

VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE DEL DANNO PERIMETRICO IN SOGGETTI CON GLAUCOMA INIZIALE AD ANGOLO APERTO TONOMETRICAMENTE COMPENSATI E IN TRATTAMENTO CON CITICOLINA IN SOLUZIONE ORALE

Donatella CAPRINO¹, Gianluca SCUDERF, Santi Maria RECUPERO², Luca SCUDERF

¹IRCCS Fondazione G.B.Bietti, Roma

²Università di Roma "Sapienza", Il facoltà di Medicina e Chirurgia Ospedale Sant'Andrea, Roma

ABSTRACT

Aim: the aim of this work was to evaluate the neuroprotection of the oral citicoline in initial and moderate glaucoma.

Procedures: Controlled, randomized study on a group of 10 patients in therapy with oral citicoline (Neukron Ofta) and with local hypotonic therapy and a group of other 10 patients with just their own local hypotonic therapy and without assuming the neuroprotection.

The study last 12 months during which every patient had the IOP measured every 3 months

and everyone was submitted to a visual field every 6 months.

Results: the linear regression analysis of the MD changes in time has resulted > -0,2 db/year in 12% of patients assuming citicoline versus the 40% of patients who didn't assume the neuroprotection.

Conclusions: it was demonstrated less speed of worsening of the perimetric damage in patients assuming oral citicoline (Neukron Ofta).

Ottica fisiopat 2013; XVIII: 121-125

121

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

La patologia glaucomatosa è una neuropatia ottica cronico-degenerativa che riconosce nell'aumento della pressione intraoculare (IOP) il principale fattore di rischio.

Questa malattia è caratterizzata da un progressivo danneggiamento del nervo ottico per degenerazione delle cellule ganglionari retiniche, valutabile dal punto di vista morfologico con la biomicroscopia e con le più moderne tecniche di imaging e dal punto di vista funzionale con le varie metodiche perimetriche ed elettrofisiologiche.

Peraltro, l'evidenza di una percentuale di pazienti che peggiorano nonostante il buon compenso tonometrico, ha enfatizzato il ruolo di altri fattori di rischio, tra cui principalmente quelli legati alla neurodegenerazione.

La citicolina è una molecola conosciuta

da almeno 20 anni e, da allora, ha collezionato una serie di interessanti evidenze cliniche che la rendono, tra le sostanze con ipotizzata attività neuro protettiva, quella con la più ampia documentazione scientifica nel glaucoma^{1,2}.

L'azione della citicolina stessa e dei suoi metaboliti (citidina e colina) tende a limitare le modificazioni che si hanno in seguito ad una lesione e a ripristinare l'ambiente ottimale necessario per il corretto funzionamento delle cellule neuronali^{3,4}. È stato dimostrato, in decenni di sperimentazioni, che la somministrazione di citicolina esogena aumenta la sintesi di fosfatidilcolina endogena e, quindi, accelera la riparazione delle membrane cellulari precedentemente danneggiate, come accade in corso di patologie ischemiche, traumatiche e degenerative⁵. Gli studi effettuati

AUTORE CORRISPONDENTE

Donatella Caprino
IRCCS Fondazione
G.B.Bietti
Via San Godenzo 24
00189 Roma

PAROLE CHIAVE:

glaucoma ad angolo aperto, citicolina, danno perimetrico.

KEY WORDS:

Open angle glaucoma, citicoline, perimetric damage.

hanno dimostrato un miglioramento funzionale, globale con recupero motorio e cognitivo, nei pazienti trattati con citicolina⁵. La citidin-5-di-fosfocolina è un nucleotide esterificato con colina e, quale composto endogeno, rappresenta un fattore intermedio essenziale nella sintesi della fosfatidilcolina e quindi dei fosfolipidi di membrana. Viene sintetizzata a partire dalla colina, la quale è fosforilata dall'ATP (adenosin trifosfato) a fosforilcolina, che reagisce a sua volta con il CTP (citidin trifosfato) formando citicolina. In un secondo momento, la porzione della fosforilcolina è trasferita presso il diacilglicerolo (DAG) e forma la fosfatidilcolina, il principale fosfolipide delle membrane cellulari^{3,5}.

L'importanza della citicolina risiede nel fatto che è il fattore limitante della produzione della fosfatidilcolina e di conseguenza della formazione di tutte le membrane cellulari e soprattutto di quelle neuronali. La citicolina in soluzione orale è altamente biodisponibile, attraversa la barriera emato-encefalica per legarsi rapidamente e direttamente alla frazione fosfolipidica delle membrane⁵. La citicolina si è dimostrata, in vitro, capace di esercitare un effetto stimolante sulla ricaptazione del glutammato, contrastandone quindi i noti fenomeni di eccitotossicità. La citicolina induce, inoltre, effetti positivi sul flusso ematico endoculare, esercitando in tal modo un'azione anti-ischemica⁵.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'azione neuroprotettiva della citicolina in soluzione orale ad alta biodisponibilità nel glaucoma iniziale e moderato.

METODOLOGIA

Sono stati selezionati pazienti di età compresa tra 40 e 75 anni, con una medià d'età di 58 anni, affetti da glaucoma da almeno 3 anni, già in trattamento con farmaci ipotonizzanti, di entrambi i sessi e senza distinzione etnica.

I pazienti erano 12 di sesso femminile e 8 di sesso maschile. Questi dovevano aver effettuato in passato almeno 4 campi visivi computerizzati allo scopo di evitare l'effetto apprendimento e dovevano rispondere ai seguenti criteri di inclusione:

- Mezzi diottrici trasparenti
- Acuità visiva corretta $\geq 8/10$
- Difetti refrattivi non superiori a 5D
- Astigmatismo non oltre 2D
- Pachimetria corneale nell'intervallo di normalità (>520 e $<580\mu$)
- Tono compensato dalle terapie in atto ($IOP \leq 18$ mmHg)
- Terapia topica (betabloccanti, prostaglandine o associazioni) immodificata da almeno 6 mesi
- Difetto moderato del campo visivo: MD compreso tra -1 e -15 db

I criteri di esclusione erano invece i seguenti:

- Terapia topica a base di brimonidina, anche in associazione con timololo
- Terapia topica con colinergici
- Glaucoma ad angolo chiuso
- Glaucoma congenito
- Glaucomi secondari
- Glaucoma normotensivo
- Altre patologie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla)
- Ischemia cerebrale nei 2 anni precedenti
- Terapie sistemiche che possano

- influire sull'esame perimetrico
- Patologie oculari che possano determinare alterazioni del campo visivo: retinopatia diabetica, degenerazioni maculari
 - Patologie sistemiche che possano determinare alterazioni del campo visivo: alterazioni ipofisarie, malattie demielinizzanti, malattie neurologiche
 - Cambio di terapia ipotonizzante nei 6 mesi precedenti e durante il trial
 - Controindicazioni mediche conosciute all'uso di betabloccanti ed analoghi delle prostaglandine
 - Accertata ipersensibilità alla citicolina
 - Qualsiasi tipo di chirurgia oculare
 - Storia di croniche o ricorrenti infiammazioni oculari (scleriti, uveiti, Herpes)

Questo studio controllato, randomizzato in aperto è stato condotto su un gruppo di 10 pazienti in trattamento con citicolina in soluzione orale (Neukron Ofta) e su un gruppo di 10 pazienti non in trattamento con Neukron Ofta. Entrambi i gruppi instillavano la propria terapia ipotonizzante locale.

I pazienti in terapia hanno assunto un fialoide al giorno per 4 mesi consecutivi e poi hanno effettuato 2 mesi di sospensione, in associazione alla terapia farmacologica ipotonizzante.

Lo studio è durato 12 mesi sia per i pazienti trattati che per quelli non trattati.

Ogni paziente è stato sottoposto a visita oculistica che comprendeva esame dell'acuità visiva, tonometria, esame biomicroscopico, gonioscopia, oftalmoscopia, pachimetria ottica e perimetria computerizzata Octopus. Al 3°, 6°, 9° e 12° mese dall'inizio dello studio è stata ripetuta la

tonometria, mentre al 6° e al 12° mese sono stati ripetuti l'esame dell'acuità visiva, l'oftalmoscopia e la perimetria computerizzata.

Per la tonometria è stato utilizzato il tonometro ad applanazione di Goldmann, per la perimetria è stato usato il perimetro Octopus, tenendo in considerazione come indici di attendibilità (FL $\leq 20\%$, falsi positivi $\leq 10\%$, falsi negativi $\leq 10\%$).

RISULTATI

Nella valutazione dei risultati, è stata presa in considerazione la variazione dell'MD, parametro su cui si basa buona parte dello studio della velocità di progressione.

Nonostante la "slope" per MD non discrimini la causa di riduzione visiva (progressione da glaucoma, cataratta o altri fattori sono segnalati in maniera identica), il calcolo di cambiamento dell'MD nel tempo è una delle strategie più semplici per valutare l'andamento del campo visivo.

L'analisi di regressione lineare delle variazioni dell'MD nel tempo è risultata essere $> -0,2$ db/anno nel 12% dei pazienti in terapia con Neukron Ofta contro il 40% dei pazienti senza terapia con Neukron Ofta. La figura 1 mostra come i pazienti trattati con Neukron Ofta abbiano un minor grado di peggioramento già al sesto mese e maggiormente significativo al dodicesimo mese.

Questi risultati stanno ad indicare che vi è una minore velocità di peggioramento nei pazienti in terapia con citicolina in soluzione orale.

D'altronde, in questo studio, sono state valutate ogni 6 mesi l'acuità

fig. 1

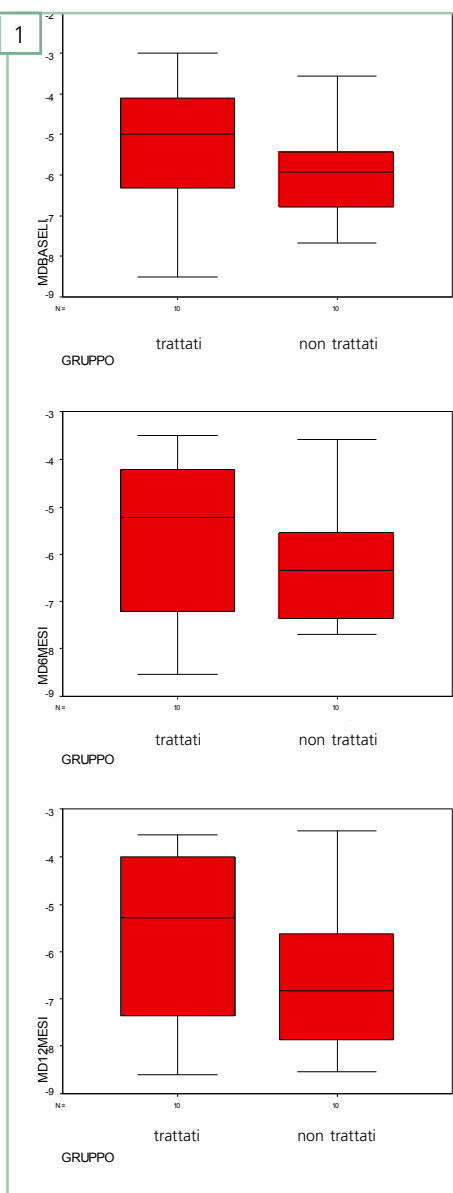


fig. 1
I pazienti trattati con la citicolina orale hanno un minor grado di peggioramento al sesto mese che si mostra maggiormente significativo al dodicesimo mese.

visiva e l'oftalmoscopia proprio per scongiurare che l'eventuale riduzione dell'MD potesse essere causata dall'avanzamento di una opacità lenticolare o da altri fattori non inerenti alla progressione del danno da glaucoma.

Tutti i pazienti, appartenenti ad entrambi i gruppi, hanno avuto nell'arco del tempo di durata dello studio dei valori tonometrici perfettamente compensati dalle terapie in atto ($IOP \leq 18\text{mmHg}$).

CONCLUSIONI

L'obiettivo della gestione terapeutica del glaucoma è quello di preservare la funzione visiva del paziente e la sua qualità di vita cercando di rallentare il naturale decorso della malattia a un livello tale da minimizzare l'impatto della progressione del danno funzionale sulla qualità di vita del singolo paziente. Nonostante l'aggressività della terapia ipotensiva oculare, una percentuale di pazienti può continuare a progredire a una velocità rischiosa per la propria funzione visiva.

L'interesse per le potenzialità della citicolina nel glaucoma affonda in realtà le sue radici intorno al 1980 quando i primi studi condotti dalla scuola del Prof. Virno dell'Università La Sapienza di Roma hanno fornito risultati promettenti.

Nel 1999 in uno studio elettrofunzionale a breve termine pubblicato su *Ophthalmology*, Parisi e collaboratori⁶ concludono che la citicolina è in grado di indurre un miglioramento della conduzione del segnale visivo nei pazienti glaucomatosi sia a livello retinico che di tutta la via ottica.

I risultati di Parisi et al sono stati poi confermati in uno studio pubblicato nel 2003 da Rejdak e collaboratori⁴ che hanno documentato una significativa riduzione del tempo di latenza e un più moderato, seppur significativo, aumento dell'ampiezza dei PEV.

Gli studi pubblicati finora sembrano confermare l'efficacia della citicolina come trattamento integrato nel glaucoma con lo scopo di rallentare la progressione del danno neuronale e quindi di quello perimetrico

parallelamente alla riduzione della pressione intraoculare^{7,8}. Anche in questo studio è stata rilevata una minore velocità di peggioramento del danno perimetrico nei pazienti in terapia con la citicolina in soluzione orale rispetto al gruppo di controllo. Gli studi pubblicati finora sembrano fornire dati promettenti sull'efficacia della citicolina come trattamento integrato nel glaucoma, nell'ottica di una strategia complementare volta a rallentare la progressione del danno neuronale e quindi di quello perimetrico, indipendentemente e parallelamente alla riduzione della pressione intraoculare.

RIASSUNTO

Obiettivi: lo scopo dello studio è quello di valutare l'azione neuroprotettiva della citicolina in soluzione orale nel glaucoma iniziale e moderato. Procedure di base: studio controllato, prospettico, randomizzato in aperto condotto su un gruppo di 10 pazienti in trattamento con citicolina in soluzione orale (Neukron Ofta) e in terapia locale ipotonizzante e un altro gruppo di 10 pazienti in trattamento solo con terapia ipotonizzante locale. Lo studio ha avuto una durata di 12 mesi durante i quali ad ogni paziente è stata controllata la IOP ogni 3 mesi ed è stata effettuata una perimetria computerizzata ogni 6 mesi. Risultati: l'analisi di regressione lineare delle variazioni dell'MD nel tempo è risultata > -0,2 db/anno nel 12% dei pazienti in terapia con citicolina in soluzione orale contro il 40% dei pazienti non in terapia con citicolina in soluzione orale.

Conclusioni: è stata rilevata una minore velocità di peggioramento del danno perimetrico nei pazienti in terapia con citicolina orale (Neukron Ofta).

BIBLIOGRAFIA

1. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, Ricci B, Quaranta L, Manni G. *Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients*. Prog Brain **173**: 541-554, Res. 2008
2. Parisi V. *Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up*. Doc Ophthalmol **110**(1): 91-102, 2005 Jan
3. Grieb P, Rejdak R. *Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma*. J Neurosci Res **67**(2): 143-148, 2002 Jan 15
4. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, Kamiński ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. *Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma*. Med Sci Monit **9**(3): PI24-28, 2003 Mar
5. Secades JJ, Lorenzo JL. *Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update*. Methods Find Exp Clin Pharmacol **28** Suppl B: 1-56, 2006 Sep
6. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. *Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma*. Ophthalmology **106**(6): 1126-1134, 1999 Jun
7. Parisi V. *Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **235**(3): 136-142, 1997 Mar
8. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, De Gregorio F. *The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up)*. Acta Ophthalmol Scand **78**: 56-57, 2000
9. Weiss GB. *Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline*. Life Sci **56**: 637-660, 1995
10. Secades J, Frontera G. *CDP-choline: pharmacological and clinical review*. Methods Find Exp Clin Pharmacol **17**(Suppl B): 1-54, 1995