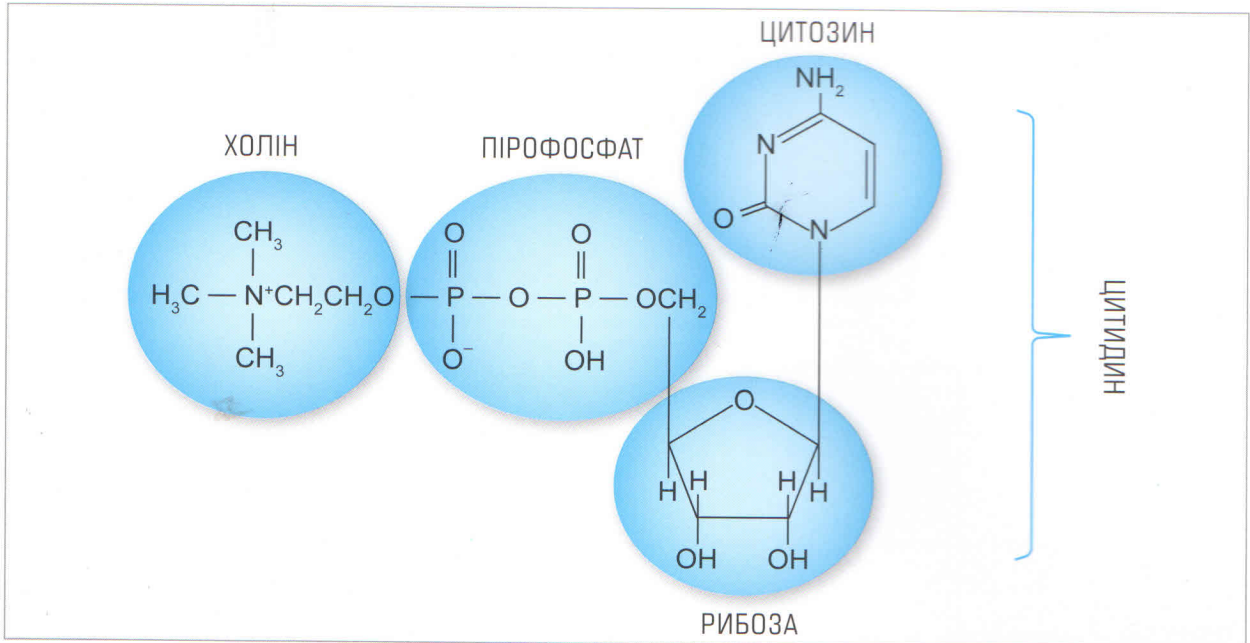


Рис. 1. Хімічна структура цитиколіну [2]

Після перорального прийому цитиколін швидко всмоктується і метаболізується в печінці та кишечнику до холіну та цитидину, які вступають у низку біохімічних реакцій, будучи попередниками у біосинтезі фосфатидилхоліну – одного із найголовніших фосfolіпідів клітинних мембран, а також ацетилхоліну – провідного нейротрансмітера центральної нервової системи (рис. 2) [3, 4]. Іншими функціями цитиколіну є підвищення активності тирозингідроксилази та гальмування зворотного захоплення допаміну, що призводить до збільшення вмісту таких нейротрансмітерів, як допамін, норадреналін та серотонін [5].

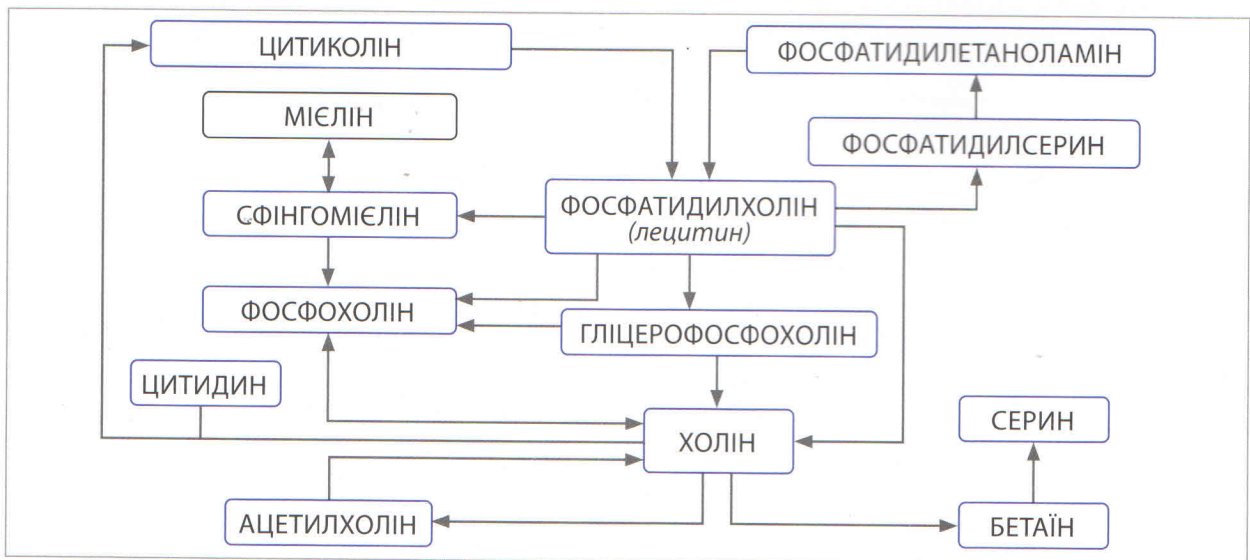


Рис. 2. Метаболічні перетворення цитиколіну [6]

Цитиколін – це нейропротектор широкого спектра дії, який застосовується у неврології, зокрема при інсультах, хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона, травмах мозку [3, 5, 7-9]. Також препарат використовується при офтальмологічних захворюваннях (табл. 1).

**Таблиця 1. Застосування цитиколіну при офтальмологічних захворюваннях**

Захворювання	Дослідження	Спосіб застосування
<b>Амбліопія</b>	Пероральне застосування цитиколіну у поєднанні з оклюзією здорового ока протягом 30 днів призводило до встановлення кращої гостроти зору, ніж виключно оклюзія [10, 11]. Сприятливий ефект лікування зберігається і через 5 та 12 міс після закінчення курсу лікування [11]	250 або 500 мг/добу залежно від віку (молодше або старше 5 років) протягом 6 міс, далі 1/2 стартової дози (тобто 125 або 250 мг/добу) протягом 2 міс, далі 1/2 стартової дози на 2 доби протягом 2 міс [10]
<b>Глаукома</b>	Через 18 міс лікування середнє значення індексу середнього відхилення (MD, mean deviation), визначеного за допомогою стандартизованої автоматичної периметрії, було достовірно вищим у групі пацієнтів, які отримували цитиколін, ніж у контрольній групі (-7,25 дБ проти -8,64 дБ; $p=0,039$ ). Навіть після лікування у групі цитиколіну цей показник залишався високим, водночас як у контрольній групі продовжував знижуватися. Через 12 міс лікування у групі цитиколіну також спостерігалися достовірно вищі показники товщини шару нервових волокон сітківки (RNFL) та комплексу гангліонарних клітин (GCIP) (70,39 та 71,19 мкм проти 64,91 та 65,60 мкм відповідно) [12]	500 мг/добу протягом 4 міс, далі – 2 міс перерви та повтор аналогічного курсу лікування [12]
<b>Діабетична ретинопатія</b>	В експериментальному дослідженні моделі діабетичної ретинопатії на щурах цитиколін продемонстрував мультифакторну нейропротекторну дію: зменшення реактивного глікозу (рівень гліального фібрилярного кислотного білка $\leq 3$ ), нормалізацію амплітуди b-хвилі на електроретинографії, зменшення апоптозу та активації каспази-3, зниження експресії фактора некрозу пухлин $\alpha$ [13-15]	500 мг/добу протягом 6 міс, далі 2 міс перерви та повтор курсу: 500 мг/добу протягом 6 міс
<b>Неартерітна ішемічна оптична нейропатія</b>	Пероральне застосування цитиколіну забезпечувало достовірне покращення показників патерн-електроретинографії (рис. 4), зорових викликаних потенціалів (зменшення латентності та збільшення амплітуди піків) та гостроти зору порівняно з вихідними значеннями [14, 15]. Таким чином, через 6 міс лікування гострота зору покращилася у 36,84% пацієнтів і залишилася незмінною у 57,89% учасників групи цитиколіну, водночас як у групі хворих, які не використовували цитиколін, гострота зору не покращилася у жодного пацієнта, натомість знизилася у 29,41% учасників. У групі цитиколіну також було зафіксовано потовщення шару нервових волокон сітківки (RNFL) на 0,0529 log мкм, водночас як у групі нелікованих хворих цей шар, навпаки, потоншився на 0,0510 log мкм. На патерн-електроретинограмі амплітуда патерну P50-N95 на 60-й секунді становила 1,27 мкВ у групі нелікованих хворих та 1,75 мкВ у групі цитиколіну [15]	500 мг/добу протягом 6 міс [15]

Доцільність застосування цитиколіну в офтальмології, передусім, зумовлена важливістю холінергічної системи для зорового аналізатора (рис. 3, див. стор. 6).



Рис. 3. Основні концепції ролі холінергічної системи у роботі зорового аналізатора [6]



## ІСТОРІЯ ЦИТИКОЛІНУ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

- 1950 р.** – продемонстровано, що цитиколін є попередником фосфатидилхоліну – головного компонента клітинних мембран [19].
- 1974 р.** – перше застосування цитиколіну як фармакопрепарату для лікування хвороби Паркінсона [20].
- 1989 р.** – перше повідомлення про застосування внутрішньом'язових ін'єкцій цитиколіну у комплексному лікуванні первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) з метою запобігання зменшенню розмірів поля зору [21].
- 2003 р.** – перше дослідження перорального застосування цитиколіну у пацієнтів із глаукомою, яке продемонструвало зменшення латентності зорових викликаних потенціалів після лікування [22].
- 2008 р.** – порівняння перорального та внутрішньом'язового шляхів уведення цитиколіну, яке не виявило відмінностей між цими групами за патерн-електроретинографією та зоровими викликаними потенціалами (див. рис. 4) [23].
- 2017 р.** – реєстрація препарату Аксобрекс (Unipharm, США) в Україні.

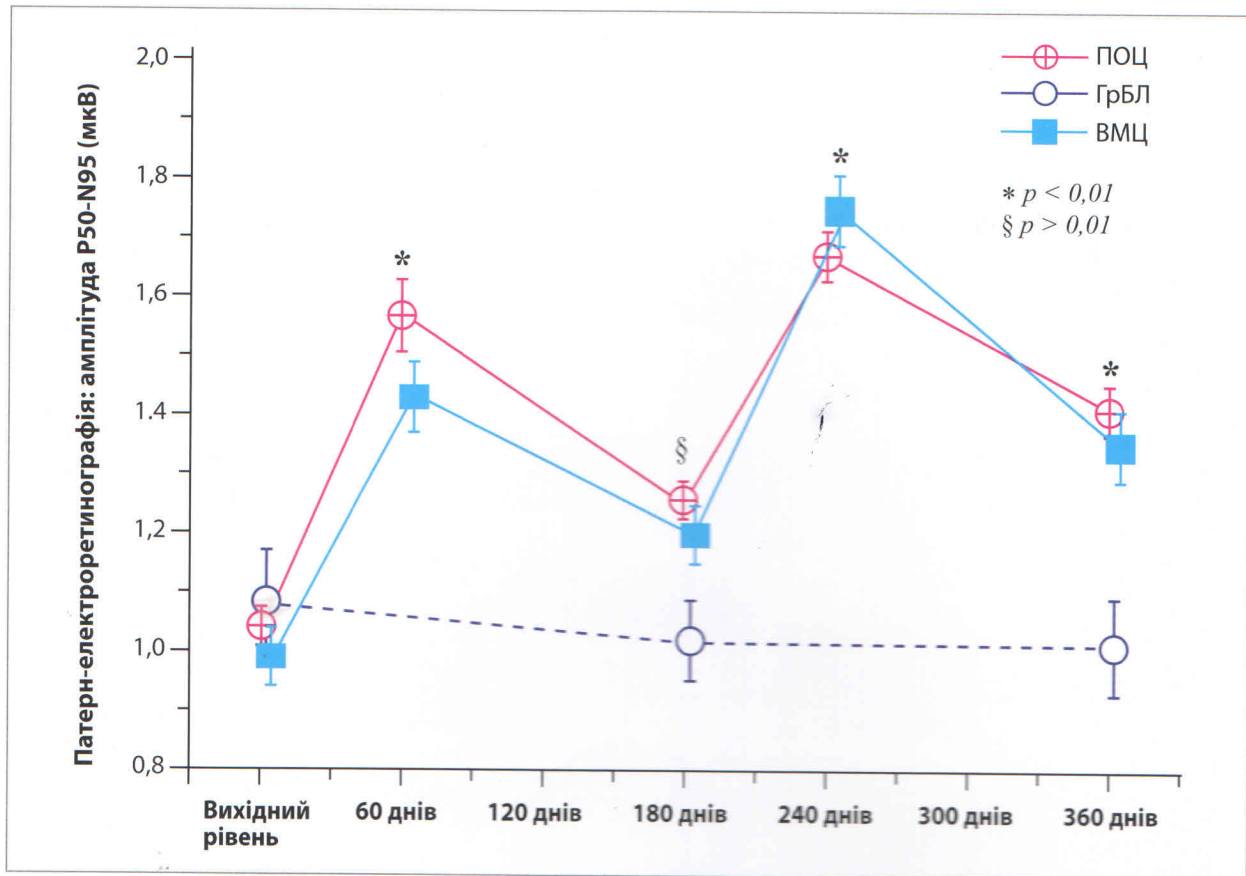


Рис. 4. Порівняння змін амплітуди патерн-електроретинограми у пацієнтів із ПБКГ, які підлягали топічному гіпотензивному лікуванню

Примітки: ГрБЛ – група без лікування; ВМЦ – група внутрішньом’язового цитиколіну; ПОЦ – група перорального цитиколіну [23].

Механізми дії цитиколіну та їх наслідки представлені у табл. 2 та на рис. 5.

Таблиця 2. Механізми сприятливого впливу цитиколіну на функціональний стан органа зору

Ефект цитиколіну	Механізм дії
Нейропротекція, захист гангліонарних клітин сітківки	Нейтралізація глутаматної токсичності; протидія нітрозативному стресу (пошкодженню тканин організму сполуками азоту); запобігання втраті синапсів [13, 24-27]. Сприяє швидкому засвоєнню глутамату, пришвидшуючи видалення останнього з синаптичних щілин, що запобігає виникненню токсичних ускладнень [28]. Має протинабрякову властивість, зменшує набряк нейронів [29, 30]
Покращення зорової функції	Оптимізація катехоламінергічної передачі імпульсу [31], збільшення ефективності роботи синапсів, підвищення активності аденозинтрифосфатази клітинних мембран [32]. Підвищує синтез компонентів мембран нейронів сфінгомеліну і кардіоліпіну, які також є складовою частиною внутрішньої мембрани мітохондрій [28]
Підтримка нормального стану сітківки	Збільшення вмісту допаміну в сітківці, запобігання витонченню шару нервових волокон сітківки, стимуляція синтезу фосфатидилхоліну [33-35]
Антиапоптотична дія, посилення регенерації гангліонарних клітин сітківки та аксонів	Стимуляція ефектів нейротрофічного фактора мозку, зменшення експресії каспази-9 та -3 [36]. Стимуляція неоангіогенезу, впливаючи на шляхи його регуляції, у тому числі ERK 1 та інсулін-рецепторний субстрат-1 [37]
Зниження внутрішньоочного тиску	Активізація ацетилхоліном $\alpha 3\beta 4$ -рецепторів у циліарних тілах, що веде до скорочення останніх та зниження продукції водянистої вологи

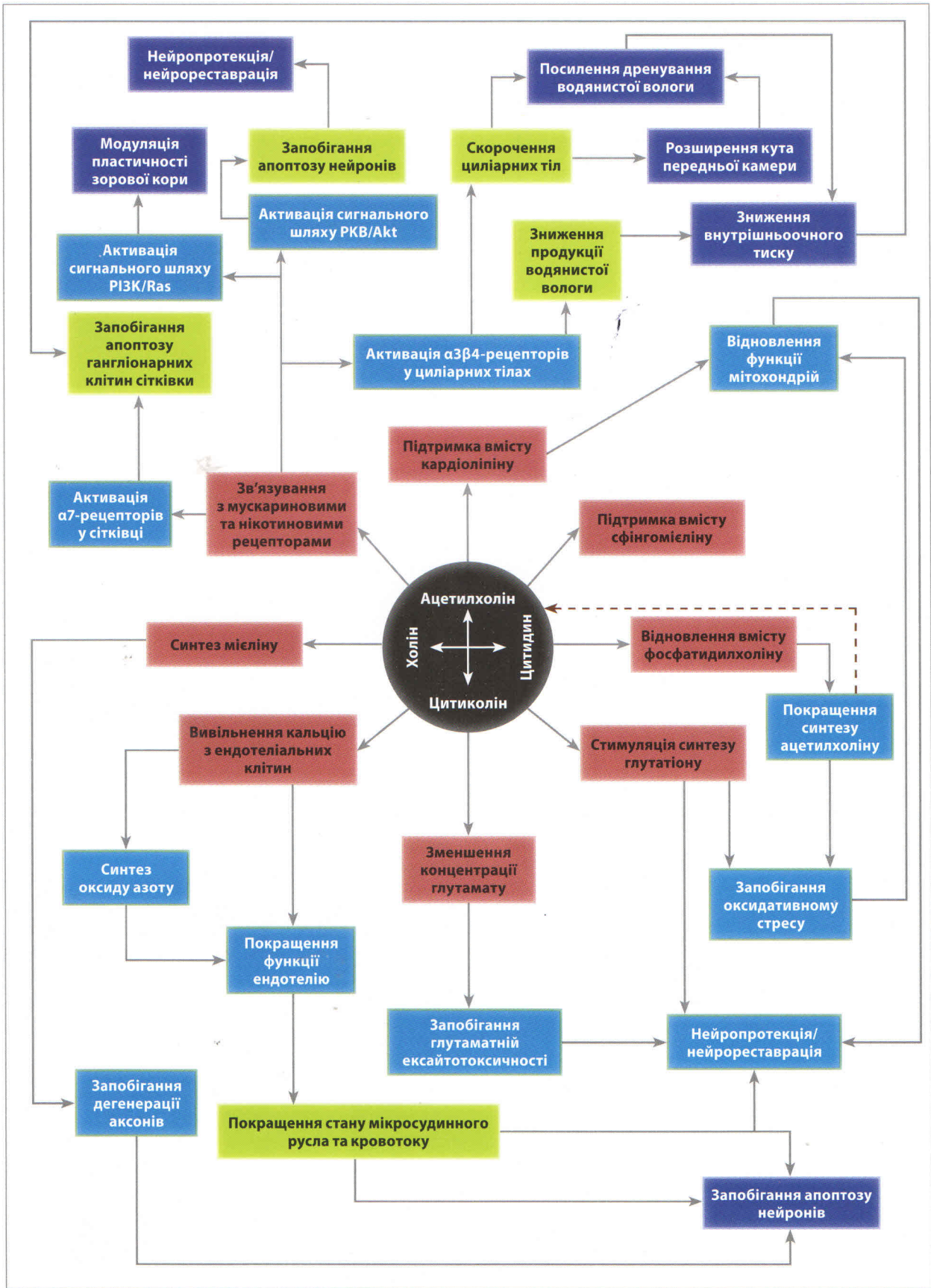
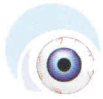


Рис. 5. Підсумок ефектів цитиколіну у підтримці здоров'я органа зору [6]



## ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ ПРИ ГЛАУКОМІ

У ході прогресування глаукоми існує потенційна можливість сповільнити погіршення зорової функції за допомогою нейропротекторного лікування (рис. 6, 7).

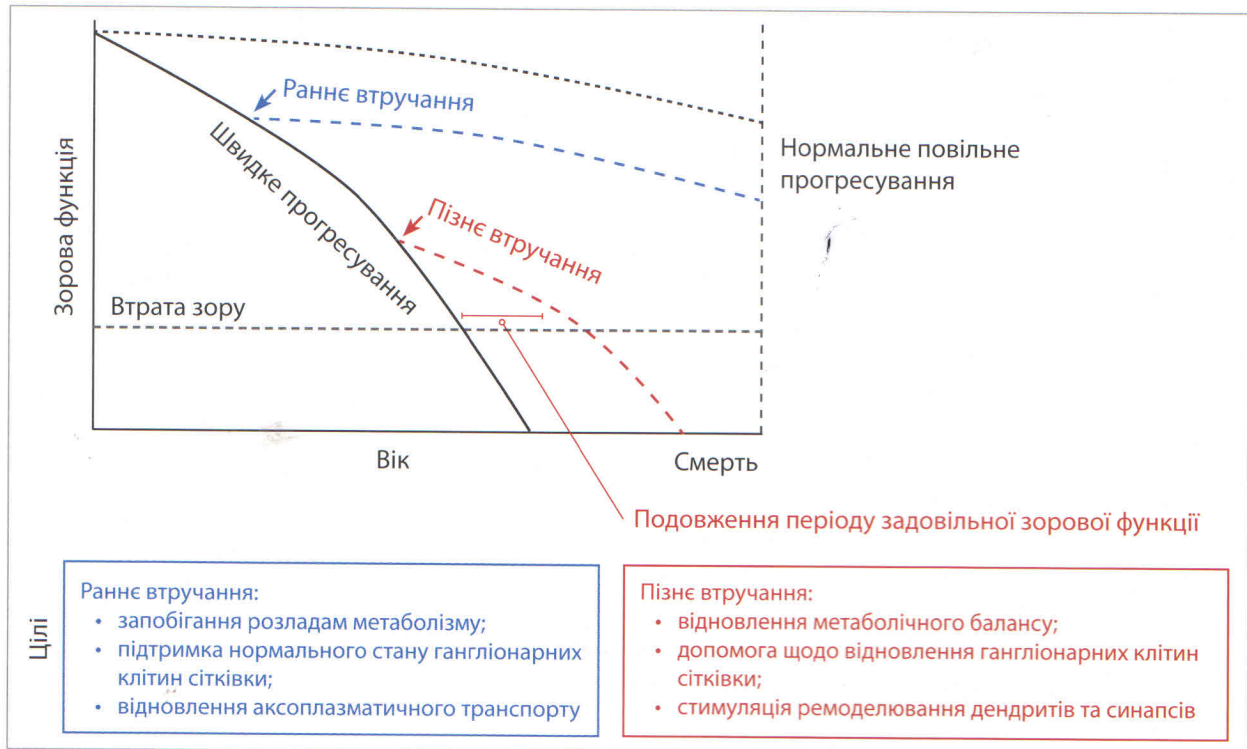


Рис. 6. Цілі раннього та пізнього нейропротекторного втручання при глаукомі [J. Caprioli, 2008]



Рис. 7. Мішені трофічної дії цитиколіну на патогенетичні ланки глаукоми [39]



У дослідженні L. Ottobelli та співавторів (2013) пацієнти з прогресуючою глаукомою отримували цитиколін перорально протягом 2 років [40]. Під час спостереження 4 рази на рік проводився контроль полів зору (SAP, стандартна автоматизована периметрія). Незважаючи на те що протягом останніх 3 років до включення в дослідження було досягнуто цільового рівня внутрішньоочного тиску усіх пацієнтів ( $P_o < 18$  мм рт. ст.), вихідний рівень прогресування глаукоми дорівнював  $-1,1 \pm 0,7$  дБ/рік. Починаючи з першого курсу лікування цитиколіном, середня швидкість прогресування глаукоми у цих пацієнтів достовірно зменшилася до  $-0,15 \pm 0,3$  дБ/рік ( $p=0,01$ ), тобто у 7,33 рази (рис. 8) [40].

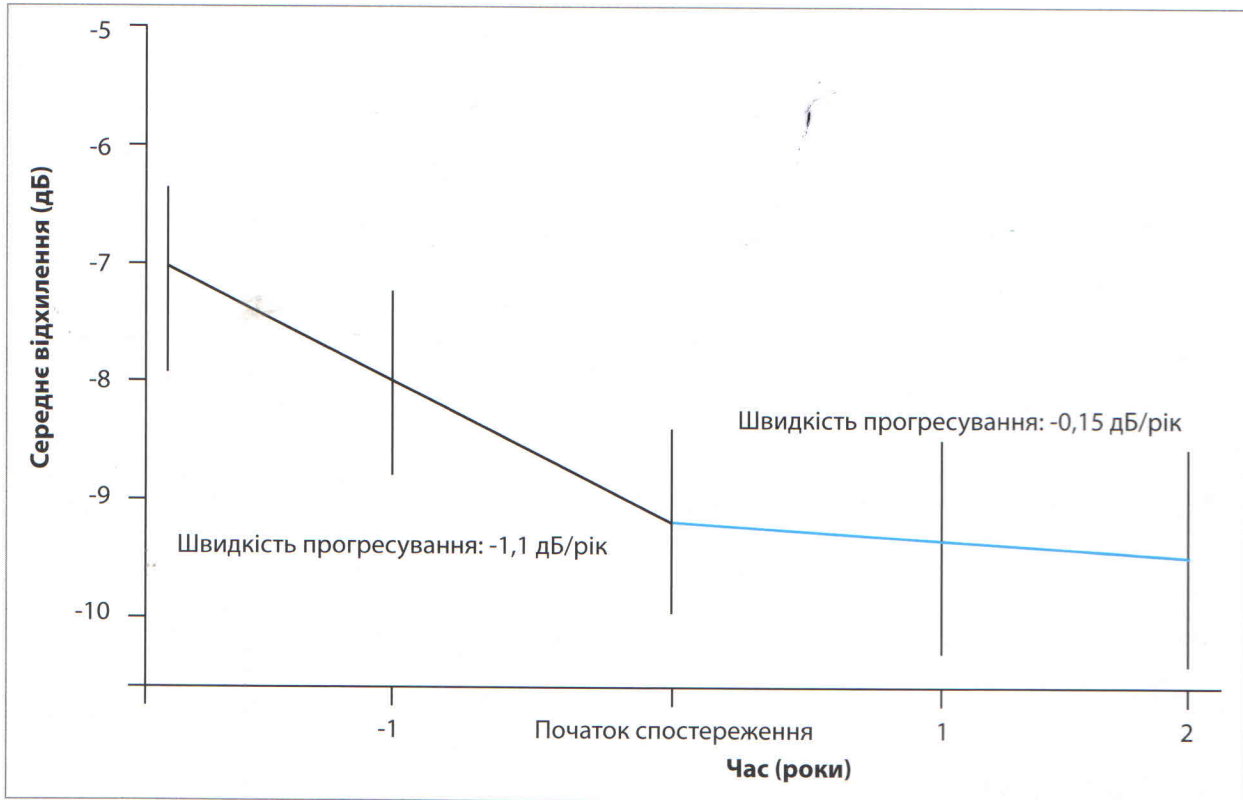


Рис. 8. Зміни швидкості прогресування ПВКГ після додавання перорального цитиколіну до топічної терапії [40]

У дослідженні M. Lanza та співавторів (2019) вивчалися функціональні та морфологічні параметри у пацієнтів із глаукомою, які отримували цитиколін перорально (спосіб застосування: 500 мг/добу протягом 4 міс, далі – 2 міс перерви та повтор аналогічного курсу лікування). У групі цитиколіну спостерігалися достовірно кращі показники стандартної автоматизованої периметрії (SAP), загальної товщини шару нервових волокон сітківки (RNFL) та товщини комплексу гангліонарних клітин (рис. 9-11, див. стор. 12). Автори відзначили, що сповільнення зменшення середнього відхилення (MD) чітко проявляється через 18 міс лікування і залишається стабільним упродовж подальших 6 міс, що свідчить про потребу у довготривалій терапії за вказаною схемою [12].

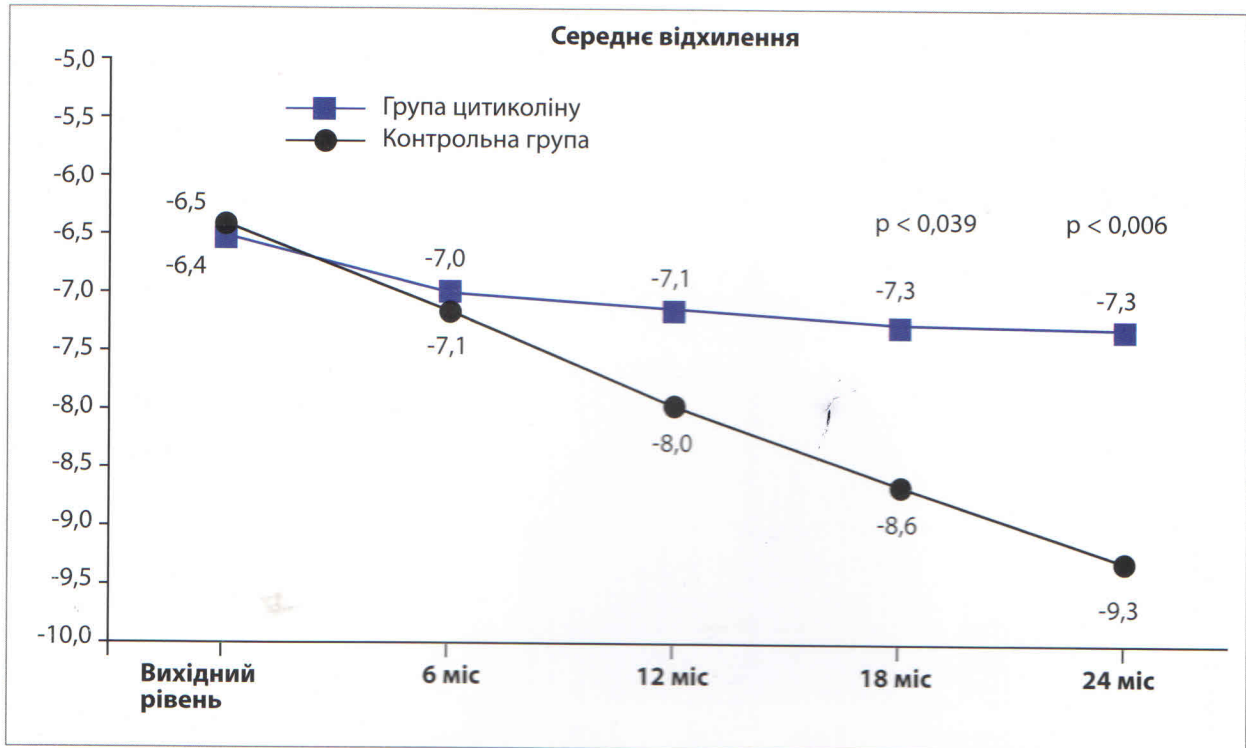


Рис. 9. Динаміка показників середнього відхилення (MD), визначеного за допомогою стандартизованої автоматичної периметрії (SAP), у пацієнтів, які приймали цитиколін (позначено сірими квадратами), та у хворих контрольної групи (позначено чорними кругами) до початку терапії та через 6, 12, 18 і 24 міс [12]

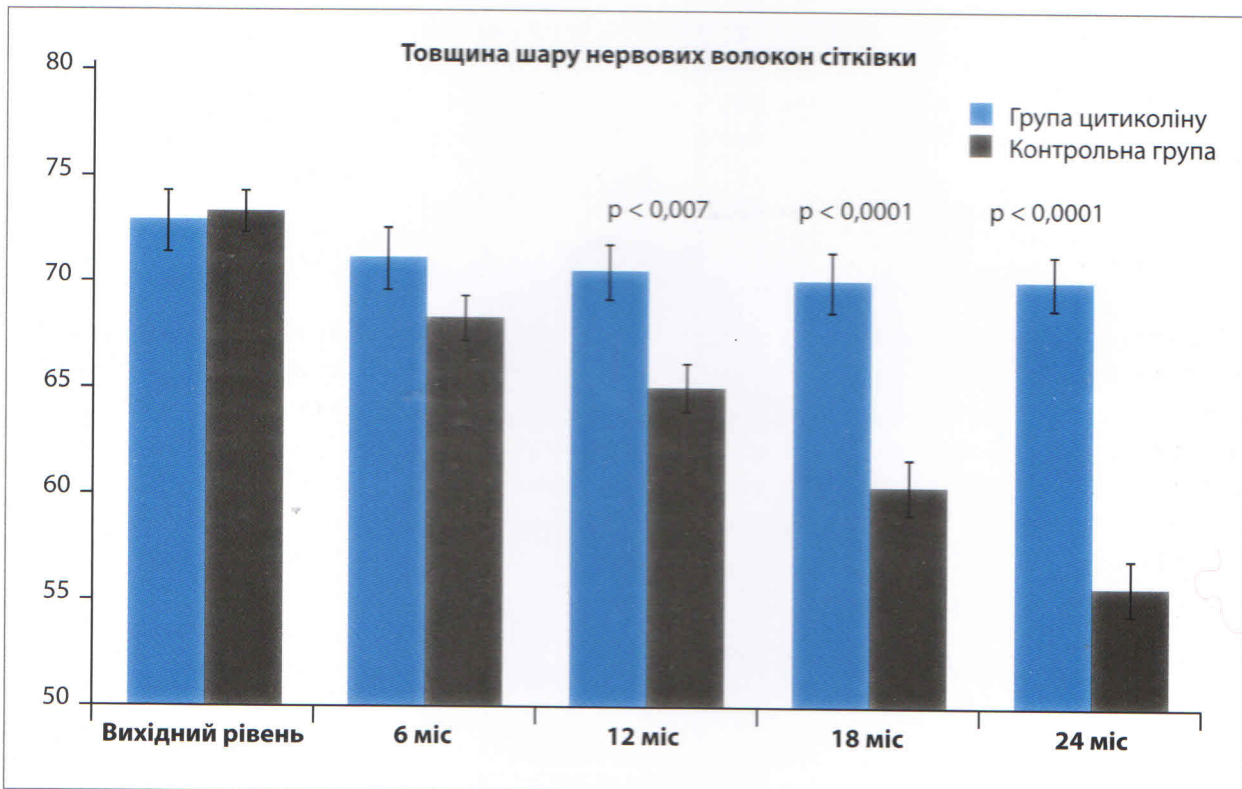


Рис. 10. Порівняння загальної товщини шару нервових волокон сітківки (RNFL) у мікронах, виміряної за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ), у пацієнтів, які приймали цитиколін (білі стовпці), та у хворих контрольної групи (сірі стовпці) до початку терапії та через 6, 12, 18 та 24 міс [12]

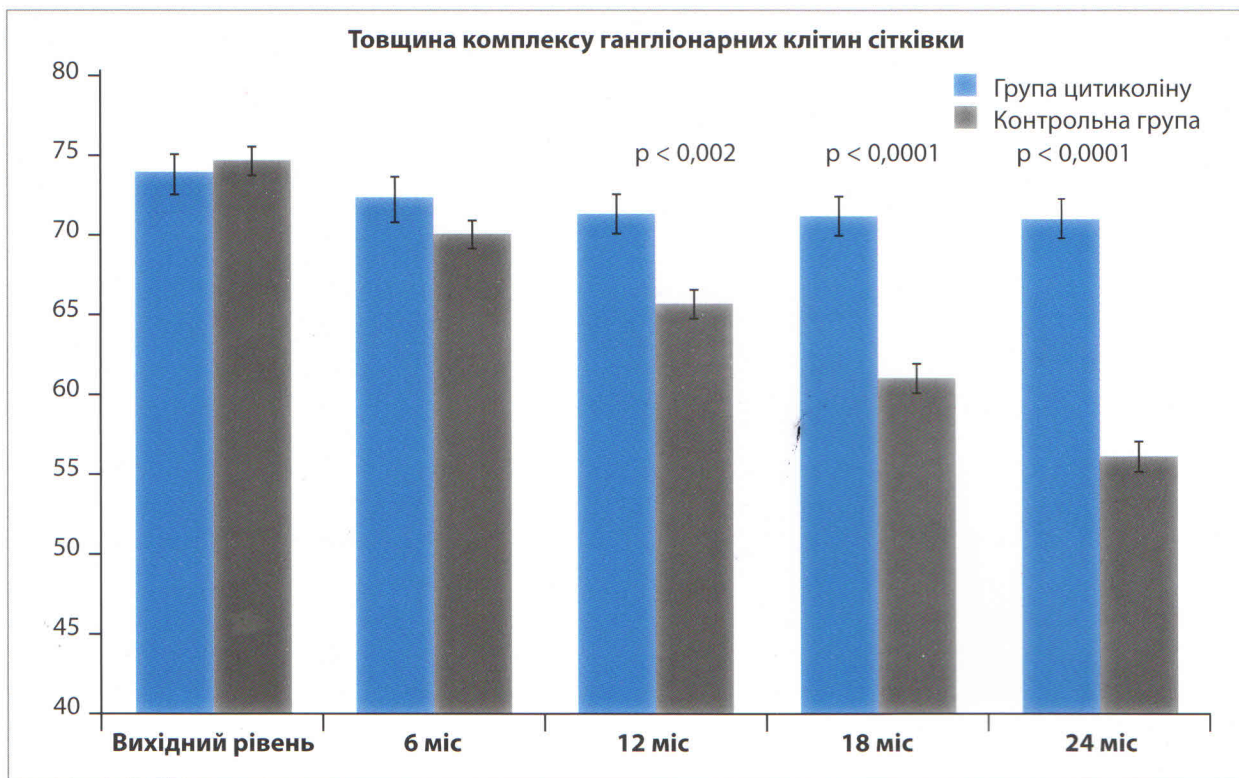


Рис. 11. Порівняння загальної товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки (RNFL, мкм), виміряної за допомогою ОКТ, у пацієнтів, які приймали цитиколін (білі стовпці), та у хворих контрольної групи (сірі стовпці) до початку терапії та через 6, 12, 18 та 24 міс [12]

Ефекти цитиколіну при глаукомі узагальнені на рис. 12.



Рис. 12. Ефекти цитиколіну при глаукомі [6]



## ГЛАУКОМА ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ У МОЗКУ

Відомо, що глаукома – це не лише ураження зорового аналізатора, а генералізований нейродегенеративний процес у всьому головному мозку [46]. За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) було доведено, що наявність гомонімних скотом при віковій дегенерації макули та глаукомі асоціюється зі зменшенням об'єму сірої речовини кори потиличної ділянки головного мозку [47]. За даними інших досліджень, у пацієнтів із глаукомою було виявлено більше дрібносудинних ішемічних змін мозку [48] та меншу товщину мозолистого тіла, ніж у контрольній групі [36]. Під час вивчення експериментальних моделей глаукоми та за результатами патологоанатомічних досліджень було з'ясовано, що глаукома супроводжується трансинаптичною дегенерацією у ділянці бічного колінчастого ядра, первинної зорової кори потиличної частки та внутрішньочерепної частини зорового нерва [49, 50].

За даними МРТ, у пацієнтів із ПВКГ було виявлено зменшення висоти та об'єму латерального колінчастого ядра. Також відомо, що ступінь атрофії ядра пов'язаний зі ступенем тяжкості глаукоматозного процесу. Існують дані щодо зменшення об'єму первинної зорової кори у пацієнтів із ПВКГ [51]. За результатами деяких досліджень, втрата сірої речовини у ділянці шпорної борозни та первинної зорової кори є наслідком тривалої сенсорної депривації [47]. Дані функціональної МРТ (фМРТ) також свідчать про те, що зміни у первинній зоровій корі корелюють зі ступенем тяжкості захворювань передніх ділянок зорових шляхів [52]. За допомогою фМРТ було показано, що ПВКГ може призводити до зменшення кортикальної активності первинної зорової кори [53].

Отже, виникає питання: що є первинним – глаукома чи нейродегенерація мозкових структур? Сьогодні переважає думка, що більшості глаукоматозних дегенеративних змін задніх ділянок зорового шляху передує дегенерація аксонів гангліонарних клітин сітківки, тобто зміни у мозку відбуваються за механізмом антероградної трансинаптичної дегенерації [54].

Доведено, що цитиколін запобігає накопиченню бета-амілоїду в нервових клітинах та викликає незначне зниження внутрішньоочного тиску. Встановлення причинно-наслідкового зв'язку між нейродегенеративними процесами у мозку та ураженням ока при глаукомі може стати підґрунтям для повного перегляду стратегій лікування останньої з акцентом на нейропротекцію [55].



## ОПТИМАЛЬНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОДАТКОВІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ

- ◆ Цитиколін представлено в ін'єкційній, пероральній та топічній (очні краплі) формах. Для ін'єкційної та пероральної форм доказова база нейропротекторної дії цитиколіну є більш ґрунтовною. Оскільки отримано докази еквівалентності дії цих форм [41, 42], доцільно надавати перевагу пероральному застосуванню препарату як менш інвазивному та більш зручному для пацієнта. Слід також зауважити, що цитиколін у пероральній формі володіє системною дією, тобто чинить нейропротекторний ефект не лише у самому оці, але й на рівні мозку, що надзвичайно важливо з огляду на нейродегенеративні процеси у мозковій корі та субкортикальних ядрах, які спостерігаються при глаукомі.
- ◆ У зв'язку з ноотропними властивостями цитиколін покращує пам'ять та може збільшувати прихильність до топічного гіпотензивного лікування глаукоми [56].

Згідно з наявними доказами, нейропротекцію слід призначати до появи клінічних проявів нейродегенерації, оскільки загибель нейронів необхідно зупиняти на ранніх стадіях розвитку. Нейропротекція ефективна у тому випадку, коли анатомічно та функціонально збережений нейрон, анатомічно та функціонально збережені аксони і дендрити, біохімічні і біофізичні процеси, що забезпечують проведення імпульсу. Нейропротекція спрямована на запобігання каскаду реакцій, що викликають ураження та загибель гангліонарних клітин сітківки, як правило, внаслідок ішемії, коли ураження нервової тканини ще

У рамках НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування і профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації: 0116U002821, дата виконання: 2016-2020 рр.) на клінічній базі кафедри (Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока») було обстежено 64 пацієнта (128 очей) із ПВКГ I та II стадії. Серед них I (початкова) стадія ПВКГ була виявлена на 62 (48,4%), II (розвинута) стадія – на 66 очах (51,6%). Гендерна і вікова характеристика пацієнтів виглядала таким чином: серед обстежених було 18 чоловіків (28,1%) і 46 жінок (71,9%), середній вік яких становив  $72,3 \pm 5$  років.

Протягом дослідження всім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне дослідження: візометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, гоніоскопію, тонометрію (Торсон, Японія), пахіметрію (OCT Visante, Carl Zeiss, Німеччина), традиційну кінетичну периметрію (Carl Zeiss, Німеччина), статистичну периметрію (Humphrey 750I, Carl Zeiss, Німеччина), ОКТ диска зорового нерва, шару гангліонарних клітин та макули (Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss). Перед початком дослідження було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт усіх пацієнтів за останні 3 роки. Термін динамічного спостереження за хворими становив 12 міс, протягом якого оцінка офтальмологічного статусу відбувалася на першому (первинний скринінг), на другому (через 6 міс) і на третьому візиті (через 11-12 міс).

Усі пацієнти приймали таблетований цитиколін (Аксобрекс, Unipharm) по 1 таблетці 2 рази на добу (500 мг/добу) протягом 4 міс, далі – 2 міс перерва, а потім повтор аналогічного циклу (250 мг 2 раз на добу протягом 4 міс).

Результати дослідження показали, що перед включенням у дослідження середній рівень внутрішньоочного тиску становив  $18,1 \pm 1,2$  мм рт. ст.; середнє значення індексу MD поля зору дорівнювало  $-7,3 \pm 1,1$  дБ; середня швидкість прогресування MD становила  $-1,5 \pm 0,6$  дБ/рік, середнє значення об'єму нейроретинального пояса –  $0,237 \pm 0,11$  мм<sup>3</sup>; середня товщина шару нервових волокон сітківки (RNFL) –  $85,64 \pm 11,25$  мм. Усі пацієнти місцево приймали гіпотензивну антиглаукомну терапію, яку не змінювали і не припиняли застосовувати протягом усього курсу лікування цитиколіном. Терапія включала в 51,3% випадків застосування інгібіторів карбоангідрази, у 18,2% – альфа-агоністів та у 30,5% – комбінованих препаратів. Оперативні офтальмологічні втручання протягом останніх 3 років не було проведено жодному із пацієнтів.

Після курсу лікування цитиколіном відзначалися позитивна динаміка та покращення клініко-функціональних показників у пацієнтів із ПВКГ, що було підтверджено даними статичної периметрії і результатами ОКТ. Середня швидкість прогресування глаукоми вірогідно змінилася порівняно з показниками до початку терапії. Починаючи з першого курсу лікування, спостерігалася тенденція до збереження стабільного показника MD, яка була підтверджена протягом року. Після завершення другого курсу терапії ця різниця становила  $-0,4 \pm 0,1$  дБ/рік ( $p=0,001$ ).

Слід також зазначити, що протягом року спостереження під час лікування цитиколіном середній рівень внутрішньоочного тиску у пацієнтів дорівнював  $15,2 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p=0,03$ ). Після курсу терапії цим препаратом середнє значення об'єму нейро-ретинального пояса дорівнювало  $0,231 \pm 0,09$  мм<sup>3</sup>, середня RNFL становила  $86,12 \pm 10,44$  мм ( $p>0,05$ ), що характеризувало стабільність глаукомного процесу та адекватність лікування.

Побічні ефекти, які могли бути пов'язані із застосуванням цитиколіну, були відсутні. Усі пацієнти мали хорошу переносимість препарату.

Отримані протягом наших досліджень результати можуть служити обґрунтуванням для застосування цитиколіну як нейропротекторного лікування.

Слід зазначити, що нейропротекторне лікування глаукомної оптиконеуропатії має носити курсовий характер і призначатися пацієнту із глаукомою на постійній основі [57-59].

Упровадження в роботу практичних офтальмологів розроблених курсів, які відрізняються неінвазивністю і зменшенням фармакологічного навантаження на тканини ока та системи детоксикації організму, є простим, доступним і позбавленим побічних ефектів способом, що відкриває шляхи для вирішення важливого науково-прикладного завдання сучасної офтальмології – підвищення ефективності лікування хворих на глаукому.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurological Research*. 1995; 17 (4): 281-284.
2. Chitu Iu., Tudosescu R., Leasu-Branet C. et al. Citicoline – a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom J Ophthalmol*. 2017; 61 (3): 152-158.
3. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006; 28 Suppl B: 1-56.
4. Roberti G., Tanga L., Michelessi M. et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in glaucoma: rationale of its use, current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (12): 28401-28417.
5. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M. 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.
6. Faiq M.A., Wollstein G., Schuman J.S. et al. Cholinergic nervous system and glaucoma: from basic science to clinical applications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019; 72: 100767.
7. Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25 (8): 1984-1996.
8. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A. et al. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology*. 1982; 8 (6): 289-296.
9. Zafonte R.D., Bagiella E., Ansel B.M. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*. 2012; 308 (19): 1993-2000.
10. 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.
11. Pawar P.V., Mumbare S.S., Patil M.S. et al. 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: 124-129.
12. Lanza M., Carnevale U.A.G., Mele L. et al. Morphological and functional evaluation of oral citicoline therapy in chronic open-angle glaucoma patients: a pilot study with a 2-year follow-up. *Front. Pharmacol.*, 2019; 10: 1117.
13. Bogdanov P., Sampedro J., Solà-Adell C. et al. Effects of liposomal formulation of citicoline in experimental diabetes-induced retinal neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (8): 2458.
14. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005; 18: CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
15. Алдашева Н.А., Степанова И.С., Магазова А.Р. Нейропротекторная терапия при непролиферативной стадии диабетической ретинопатии. *Казахстан офтальмологиялык журналы*. 2017; 3-4 (52): 23-26.
16. Maestroni S., Preziosa C., Capriano V. et al. In vivo evaluation of retinal and choroidal structure in a mouse model of long-lasting diabetes. Effect of topical treatment with citicoline. *J Ocul Dis Ther*. 2015; 3: 1-8
17. Parisi V., Coppola G., Ziccardi L. et al. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2008; 15 (5): 465-474.
18. Parisi V., Barbano L., Di Renzo A. et al. Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0220435.
19. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*. 2014; 28 (3): 185-193.
20. Manaka S., Sano K., Fuchinoue T. et al. Mechanism of action CDP-choline in parkinsonism. *Experientia*. 1974; 30: 179-180.
21. Pecori Giralardi J., Virno M., Covelli G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol*. 1989; 13: 109-112.
22. Rejdak R., Toczolowski J., Krukowski J. et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit*. 2003; 9: I24-I28.
23. Parisi V., Coppola G., Centofanti M. et al. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res*. 2008; 173: 541-554.
24. Park C.H., Kim Y.S., Noh H.S. et al. Neuroprotective effect of citicoline against KA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Exp Eye Res*. 2005; 81 (3): 350-358.
25. Matteucci A., Varano M., Gaddini L. et al. Neuroprotective effects of citicoline in in vitro models of retinal neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (4): 6286-6297.
26. Chang H.P., Yoon S.K., Hae S.N. et al. Neuroprotective effect of citicoline against KA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Experimental Eye Research*. 2005; 81 (3): 350-358.
27. Han Y.S., Chung I.Y., Park J.M. et al. Neuroprotective effect of citicoline on retinal cell damage induced by kainic acid in rats. *Korean J Ophthalmol*. 2005; 19: 219-226.
28. Weiss G.B. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*. 1995; 56: 637-660.
29. Hazama T., Hasegawa T., Ueda S. et al. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia. *Int J Neurosci*. 1980; 11: 211-225.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

30. Shimamoto K., Hirano T., Aramaki Y. Therapeutic mechanism of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) in parkinsonism. *J Takeda Res Lab.* 1975; 34: 440-448.
31. Rejdak R., Toczolowski J., Solski J. et al. Citicoline treatment increases retinal dopamine content in rabbits. *Ophthalmic Res.* 2002; 34 (3): 146-149.
32. Campos E.C. et al. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995; 233 (5): 307-312.
33. Wu S.M., Maple B.R. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Research*, 1998; 38 (10): 1371-1384.
34. Parisi V., Oddone F., Ziccardi L. et al. Citicoline and retinal ganglion cells: effects on morphology and function. *Current Neuropharmacology.* 2018; 16 (7): 919-932.
35. Grieb P., Rejdak R. Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma. *J Neurosci Res.* 2002; 67: 143-148.
36. Oshitari T., Yoshida-Hata N., Yamamoto S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. *Brain Res.* 2010; 1346: 43-51.
37. Secades J.J., Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1995; 17 (suppl B): 1-54
38. Caprioli J. The importance of rates in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145 (2): 191-192.
39. Gandolfi S., Marchini G., Caporossi A. et al. Cytidine 5'-diphosphocholine (Citicoline): evidence for a neuroprotective role in glaucoma. *Nutrients.* 2020; 12 (3). pii: E793.
40. Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M. et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica.* 2013; 229: 219-226.
41. Roda A., Fini A., Grigolo B. et al. Routes of administration and serum levels of [Methyl-14C]-Cytidine Diphosphocholine. *Curr Ther Res.* 1983; 34: 1049-1053.
42. Agut J., Font E., Sacrist A. et al. Bioavailability of methyl-14C CDP-choline by oral route. *Arzneimittelforschung.* 1983; 33: 1045-1047.
43. Roberti G., Tanga L., Parisi V. et al. A preliminary study of the neuroprotective role of Citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2014; 62: 549-553.
44. 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: 349-357.
45. Schauss A.G., 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: 479-487.
46. Ong K., Farinelli A., Billson F. et al. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low-tension glaucoma and control subjects. *Ophthalmology.* 1995; 102 (11): 1632-1638.
47. Boucard C.C., Hernowo A.T., Maguire R.P. et al. Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain: a journal of neurology.* 2009; 132 (Pt 7): 1898-1906.
48. Stroman G.A., Stewart W.C., Golnik K.C. et al. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113 (2): 168-172.
49. Yucel Y.H., Zhang Q., Gupta N. et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. 2000; 118: 378-384.
50. Gupta N., Ang L.-C., Noel de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 674-678.
51. Wang J., Li T., Sabel B.A. et al. Structural brain alterations in primary open angle glaucoma: a 3T MRI study. *Sci Rep.* 2016; 6: 18969.
52. Song X., Wang G., Zhang T. et al. Functional magnetic resonance imaging evaluation of visual cortex activation in patients with anterior visual pathway lesions. *Neural Regen Res.* 2012; 7: 692-696.
53. Qing G., Zhang S., Wang B. et al. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 4627-4634.
54. Calkins D.J., Horner P.J. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 2482-2484.
55. Lawlor M., Danesh-Meyer H., Levin L.A. et al. Glaucoma and the brain: trans-synaptic degeneration, structural change and implications for neuroprotection, *Survey of Ophthalmology.* 2017; 63: 296-306.
56. Grieb P. et al. Citicoline: a food beneficial for patients suffering from or threatened with glaucoma. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8: 73.
57. Schwartz M., Yoles E. Optic nerve degeneration and potential neuroprotection: implications for glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 1999; 9 (suppl 1): S9-11.
58. Quigley H.A. Clinical trials for glaucoma neuroprotection are not impossible. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012; 23: 144-154.
59. Шаргородська І.В., Ніколайчук Н.С. Ефективність нейропротекторної терапії в комплексному лікуванні глаукоми низького тиску. *Архів офтальмології України.* 2018; 6.2 (11): 43-50.