

Reading in

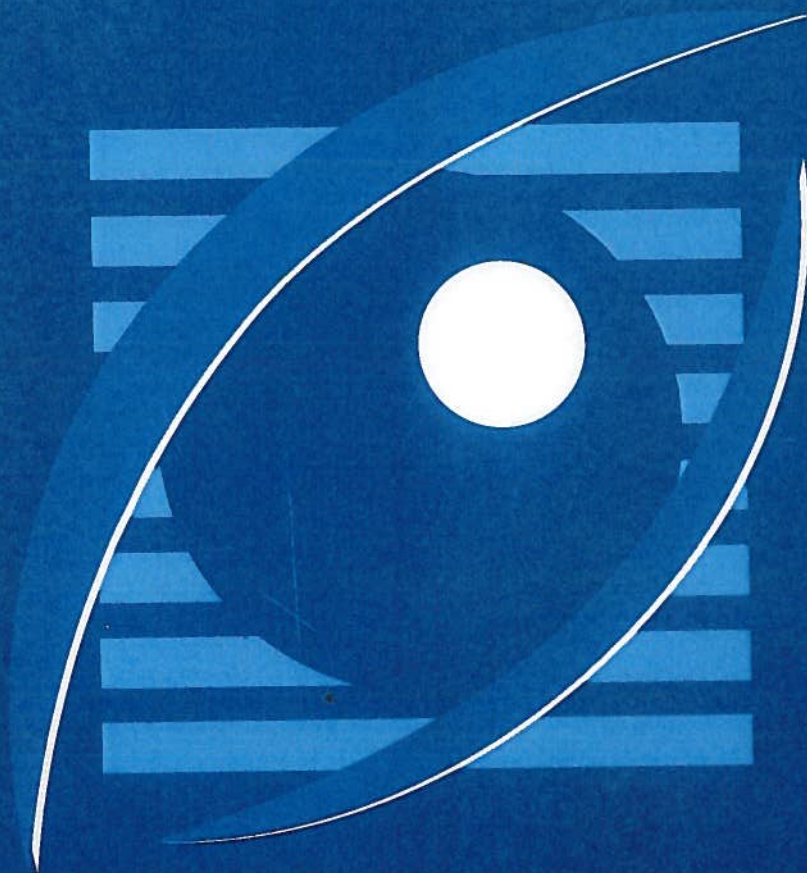
R.I.
Anno X
Suppl. al N. 4/2000

Oftalmologia

Periodico mensile per l'aggiornamento medico

LA CITICOLINA IN OFTALMOLOGIA
*Evidenze Cliniche nel Trattamento
del Glaucoma e dell'Ambliopia*

a cura di
Vincenzo Parisi



Editore



I.N.C. Innovation-News-Communication

LA CITICOLINA IN OFTALMOLOGIA

Evidenze Cliniche nel Trattamento del Glaucoma e dell'Ambliopia

Vincenzo Parisi

Cattedra di Clinica Oculistica, Università di Roma «Tor Vergata»
Fondazione per l'Oftalmologia G.B. Bietti
AFaR-CRCCS, Divisione Oculistica Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

EDITORE

I.N.C.

Innovation-News-Communication®

Via Troilo il Grande, 11 - 00131 Roma - Tel. 0641405454 - Fax 0641405453 - E-mail: inc-innov@mclink.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Alberto Simonelli

© 2000 I.N.C.

Innovation-News-Communication®

ISSN 1122-0236

Tutti i diritti sono riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte del periodico può essere riprodotta in alcuna forma (per fotocopia, microfilm o altri procedimenti) senza il consenso scritto dell'Editore (I.N.C.®) e degli Autori.

Dati, opinioni e affermazioni espressi sugli articoli qui pubblicati sono di esclusiva responsabilità degli Autori e non riflettono necessariamente i punti di vista dell'Editore.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con la scheda tecnica fornita dalla ditta produttrice.

Progetto grafico e Fotocomposizione:

I.N.C. Innovation-News-Communication®

Stampa:

GRAFEDIT

Via Bergamo, 23/25 - 24052 Azzano S. Paolo (BG)

Registrazione al Tribunale di Roma

N. 433 del 19 luglio 1991

Finito di stampare nel mese di Settembre 2000

COMITATO SCIENTIFICO

Claudio Allegra

Alberto Auteri

Paolo Bellioni

Bruno Bizzi

Rosario Brancato

Gregorio Caimi

Giuseppe Carella

Filippo Drago

Giuseppe Fedeli

Maurizio M. Formica

Pieralfredo Mancini

Roberto Marcolongo

Ranuccio Nuti

Francesco Porzio

Luigi Romanini

Luigi Savi

Ferdinando Sardella

Umberto Scapagnini

Piero Scapicchio

Lucio Zichella



PREFAZIONE

L'uso della citicolina nel trattamento di affezioni neurologiche in cui si riteneva necessario incrementare il trofismo del tessuto nervoso risale ad alcuni anni or sono. L'adozione di tale sostanza era motivata sia dalle sue caratteristiche farmacologiche che dal suo elettivo trofismo nei confronti della cellula nervosa.

In questi ultimi anni gli studi sulla malattia glaucomatosa hanno consentito di giungere a conclusioni di rilevante importanza sia patogenetica che terapeutica.

E' stato osservato che l'ipertensione oculare è il più importante, ma non l'unico fattore di rischio; che le forme cliniche di glaucoma a pressione normale o bassa rappresentano una consistente percentuale dei glaucomi primari ad angolo aperto e infine che in molti occhi glaucomatosi, specie se in stadi avanzati, una riduzione della pressione oculare ottenuta con terapia sia medica che chirurgica non è sufficiente per arrestare l'evoluzione della malattia. Si è concluso quindi, che nel trattamento del glaucoma, pur risultando sempre indispensabile un'adeguata riduzione della pressione oculare, occorre rivolgere l'azione terapeutica direttamente sulle cellule nervose.

Ed è proprio nel contesto di questa strategia terapeutica neuromodulatrice o «neuroprotettiva» che si inseriscono i protocolli di studio sull'efficacia della citicolina.

L'Autore di questo sintetico lavoro monografico ha esposto i risultati ottenuti da numerosi studi dai quali risulta incontestabile l'efficacia della sostanza nell'intervenire direttamente e favorevolmente sulla funzionalità della cellula nervosa retinica e sulle sue vie di conduzione, mortificate spesso fino all'atrofia nelle varie forme di glaucoma.

L'efficacia del trattamento con citicolina è stata dimostrata sia con esami campimetrici che con indagini elettrofunzionali, di cui il mio collaboratore Dott. Parisi è notoriamente un riconosciuto esperto. Le citazioni bibliografiche dimostrano poi come l'autorevolezza degli Autori abbia trovato un'ulteriore conferma.

Altrettanto suggestive ed importanti sono le ricerche condotte nel trattamento dell'ambliopia da cui è emersa la possibilità di un miglioramento funzionale oltre che nell'occhio ambliopico anche in quello sano.

Tutto ciò deve indurre a continuare ad intraprendere studi sempre più approfonditi sui meccanismi patogenetici di tali affezioni oculari e sulle possibilità di intervenire farmacologicamente sulla loro evoluzione. ■

Massimo G. Bucci

LA CITICOLINA IN OFTALMOLOGIA

Evidenze Cliniche nel Trattamento del Glaucoma e dell'Ambliopia

Vincenzo Parisi

Cattedra di Clinica Oculistica, Università di Roma «Tor Vergata»

Fondazione per l'Oftalmologia G.B. Bietti

AFaR-CRCCS, Divisione Oculistica Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

INTRODUZIONE

La citicolina (citidin-5-difosfocolina) è un intermedio endogeno nella biosintesi dei fosfolipidi strutturali della membrana cellulare (lecitine, sfingomieline e fosfatidiletanolamine) e dell'acetilcolina cerebrale.

Il ruolo svolto dalla lecitina, e dai fosfolipidi in genere, nel sistema nervoso centrale (SNC) è particolarmente complesso:

- Hanno un ruolo strutturale nella composizione delle membrane cellulari (*azione plastica*).
- Regolano la contrazione mitocondriale, partecipano a reazioni energetiche (ciclo dell'ATP, fosforilazione ossidativa ecc.) e il loro deficit rallenta la respirazione intracellulare (*azione energetica*).
- Partecipano al trasporto di ioni, acetilcolina e catecolamine attraverso le membrane cellulari ed ai meccanismi di generazione e propagazione dell'impulso nervoso (*azione neurostimolante*).
- Contribuiscono a stabilizzare le lipoproteine sieriche (*azione metabolica*).

Nell'uomo il contenuto di fosfolipidi aumenta dalla nascita fino al 20° anno, si stabilizza per le successive due decadi e tende poi a decrescere progressivamente con la senescenza.

Un rallentamento del metabolismo cerebrale dei fosfolipidi si osserva dopo eventi ischemici, traumatici degenerativi e, come

documentato da studi in animali da esperimento, esiste uno stretto rapporto tra fosfolipidi cerebrali e attività cerebrale.

La citicolina è da tempo ampiamente utilizzata in campo neurologico per aumentare il livello di coscienza in numerose sindromi cerebrali dovute a problemi vascolari, traumatici o degenerativi o quale complemento della Levodopa nella terapia del morbo di Parkinson.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

FARMACOCINETICA

La citicolina mostra elevata biodisponibilità tissutale. La sua captazione e presenza a livello cerebrale risulta più elevata in presenza di lesioni cerebrali⁽¹⁾.

FARMACODINAMICA

Sperimentalmente è stato osservato che la somministrazione di citicolina ha un'azione attivante sul sistema reticolare ascendente ed è capace di influenzare le funzioni cognitive e la funzione motoria alterata da insulti lesivi di varia origine (traumatica, ischemica, ipossica)⁽²⁾.

L'accumulo di sfingomieline con contemporanea diminuzione di fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina nella sostanza nigra è stato dimostrato nei pazienti affetti

La citicolina, in quanto fattore essenziale per la biosintesi della lecitina, interviene normalizzando lo stato di alterazione metabolica dovuto ad ipossia cerebrale⁽¹⁾

da Parkinson. Infatti il metabolismo della dopamina e l'attività della sfingomielinasi sembrano essere correlati e la somministrazione di L-DOPA induce nei pazienti parkinsoniani una normalizzazione dei livelli delle frazioni fosfolipidiche intraneuronali. La citicolina migliora il metabolismo fosfolipidico nei neuroni della sostanza nigra ed incrementa la sintesi di dopamina con attivazione del trasporto assonale. A sostegno di tali dati esistono studi nel ratto che riportano un aumento della sintesi di noradrenalina, dopamina e serotonina in varie aree cerebrali dopo somministrazione di citicolina⁽²⁾.

In sintesi le proprietà farmacodinamiche della citicolina possono essere così riassunte:

- Stimolazione dell'attività della sostanza reticolare del tronco encefalico.
- Stimolazione dell'attività ATPasica di membrana, dell'utilizzo di ossigeno e della funzione respiratoria dei mitocondri.
- Miglioramento del consumo energetico cerebrale, a livello sinaptosomiale, in condizioni di ipossia.
- Attività protettiva sui centri nervosi dopaminergici.
- Azione antiedemigena e antianossica.
- Induzione della sintesi di fosfolipidi, RNA e proteine cerebrali in condizioni ischemiche.
- Antagonismo nei confronti dell'accumulo di acidi grassi liberi conseguente ad ischemia cerebrale.
- Effetto antiaggregante e antidislipidemico.
- Aumento del flusso ematico cerebrale⁽²⁾.

TOSSICOLOGIA

La citicolina è caratterizzata da elevata tollerabilità e bassa tossicità con DL50 pari a 5344 mg/kg nel ratto e 6875 mg/kg nel topo per via i.p. e 2390 mg/kg (topo) per via endovenosa.

La citicolina non evidenzia effetti teratogeni né influenza la fertilità nelle specie animali trattate⁽¹⁾.

RAZIONALE PER L'IMPIEGO DELLA CITICOLINA IN OFTALMOLOGIA

Il tentativo di favorire il recupero dei neuroni insultati da accidenti cerebrovascolari suggerisce un impiego della citicolina come farmaco neuroprotettore anche in oftalmologia.

Per neuroprotezione in oftalmologia si intendono tutti gli atti medici o chirurgici che mirano a ridurre od arrestare la morte delle cellule nervose (fotorecettori, cellule ganglionali, cellule di connessione) e può essere:

- Diretta (aumento della sopravvivenza delle cellule nervose).
- Indiretta (riduzione della pressione oculare «IOP», aumento del flusso ematico oculare).

Il glaucoma, per diffusione e caratteristiche fisiopatologiche, è una malattia che trarrebbe grande giovamento da una efficace terapia neuroprotettiva. La neuroprotezione in corso di glaucoma prevede di eliminare una serie di elementi patogenetici e di fattori di rischio, dalla cui azione combinata deriva il progredire più o meno rapido della neurotticopia.

Gli obiettivi di una corretta terapia neuroprotettiva sono i seguenti:

- Riduzione della pressione intraoculare.
- Aumento della pressione di perfusione (aumento della pressione arteriosa).
- Incremento dei substrati energetici.
- Aumento della velocità del flusso ematico capillare (azione antischemica, azione antivasospastica periferica).
- Aumento della sopravvivenza cellulare in condizioni di stress ischemico, meccanico, ossidativo.
- Inibizione e controllo dell'apoptosi.
- Riduzione dei fattori di rischio vascolari sistemici nelle cardiopatie, microangiopatie, emopatie.
- Recupero funzionale delle fibre nervose sofferenti.
- Rigenerazione delle fibre nervose danneggiate.

Per le sue caratteristiche fisiopatologiche, il glaucoma potrebbe trarre grande giovamento da una efficace terapia neuroprotettiva

La citicolina può intervenire positivamente in più punti del succitato elenco, a sostegno di un solido rationale per un impiego come neuroprotettore in oftalmologia, anche in considerazione delle analogie patofisiologiche ed anatomoembriologiche esistenti tra occhio e cervello.

IMPIEGO CLINICO NELLA NEUROTICOPATIA GLAUCOMATOSA

La terapia del glaucoma si è sempre basata sulla riduzione della pressione intraoculare (IOP) impiegando mezzi farmacologici e/o chirurgici. E' comunque noto che le condizioni perimetriche possono peggiorare nel tempo anche quando si è ottenuta una normalizzazione della IOP; in questi casi è quindi lecito supporre che possano esservi implicati meccanismi patogenetici sia neurologici che vascolari, o entrambi.

Pertanto, anche se di importanza fondamentale, la normalizzazione della IOP non rappresenta l'unico obiettivo del trattamento della malattia glaucomatosa. Da ciò ne deriva che potrebbe essere possibile un approccio diretto alla neurotticopia con farmaci neurotrofici-neuroprotettori.

La citicolina svolge un ruolo importante nel metabolismo del tessuto nervoso, partecipa al ciclo dell'ATP e ai processi di fosforilazione ossidativa.

Il meccanismo della sua azione neurotrofica può essere ipotizzato sulla base di due considerazioni:

- L'utilizzo nel cervello della colina quale mezzo per la sintesi dei fosfolipidi potrebbe spiegare il ruolo della molecola nel ripristinare l'integrità strutturale della membrana danneggiata da numerose patologie del SNC (ischemia cerebrale, edema).

- La conversione della molecola in numerosi metaboliti, coinvolti in molti processi metabolici, potrebbe giustificare un'attività farmacologica della sostanza non semplicemente correlata alla biosintesi fosfolipidica (per esempio stimolazione del sistema dopaminergico)⁽³⁻⁵⁾.

Alla luce di tutte queste osservazioni abbiamo ritenuto interessante prendere in esame i risultati dei numerosi studi clinici effettuati impiegando la citicolina in soggetti affetti da otticopatia glaucomatosa⁽⁴⁻¹³⁾.

- In uno studio sono stati esaminati 30 pazienti (47 occhi) di età compresa fra 25 e 75 anni (media 52,12 anni) affetti da glaucoma ad angolo aperto con IOP ben controllata da un trattamento topico con beta-bloccanti.

Il campo visivo dei pazienti mostrava le tipiche alterazioni glaucomatose del campo visivo.

Prima e dopo somministrazione intramuscolare di 1 g di citicolina per 10 giorni i pazienti sono stati valutati mediante perimetria centrale computerizzata, perimetria automatizzata, tonometria ad applanazione.

Dalla *Figura 1* si può osservare, dopo soli 15 giorni dall'inizio del trattamento con citico-

La normalizzazione della IOP non è l'unico obiettivo del trattamento della malattia glaucomatosa

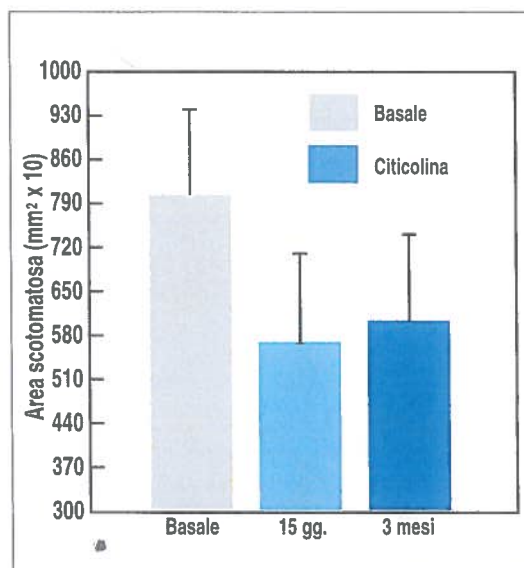


Figura 1

Andamento medio dell'area scotomatosa (perimetria centrale computerizzata) di 34 occhi affetti da glaucoma ad angolo aperto, prima e dopo 15 giorni e dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento con citicolina.

(Modif. da: J. Pecori Giraldi et al. *International Ophthalmology* 1989;13:109-112).

Dopo soli 15 giorni dall'inizio del trattamento con citicolina si osserva una marcata riduzione dell'area scotomatosa che persiste per i successivi tre mesi

Dopo ciascun ciclo di trattamento si osserva una marcata riduzione dell'area scotomatosa

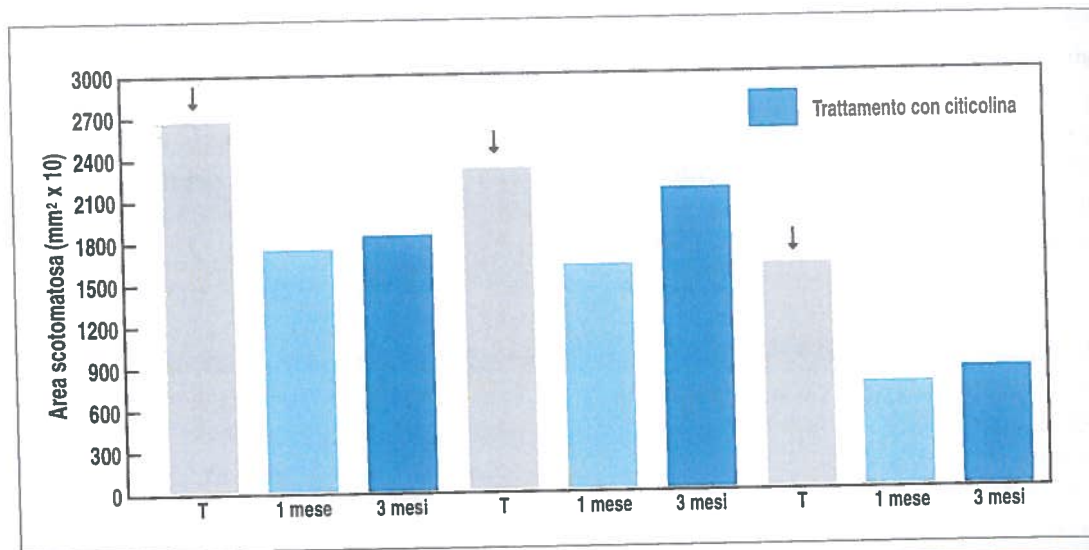


Figura 2

Effetti della citicolina sull'area scotomatosa di una paziente con glaucoma ad angolo aperto, prima e dopo 1 e 3 mesi dall'inizio della terapia. Gli stessi effetti favorevoli si osservano quando il trattamento (T) è stato ripetuto dopo 4 mesi di intervallo.
(Modif. da: J. Pecori Giraldi et al. *International Ophthalmology* 1989;13:109-112).

lina, una marcata riduzione dell'area scotomatosa che persiste per i successivi tre mesi. La *Figura 2* mostra la capacità della citicolina di riprodurre i suoi favorevoli effetti sull'area scotomatosa di una donna di 65 anni nella quale il trattamento con beta-bloccanti manteneva la IOP a valori <16 mmHg. Sono stati praticati 3 cicli di 10 giorni ciascuno di citicolina a distanza di 4 mesi. Dopo ciascun ciclo di trattamento si osservava una marcata riduzione dell'area scotomatosa.

Il significativo miglioramento delle condizioni perimetriche osservate nel 75% degli occhi esaminati che si è mantenuto per almeno 3 mesi, la possibilità di ottenere gli stessi risultati favorevoli ripetendo il trattamento e l'assenza di effetti collaterali consente agli Autori di concludere che la citicolina può essere impiegata come utile complemento alle terapie ipotensive convenzionali poiché agisce positivamente sul danno provocato dal glaucoma al nervo ottico⁽⁶⁾.

● Analoghi risultati favorevoli possono essere rilevati da un altro studio condotto su 29 pazienti glaucomatosi (glaucoma ad angolo aperto), età tra 16 e 65 anni, ai quali

è stato somministrato 1 g di citicolina i.m. per 10-15 giorni consecutivi.

Dalla *Figura 3* si nota come vi sia una significativa riduzione dell'area di percezione

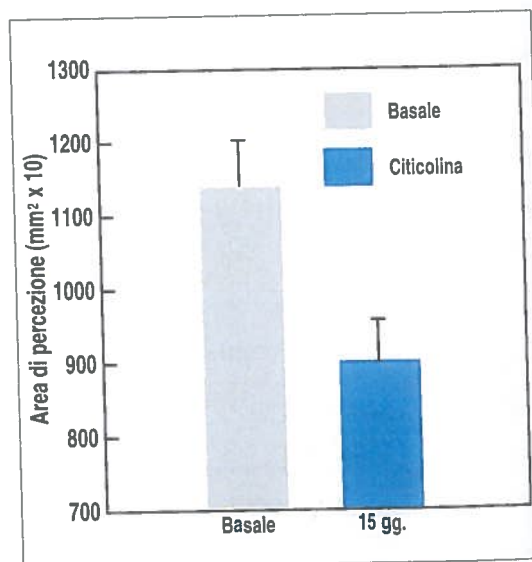


Figura 3

Comportamento medio dell'area di percezione (29 occhi affetti da glaucoma ad angolo aperto) prima e dopo trattamento con 1 g i.m. per 10 gg. consecutivi di citicolina. (Modif. da: M. Virno et al. *Bollettino di Oculistica* 1989;68(2):251-258).

intesa come la somma delle superfici delle singole mire luminose al livello percepito dal paziente.

Una ulteriore conferma degli effetti positivi indotti dal trattamento con citicolina si rileva dalla *Figura 4*. Si osserva infatti come si abbia un aumento dei punti di livello 1, espressione della massima sensibilità retinica, in corrispondenza di una diminuzione dei punti di livello da 2 a 6, espressione di una decrescente sensibilità retinica.

La *Figura 5* mostra i campi visivi computerizzati di entrambi gli occhi di un paziente di 20 anni, affetto da glaucoma ad angolo aperto prima e dopo il trattamento con citicolina. Si nota come il miglioramento si sia manifestato soprattutto come aumento dei punti di livello 1, in concomitanza con una riduzione dei punti di livello 2, risultandone una ridotta area di percezione (rispettivamente da 4890 a 3736 mm² in OD e da 3928 a 3462 mm² in OS).

Sulla base dei risultati ottenuti, gli Autori concludono che la citicolina può rappresentare un utile apporto farmacologico complementare alla convenzionale terapia antiglaucomatosa locale nel paziente affet-

to da glaucoma ad angolo aperto con compromissione del campo visivo⁽⁷⁾.

• Allo scopo di valutare le modificazioni della sensibilità centrale dopo trattamento intramuscolare con gangliosidi o con citicolina sono stati reclutati 22 pazienti (43 occhi), di età compresa fra 47 e 77 anni, affetti da glaucoma primario ad angolo aperto con compromissione da moderata a notevole del campo visivo. Il primo gruppo di 11 pazienti (22 occhi) è stato posto in terapia con 100 mg/die i.m. di gangliosidi per 10 giorni, gli altri 11 pazienti (21 occhi) hanno ricevuto citicolina 1 g/die i.m.

In base alle variazioni percentuali del Difetto Medio riscontrate nei controlli perimetrici a 15 e a 30 giorni dall'inizio del trattamento rispetto al primo controllo, evidenziate nella *Figura 6*, si apprezza un significativo miglioramento del Difetto Medio che si mantiene costante per almeno il primo mese di osservazione.

Dai risultati ottenuti si può concludere che i gangliosidi e la citicolina sembrerebbero poter avere un ruolo complementare nel trattamento di pazienti glaucomatosi con compromissione del campo visivo⁽⁸⁾.

Si apprezza un significativo miglioramento del Difetto Medio che si mantiene costante per almeno il primo mese di osservazione

Nel glaucoma ad angolo aperto con compromissione del campo visivo, la citicolina può rappresentare un utile apporto farmacologico complementare alla terapia ipotonizzante

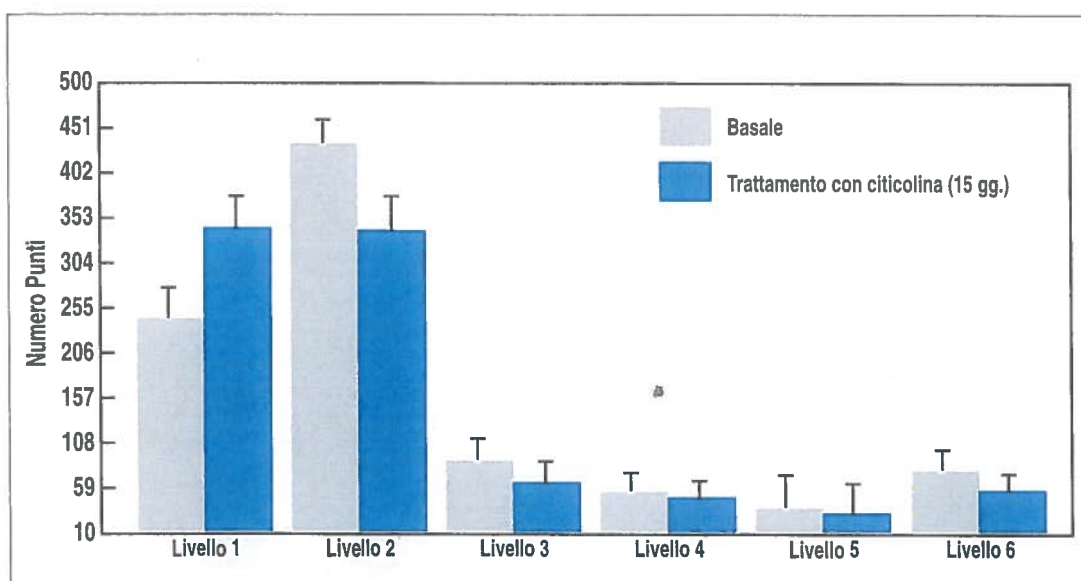


Figura 4

Comportamento medio del numero dei punti dei 6 livelli di mire luminose (29 occhi) prima e dopo trattamento con citicolina.

(Modif. da: M. Virno et al. *Bollettino di Oculistica* 1989;68(2):251-258).

Dopo il trattamento con citicolina si osserva una riduzione dell'area scotomatosa e un aumento dei punti di livello 1, espressione di un miglioramento della sensibilità retinica

VALORE TERAPEUTICO DELLA CITICOLINA NEL PAZIENTE GLAUCOMATOSO

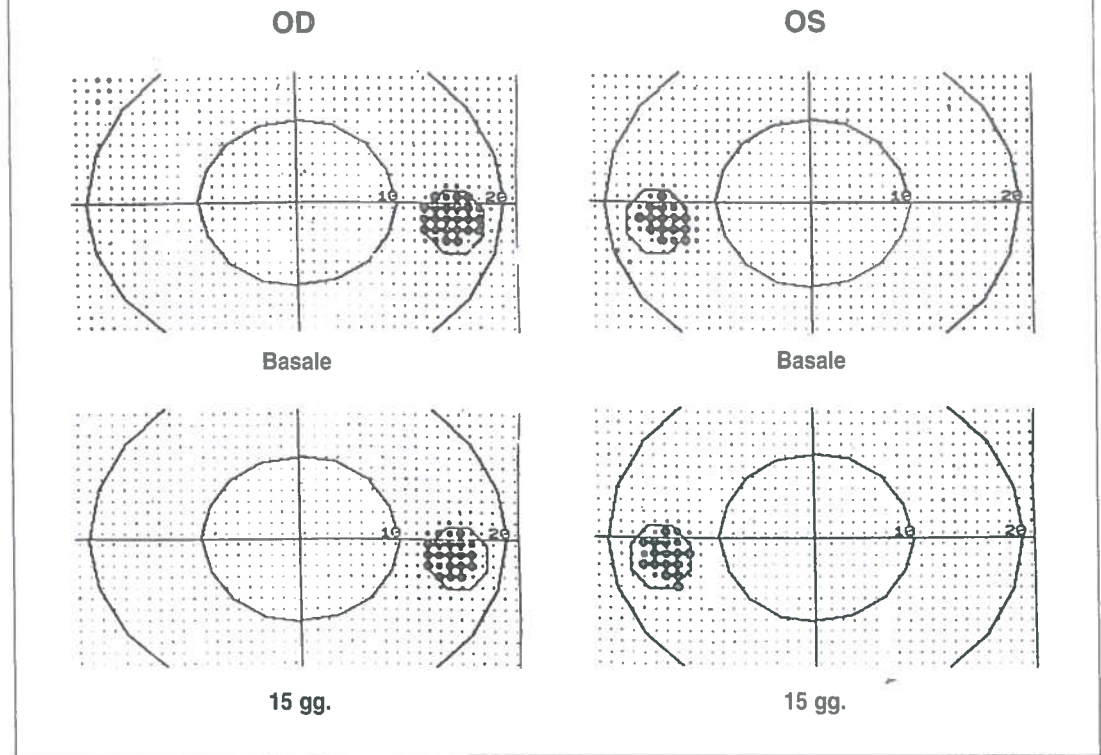


Figura 5

Schemi di campi visivi computerizzati di entrambi gli occhi di un paziente di 20 anni, affetto da glaucoma ad angolo aperto in terapia con timololo, prima e dopo trattamento con citicolina (1 g i.m. per 12 gg. consecutivi).

(Modif. da: M. Virno et al. Bollettino di Oculistica 1989;68(2):251-258).

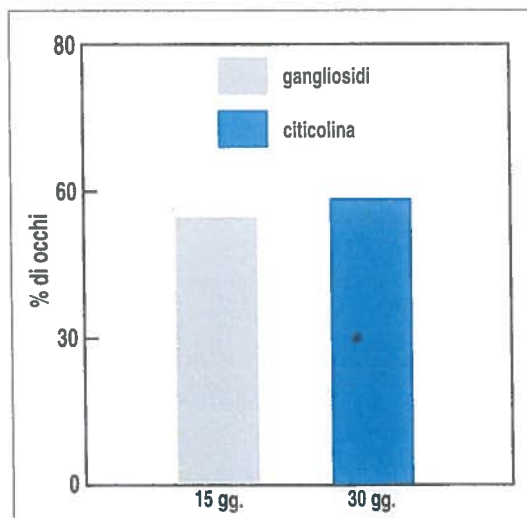


Figura 6

Percentuale di occhi migliorati dopo il trattamento con gangliosidi o con citicolina. (Modificato da: B. Brogliatti et al. Bollettino di Oculistica 1990;69(5):394-398).

● In un lavoro successivo gli stessi Autori hanno confrontato citicolina, gangliosidi e monosialoganglioside (GM1), frazione purificata dei gangliosidi di membrana, in tre gruppi di pazienti:

Gruppo 1: 11 pazienti – 22 occhi – in terapia con gangliosidi 100 mg/die i.m. per 10 giorni.

Gruppo 2: 11 pazienti – 20 occhi – in terapia con citicolina 1 g/die i.m. per 10 giorni.

Gruppo 3: 10 pazienti – 20 occhi – in terapia con monosialoganglioside 100 mg/die i.m. per 10 giorni.

I pazienti reclutati per questo studio, di età compresa da 39 a 77 anni, erano affetti da glaucoma cronico ad angolo aperto con compromissione da moderata a notevole del campo visivo.

Nel gruppo trattato con citicolina i risulta-

ti ottenuti a 60 e 90 giorni dall'inizio della terapia sono quasi sovrapponibili a quelli riscontrati nel campione trattato con i gangliosidi (Fig. 7); infatti, a 60 giorni, 15 occhi su 20 pari al 75% del totale facevano registrare una diminuzione del Difetto Medio.

Il confronto fra tre tipi di farmaci ha mostrato come l'impiego dei gangliosidi nella loro associazione di quattro sub-unità e della citicolina possa risultare utile nel rallentare la compromissione della sensibilità centrale migliorando la funzione delle fibre nervose retiniche sofferenti.

Inoltre, sulla base del miglioramento della sintomatologia soggettiva e delle condizioni generali dei pazienti glaucomatosi, si può a ragione considerare i gangliosidi e la citicolina come un utile presidio terapeutico da applicare nel campo della malattia glaucomatosa in associazione alla tradizionale terapia ipotonizzante locale e/o sistemica⁽⁹⁾.

● I danni al campo visivo, che possono derivare da un'alterata emodinamica a livello della testa del nervo ottico, sono stati oggetto di uno studio nel quale gli Autori hanno valutato l'attività vascolare della citicolina a livello della circolazione

sistemica e sul circolo endoculare.

La prima parte dello studio ha preso in esame 8 pazienti (11 occhi) affetti da glaucoma ad angolo aperto, di età compresa tra 48 e 75 anni, in terapia locale con beta-bloccanti che manteneva il tono oculare a valori di non rischio da almeno un anno.

La Figura 8 mostra i risultati medi relativi alla PAS e alla IOP, rispettivamente al

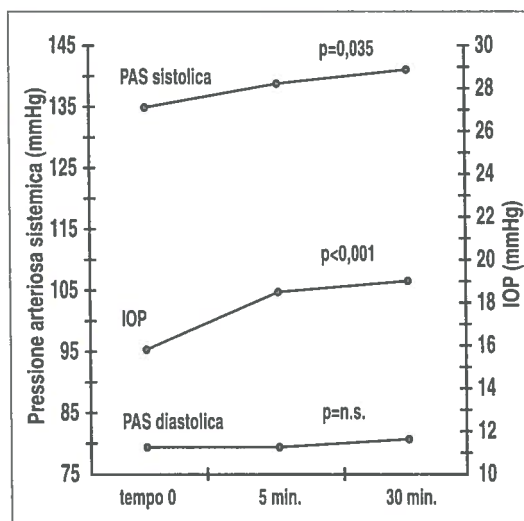


Figura 8

Effetti di una iniezione endovenosa di 1 g di citicolina sodica sulla pressione arteriosa sistemica e sulla IOP.

(Modif. da: M. Virno et al. Bollettino di Oculistica 1993;72(6):519-525).

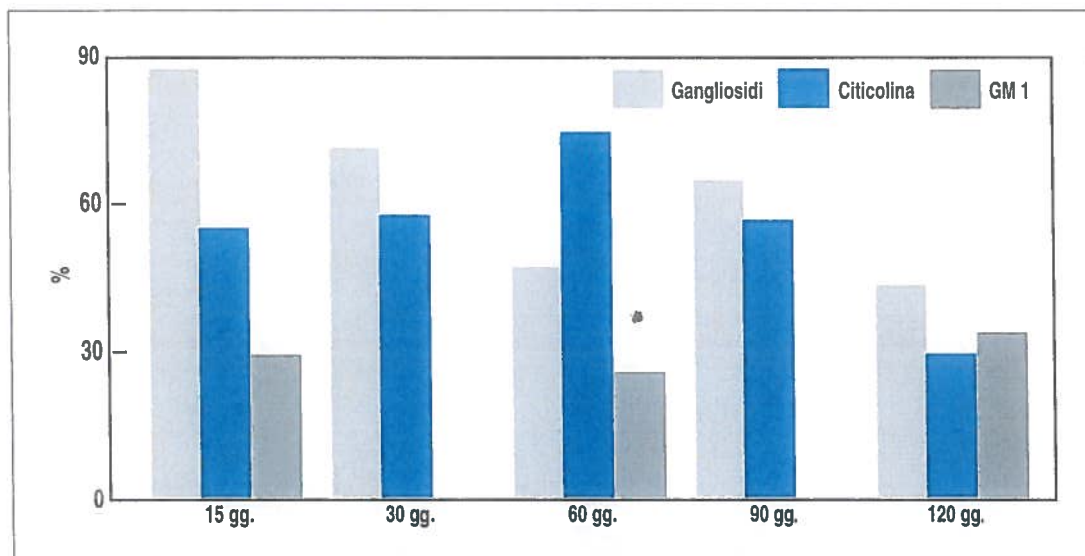


Figura 7

Percentuale di occhi migliorati dopo il trattamento con ciascuno dei tre farmaci.

(Modif. da: B. Brogliatti et al. Bollettino di Oculistica 1991;70(1):263-269).

L'impiego dei gangliosidi e della citicolina può risultare utile nel rallentare la compromissione della sensibilità centrale migliorando la funzione delle fibre nervose retiniche sofferenti

Si osserva un significativo miglioramento della sensibilità retinica dopo 15 minuti dalla somministrazione per via endovenosa della citicolina

tempo 0 e agli intervalli di 5 e 30 minuti. Si osserva come una somministrazione di 1 g per via e.v. di citicolina induca un significativo aumento della IOP (in media 3 mmHg, $p < 0,001$) e della pressione arteriosa sistolica (in media 6 mmHg, $p = 0,035$). La pressione arteriosa diastolica non si modifica significativamente.

La Figura 9 illustra i risultati della perimetria computerizzata (Humphrey mod. 630) ottenuti dopo somministrazione di citicolina relativamente ai 10 punti testati espressi come sensibilità retinica media (in decibel). I punti testati si distanziavano di 4 gradi e la zona esaminata era selezionata sulla base del difetto perimetrico individuale. E' possibile osservare un significativo miglioramento della sensibilità retinica ($p = 0,008$) dopo 15 minuti dalla somministrazione della citicolina.

Per la seconda parte di questo stesso studio sono stati selezionati 6 pazienti (12 occhi) di età compresa tra 49 e 71 anni in terapia locale con betabloccanti e con tono oculare a valori di non rischio da almeno un anno.

La Figura 10 evidenzia come la sommini-

strazione e.v. di 1 g di citicolina promuova, parallelamente ad un lieve incremento della PAS sistolica, un lieve ma significativo aumento della velocità del flusso ematico retinico (incremento medio di circa il 17%, $p = 0,023$) misurata utilizzando la tecnica del Blue Field.

I risultati complessivi dei due studi sono riportati nelle Tabelle I e II.

Si può pertanto concludere che nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto la somministrazione e.v. lenta di 1 g di citicolina induce un aumento sia della IOP che della PAS. Quest'ultimo effetto non è comunque attribuibile ad un'alfa-stimolazione, il che garantisce l'assenza dell'azione vasocostrittrice; il lieve aumento della IOP è stato ritenuto secondario all'ipertensione arteriosa (vasodilatazione passiva) con conseguente aumento del calibro vasale. Si sono inoltre evidenziati un aumento del flusso ematico a livello oculare, valutato con la tecnica del Blue Field, ed un significativo miglioramento della sensibilità retinica, valutata con un programma *custom* basato sulla misurazione in 10 punti dell'area centrale con strategia di soglia, dopo 15 minu-

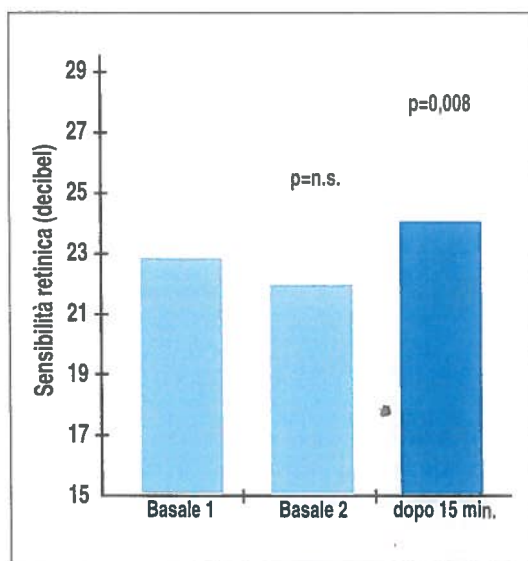


Figura 9

Effetti di una iniezione endovenosa di 1 g di citicolina sodica sulla sensibilità retinica (decibel).

(Modif. da: M. Virno et al. *Bollettino di Oculistica* 1993;72(6):519-525).

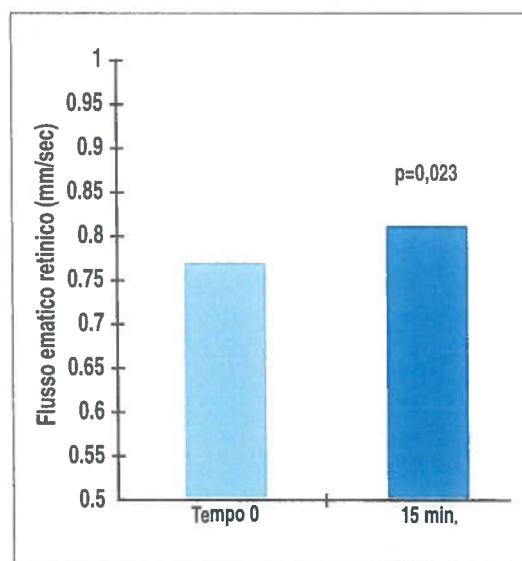


Figura 10

Blue Field: effetti sul flusso ematico retinico di una iniezione e.v. di 1 g di citicolina sodica.

(Modif. da: M. Virno et al. *Bollettino di Oculistica* 1993;72(6):519-525).

La somministrazione endovenosa di citicolina induce un incremento di circa il 17% della velocità del flusso ematico retinico

Si sono evidenziati un aumento del flusso ematico a livello oculare ed un significativo miglioramento della sensibilità retinica

TABELLA I

EFFETTI DI UNA SINGOLA SOMMINISTRAZIONE DI 1 GRAMMO DI CITICOLINA (E. V.) SUI PRINCIPALI PARAMETRI PRESSORI

(Da: M. Virno et al. *Bollettino di Oculistica* 1993;72(6):519-525).

	TEMPO	DOPO 5'	DOPO 30'	ANOVA
PAS SISTOLICA	135,0 sd 23,75	138,7 sd 24,31	141,2 sd 22,93	F = 4,29 p = 0,035
PAS DIASTOLICA	79,4 sd 11,16	79,4 sd 12,93	80,6 sd 11,78	F = 0,64 p = n.s.
IOP	16,0 sd 5,13	18,5 sd 4,51	19,0 sd 4,95	F = 18,4 p < 0,001

TABELLA II

EFFETTI DI UNA SINGOLA SOMMINISTRAZIONE DI 1 GRAMMO DI CITICOLINA (E. V.) SULLA SENSIBILITÀ RETINICA E SULLA VELOCITÀ DEL FLUSSO EMATICO RETINICO

(Da: M. Virno et al. *Bollettino di Oculistica* 1993;72(6):519-525).

	BASALE 1	BASALE 2	DOPO 15'	ANOVA
SENSIBILITÀ RETINICA (dB)	22,7 sd 5,99	21,7 sd 6,33 (*)	24,2 sd 4,88	F = 6,0 p = 0,008
FLUSSO EMATICO RETINICO (mm/sec)	0,72 sd 0,11		0,84 sd 0,13	F = 5,9 p = 0,023

(*) F = 3,33, P = N.S.

ti dalla somministrazione della citicolina. Questi effetti della citicolina potrebbero spiegare, unitamente alle sue proprietà neurotrofiche, i favorevoli risultati clinici ottenuti sulla perimetria centrale computerizzata nella neurotticopatia glaucomatosa⁽¹⁰⁾.

● Risultati ampiamente favorevoli sono stati anche osservati da altri Autori i quali riportano una sintesi di numerosi studi da loro condotti nel campo della perimetria e dell'elettrofisiologia, in soggetti trattati con citicolina 1 g/die per 15-20 giorni consecutivi.

Vengono presi in esame i dati di 98 pazienti (108 occhi) con glaucoma ad alta pres-

sione e con compromissione del campo visivo.

La *Tabella III* riporta la valutazione statistica dell'area scotomata, esaminata mediante perimetria centrale computerizzata, prima e dopo la somministrazione del farmaco: si osserva una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,0005$) nei 108 occhi con neurotticopatia glaucomatosa. La percentuale di successo è di circa il 75%.

Nello stesso lavoro gli Autori riferiscono i risultati ottenuti in uno studio in doppio cieco citicolina vs placebo su 22 pazienti con glaucoma ad angolo aperto e compromissione del campo visivo valutata con perimetria computerizzata di Humphrey.

Si osserva una significativa riduzione nell'area scotomata nel 108 occhi con neurotticopatia glaucomatosa. La percentuale di successo è di circa il 75%

TABELLA III
VALUTAZIONE STATISTICA DEGLI EFFETTI DELLA CITICOLINA
SU 108 OCCHI AFFETTI DA NEUROPATIA GLAUCOMATOSA
(perimetria centrale computerizzata)

(Modif. da: J. Pecori Giraldi et al. *New Trends in Ophthalmology* 1992;vol.VII(3):216-220).

OCCHI N.	TEMPO (GIORNI)	MEDIA	AREA DI NON PERCEZIONE (mm ²)		
			± DS	t	p
108	0	15.954,27	17.396	7,91	< 0,0005
108	20	14.000,44	16.300		

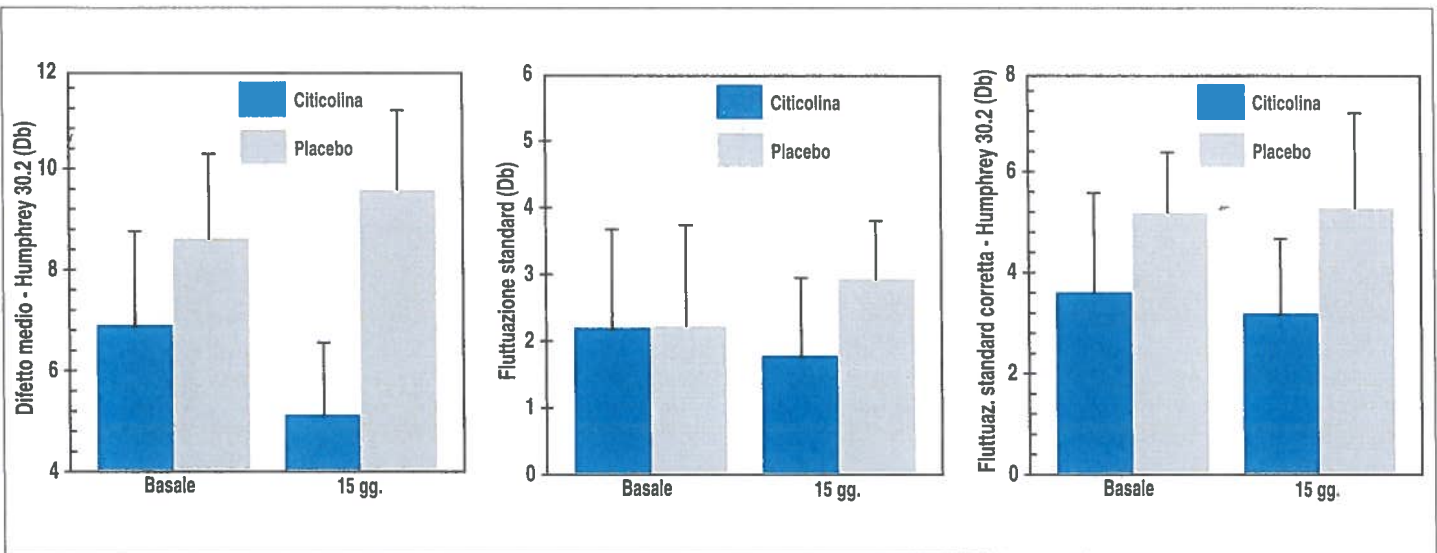


Figura 11

Valori medi del difetto medio, fluttuazione standard e fluttuazione standard corretta (perimetria automatizzata di Humphrey progr. 30.2) prima e dopo 15 giorni di trattamento con citicolina 1 g/die i.m. per 15 giorni in 21 occhi con neuropatia versus placebo (22 occhi).

(Modif. da: J. Pecori Giraldi et al. *New Trends in Ophthalmology* 1992;vol.VII(3):216-220).

La Figura 11 riporta i risultati di questo studio. Si rileva una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) del difetto medio, valutato con la perimetria automatica Humphrey 30.2, nei 21 occhi di pazienti trattati con citicolina, mentre il placebo non influenza questo parametro.

Al fine di confermare i dati perimetrici gli Autori hanno inoltre impiegato la metodica dei potenziali evocati visivi (VEP), metodica non soggettiva come la perimetria, in 21 pazienti con glaucoma ad alta pressione trattati con 1 g/die i.m. di citico-

lina per 20 giorni.

I risultati riportati in Tabella IV mostrano una riduzione statisticamente significativa nella latenza ($p < 0,005$) ed un aumento nell'ampiezza differenziale.

Gli Autori ritengono che l'impiego routinario della citicolina (ogni 4-6 mesi), come trattamento complementare alla terapia ipotonizzante oculare possa migliorare la sensibilità retinica.

In tal modo la progressione della neuropatia potrebbe essere arrestata o, quanto meno, rallentata⁽⁵⁾.

TABELLA IV

ANALISI STATISTICA DEI VALORI DI AMPIEZZA DIFFERENZIALE E LATENZA RILEVATI DAI TRACCIATI VEP (POTENZIALI EVOCATI VISIVI) (prima e dopo trattamento con citicolina in 42 occhi affetti da neurotticopatia glaucomatosa con IOP controllata a livello di «non rischio» con beta-bloccanti topici) (Modif. da: J. Pecori Giraldi et al. *New Trends in Ophthalmology* 1992;vol.VII(3):216-220).

N.	OCCHI TEMPO		AMPIEZZA DIFFERENZIATA (mvolt)				LATENZA (msec)			
	(GIORNI)		MEDIA	± DS	"t"	p	MEDIA	± DS	"t"	p
21	OD	0	6194,6	1774,1	2,960	<0,005	134,5	9,13	5,310	<0,0001
21	OD	20	7833,1	1740,2			118,4	11,08		
21	OS	0	6103,9	1406,2	4,938	<0,0001	134,1	9,41	4,444	<0,0001
21	OS	20	7263,4	1380,3			123,8	8,12		

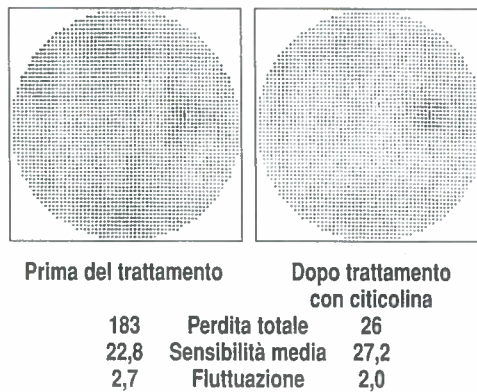
● Mediante una tecnica perimetrica centrale computerizzata (OCTOPUS 2000R) in uno studio è stata valutata la sensibilità retinica dopo somministrazione i.m. di citicolina 1g/die per 10 giorni. Nei 36 pazienti esaminati, affetti da glaucoma ad angolo aperto con compromissione del campo visivo, la terapia con citicolina ha indotto nel 79,5% dei casi un significativo miglioramento delle condizioni perimetriche evidenziate da una netta riduzione della perdita totale e un marcato incremento della sensibilità media. Non si sono manifestati effetti collaterali degni di nota.

La Figura 12 si riferisce alla perimetria automatica di due casi; è possibile osservare il netto miglioramento indotto dal farmaco in entrambi i pazienti.

La citicolina, secondo gli Autori del lavoro, può pertanto rappresentare un utile apporto farmacologico, complementare alla convenzionale terapia antiglaucomatosa, in quanto la sua azione non si basa su di un'attività ipotensiva oculare, ma agisce sui deficit perimetrici⁽¹¹⁾.

● In uno studio vengono riepilogati il complesso di dati raccolti dagli Autori in una ricerca di 7 anni effettuata in pazienti glaucomatosi, sottoposti a ripetuti cicli di citicolina 1 g/die i.m. per 15-20 giorni consecutivi.

PAZ. FEMMINA DI 30 ANNI CON GLAUCOMA A BASSA PRESSIONE



PAZ. FEMMINA DI 65 ANNI CON GLAUCOMA AD ALTA PRESSIONE

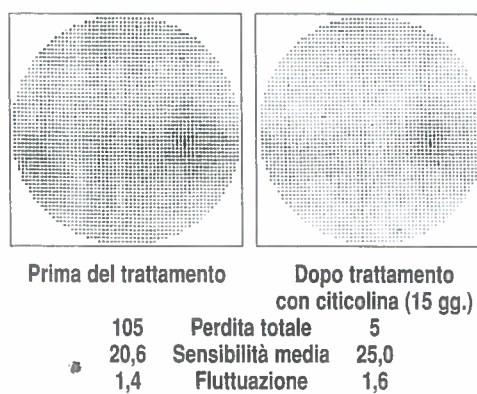


Figura 12

Schemi di perimetria automatica (OCTOPUS 2000) prima e dopo trattamento i.m. con citicolina. Sono anche riportati i valori della perdita totale, della sensibilità media e della fluttuazione prima e dopo il trattamento.

(Modif. da: B. Brogliatti et al. *Bollettino di Oculistica* 1990;69(5):394-398).

L'impiego routinario della citicolina offre la possibilità di intervenire farmacologicamente per migliorare la sensibilità retinica grazie alla sua attività neurotrofica

La terapia con citicolina ha indotto nel 79,5% dei casi un significativo miglioramento delle condizioni perimetriche

I pazienti esaminati, di età media di 51,3 anni, erano affetti da glaucoma ad angolo aperto, con compromissione del campo visivo da moderata a marcata.

Particolare interesse rivestono i risultati della terapia a lungo termine con citicolina rilevati nel gruppo di pazienti costituito da 40 occhi suddivisi a loro volta in due sottogruppi:

Sottogruppo A: 20 occhi trattati con cicli ripetuti ogni 5-7 mesi di citicolina fino a 7 anni di osservazione.

Sottogruppo B: 20 occhi non trattati con citicolina durante i 7 anni di osservazione. La Figura 13 mostra i risultati perimetrici ottenuti nel periodo di osservazione di 7 anni nei due sottogruppi. Si osserva una differenza statisticamente significativa ($p=0,005$) tra i due sottogruppi. In effetti, mentre l'area di percezione degli occhi trattati con citicolina si è mantenuta costante nel tempo, negli occhi non trattati è stato notato un aumento medio di 1137 mm^2 .

La Figura 14 mostra il comportamento

Cicli ripetuti di citicolina hanno consentito di ottenere una stabilizzazione delle condizioni perimetriche fino a 7 anni di osservazione

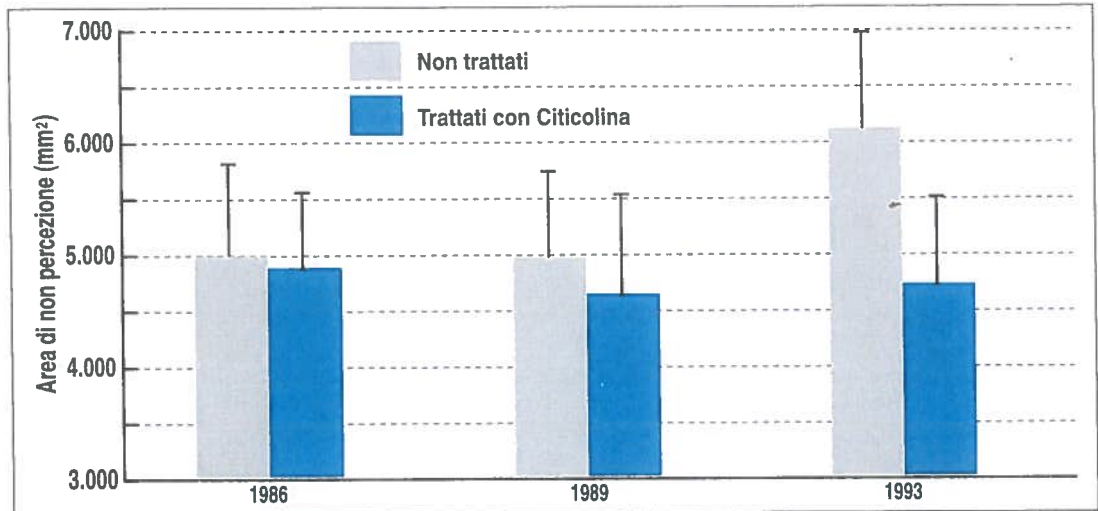


Figura 13

Effetti sul deficit perimetrico osservati nei 7 anni di follow-up nel gruppo di pazienti trattati con cicli ripetuti di citicolina e nel gruppo di pazienti non trattati. (Modif. da: M. Virno et al. XXIX Convegno della Soc. Oftalm. Meridionale (S.O.M.) - Vietri sul Mare (SA) 9-11 giugno 1995).

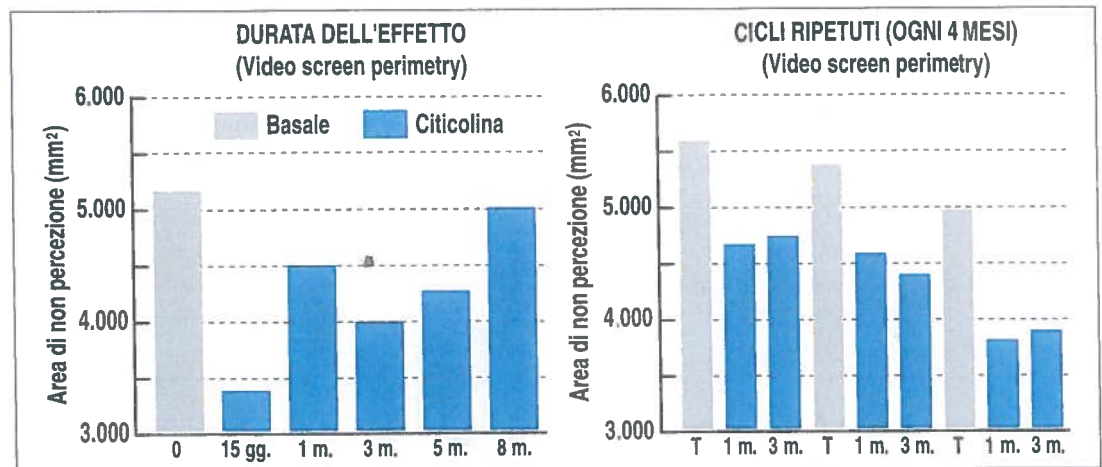


Figura 14

Durata dell'effetto nel tempo e risposta dopo ogni ciclo terapeutico (T) con citicolina sull'area di non percezione. (Modif. da: M. Virno et al. XXIX Convegno della Soc. Oftalm. Meridionale (S.O.M.) - Vietri sul Mare (SA) 9-11 giugno 1995).

dell'area di non percezione in due occhi trattati per 15 giorni consecutivi con citicolina (1 g/die i.m.), rispettivamente per quanto riguarda la durata dell'effetto nel tempo e la risposta ottenuta dopo ogni ciclo terapeutico. Si può osservare come la durata dell'effetto era di circa 5 mesi e come fosse possibile ottenere una significativa riduzione di tale area dopo ogni trattamento.

La ricerca a lungo termine della durata di 7 anni conferma i risultati preliminari favorevoli ottenuti con il farmaco neurotrofico citicolina nel ridurre l'area di non percezione di occhi con neurotticopatia glaucomatosa.

La somministrazione di ripetuti cicli di citicolina i.m. alla dose di 1 g per 12-15 giorni consecutivi in pazienti in cui vi era una tendenza ad una progressione del deficit perimetrico ha consentito di ottenere una stabilizzazione delle condizioni perimetriche fino a 7 anni di osservazione. Si è rilevata una differenza statisticamente significativa ($p=0,005$) fra i risultati ottenuti negli occhi trattati nei confronti del gruppo di occhi di controllo che non avevano ricevuto il trattamento.

Mentre gli occhi non trattati mostravano un aumento dell'area di non percezione, gli occhi dei pazienti trattati con cicli ripetuti di citicolina non hanno mostrato una progressione del deficit perimetrico⁽¹²⁾.

- Un recentissimo studio riporta i risultati relativi agli effetti della citicolina sulla funzione retinica e sulle risposte corticali in pazienti con glaucoma.

Hanno preso parte allo studio 40 pazienti con glaucoma ad angolo aperto, suddivisi in due gruppi trattati per 60 giorni il primo (25 paz.) con citicolina 1 g/die i.m. (gruppo GC) ed il secondo gruppo (15 paz.) con placebo (gruppo GP).

Dopo 120 gg. di wash-out (180° giorno) il gruppo di pazienti trattato con citicolina è stato ulteriormente suddiviso in due gruppi: 10 pazienti (gruppo GC1) ai quali il

periodo di wash-out è stato protratto per altri 120 gg. e 15 pazienti (gruppo GC2) ai quali è stato praticato un secondo ciclo di trattamento con citicolina per 60 giorni a cui ha fatto seguito un nuovo periodo di wash-out di 120 giorni.

Nel gruppo placebo dopo il 180° giorno di trattamento è seguito un periodo di wash-out per altri 180 giorni.

In tutti i soggetti sono state valutate le risposte retiniche e corticali mediante registrazione simultanea dei VEP (potenziali evocati visivi) e dei PERG (pattern-elettroretinogramma).

Nei pazienti del Gruppo GC, il trattamento per 60 giorni con citicolina induceva un significativo miglioramento dei parametri dei VEP e dei PERG e i loro valori erano significativamente differenti rispetto a quelli dei pazienti del Gruppo GP. Dopo il periodo di wash-out, i pazienti del Gruppo GC presentavano un trend peggiorativo dei parametri elettrofunzionali che tuttavia rimanevano ancora migliorati rispetto alla condizione basale.

Nei pazienti del Gruppo GC2, dopo il secondo periodo di trattamento per 60 giorni con citicolina, si osservava un ulteriore miglioramento dei parametri dei VEP e dei PERG.

Nei pazienti del Gruppo GC1, dopo il secondo periodo di wash-out, i parametri dei VEP e dei PERG erano simili a quelli della condizione basale e a quelli del Gruppo GP (Figg. 15, 16, 17).

Gli Autori concludono pertanto che la citicolina è in grado di migliorare significativamente le risposte elettrofunzionali retiniche e corticali nei pazienti con glaucoma; questi risultati, uniti a quelli in precedenza già osservati sul campo visivo, indicano la possibilità di impiego della citicolina nel trattamento medico del glaucoma come complemento alla terapia ipotensiva.

In analogia a quanto rilevato in altri studi, un ulteriore aspetto positivo è rappresentato dalla mancanza di effetti indesiderati derivanti dal trattamento con citicolina⁽¹³⁾.

Dopo il secondo periodo di trattamento con citicolina i.m. per 60 giorni, si osserva un ulteriore miglioramento dei parametri del VEP e del PERG

Gli Autori concludono che la citicolina è in grado di migliorare significativamente le risposte retiniche e corticali nei pazienti con glaucoma

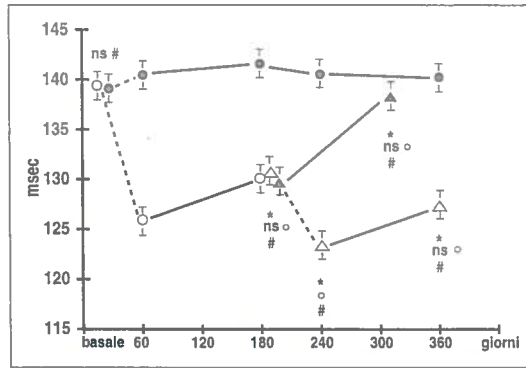


Figura 15

Valori medi di picco di latenza dell'onda P100 dei VEP nei pazienti glaucomatosi al basale e dopo trattamento con placebo (GP ●) o citicolina (GC ○). Al 180° giorno i pazienti del gruppo citicolina (GC) sono stati suddivisi in due gruppi: GC1 (▲) ai quali il periodo di wash-out è stato protratto per altri 120 giorni (linea continua, 181°-300° giorno) e GC2 (△) ai quali è stato praticato un secondo ciclo di 60 giorni di terapia con citicolina (linea tratteggiata, 181°-240° giorno), seguito da un ulteriore periodo di 180 giorni di wash-out (linea continua, 241°-360° giorno). Nel gruppo placebo (GP ●) il periodo di wash-out è continuato per altri 180 giorni.

Significatività: Vs basale, *: $p < 0,01$; ns*: $p > 0,01$. Vs valori precedenti, ○: $p < 0,01$; ns ○: $p > 0,01$; vs GP, #: $p < 0,01$; ns#: $p > 0,01$.

(Modif. da: V. Parisi et al. *Ophthalmology* June 1999;106(6)).

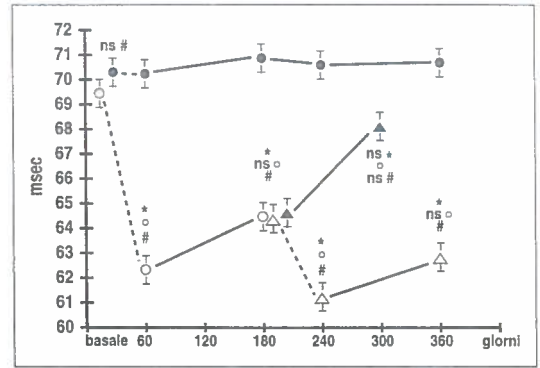


Figura 16

Valori medi di picco di latenza dei PERG (Simboli e significatività statistica come in Fig. 15). (Modif. da: V. Parisi et al. *Ophthalmology* June 1999;106(6)).

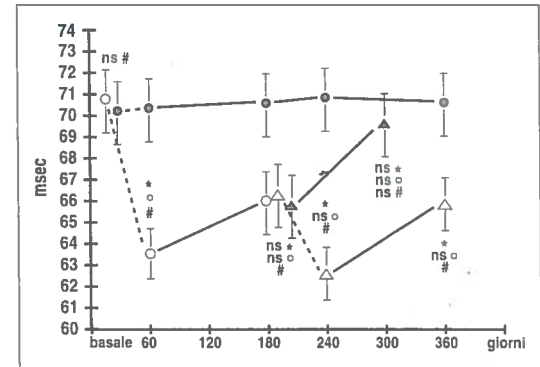


Figura 17

Valori medi del tempo retinocorticale (Simboli e significatività statistica come in Fig. 15). (Modif. da: V. Parisi et al. *Ophthalmology* June 1999;106(6)).

IMPIEGO CLINICO NELL'AMBLIOPIA

Molti progressi sono stati fatti negli ultimi trent'anni nello studio della fisiopatologia dell'ambliopia. Nell'uomo, tuttavia, l'occlusione continua ad essere il trattamento antiambliopico più impiegato e più efficace⁽¹⁴⁾. Negli ultimi anni sono stati numerosi i tentativi di trattare l'ambliopia farmacologicamente con sostanze che stimolano il sistema visivo.

La dopamina e i suoi derivati sono stati fra gli agenti farmacologici impiegati per primi; i suoi effetti, tuttavia, si sono rivelati di breve durata e si sono anche registrati

numerosi effetti collaterali⁽¹⁵⁾.

Recentemente è stato anche dimostrato che la levodopa induce un miglioramento temporaneo di alcune funzioni visive nell'ambliopia; la durata del miglioramento è tuttavia breve e si osservano rilevanti effetti collaterali.

In studi sperimentali sull'animale la citicolina sembra migliorare l'attività ATPasica di membrana.

La citicolina modula il turnover delle catecolamine e della serotonina. In particolare, la stimolazione del metabolismo della dopamina è stato documentato nel sistema dopaminergico nigrostriatale⁽¹⁴⁾.

Queste osservazioni hanno stimolato l'effettuazione di studi sull'impiego della citicolina in soggetti ambliopici, i cui risultati vengono di seguito riportati.

- Gli effetti della citicolina sull'acuità visiva nell'ambliopia sono stati oggetto di un lavoro che riporta i risultati di due studi clinici, il primo dei quali effettuato in aperto su 50 pazienti con ambliopia, trattati con 1 g/die di citicolina i.m. per 15 giorni, ed

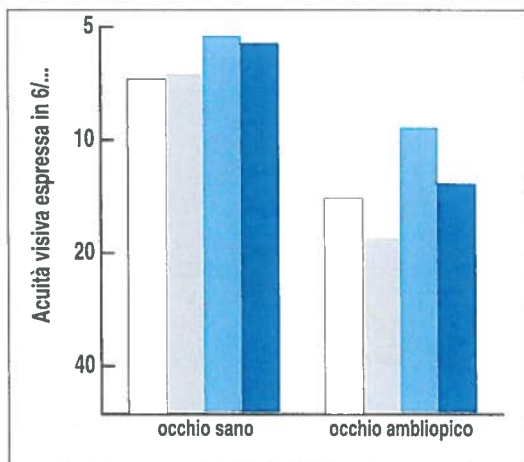


Figura 18

Acuità visiva media prima e dopo il trattamento (□ «E» separate prima del trattamento, □ «E» non separate prima del trattamento, □ «E» separate dopo 4 mesi, ■ «E» non separate dopo 4 mesi). (Modif. da: EC Campos et al. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1995;233:307-312.

uno studio in doppio cieco su altri 10 pazienti.

L'età media dei pazienti inclusi nello studio in aperto era compresa fra 9 e 37 anni (età media 16,6 anni), tutti i pazienti erano già stati in precedenza trattati, senza successo, per l'ambliopia. La loro acuità visiva era di 6/12 o più nell'occhio sano, e da 6/60 a 6/6 nell'occhio ambliopico. L'acuità visiva dell'occhio ambliopico dei 10 pazienti inclusi nello studio in doppio cieco variava da 6/60 a 6/9.

I risultati rilevati nei 50 pazienti dello studio aperto, trattati con un ciclo di terapia di 15 iniezioni i.m. di citicolina 1 g/die, mostrano un miglioramento dell'acuità visiva statisticamente significativo ($p < 0,001$) sia nell'occhio sano che nell'occhio ambliopico (Fig.18). L'entità del miglioramento non era correlato all'età dei pazienti.

Soltanto negli occhi ambliopici si è osservata una differenza nell'acuità visiva valutata con il test delle E lineari e separate. In 46 pazienti i risultati ottenuti si sono mantenuti stabili dopo 4 mesi. In 10 su 30 pazienti seguiti per 18 mesi, non si è osservato alcun peggioramento rispetto al risultato rilevato dopo 8 mesi.

Nella Tabella V sono riassunti i risultati dello studio in doppio cieco. La differenza

I risultati mostrano un significativo miglioramento dell'acuità visiva sia nell'occhio sano che nell'occhio ambliopico

TABELLA V

ACUITÀ VISIVA RILEVATA NEI 10 PAZIENTI DELLO STUDIO IN DOPPIO CIECO
(Modif. da: EC Campos et al. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1995;233:307-312.

PAZ. N.	OCCHIO SANO				OCCHIO AMBLOPICO			
	PRIMA		DOPO		PRIMA		DOPO	
	SEs	UEs	SEs	UEs	SEs	UEs	SEs	UEs
1 (placebo)	6/6	6/6	6/6	6/6	6/60	6/60	6/60	6/60
2	6/6	6/6	6/4.5	6/6	6/12	6/15	6/9	6/12
3 (placebo)	6/4.5	6/6	6/4.5	6/6	6/15	6/18	6/15	6/18
4 (placebo)	6/4.5	6/6	6/4.5	6/6	6/30	6/60	6/30	6/60
5	6/6	6/6	6/4.5	6/6	6/12	6/24	6/9	6/12
6 (placebo)	6/6	6/6	6/6	6/6	6/15	6/30	6/15	6/30
7	6/6	6/9	6/6	6/6	6/12	6/15	6/7.5	6/9
8	6/6	6/6	6/4.5	6/6	6/24	6/60	6/12	6/24
9 (placebo)	6/4.5	6/6	6/4.5	6/6	6/9	6/12	6/9	6/12
10	6/6	6/6	6/4.5	6/6	6/24	6/30	6/15	6/24

SEs = "E" separate - UEs = "E" non separate

fra pazienti trattati con citicolina e quelli trattati con placebo è significativa ($p < 0,001$).

Nessun paziente ha accusato effetti indesiderati correlati al trattamento con citicolina. I risultati rilevati, secondo gli Autori, mostrano che l'acuità visiva dei pazienti ambliopici può essere influenzata dalla citicolina anche oltre il periodo plastico del sistema visivo.

È importante notare che l'acuità visiva migliora sia nell'occhio sano che nell'occhio ambliopico; ciò dimostra che la citicolina ha un effetto generale sulla corteccia visiva e non specificatamente sui neuroni connessi con l'occhio ambliopico.

Gli Autori concludono pertanto che questi risultati, anche se preliminari, sembrano indicare la capacità della citicolina di migliorare l'acuità visiva negli adulti ambliopici⁽¹⁴⁾.

- Un ulteriore lavoro ha studiato gli effetti della citicolina in un gruppo di soggetti ambliopici per verificare se i miglioramenti dell'acuità visiva (VA) indotti dalla citicolina erano anche accompagnati da modificazioni di tests oggettivi quali la Sensibilità al Contrasto (CS) e i potenziali evocati visivi (VEP).

I 10 pazienti di età compresa fra 11 e 48 anni, in precedenza trattati per ambliopia senza risultati, sono stati valutati prima e dopo un ciclo di terapia di 15 giorni con 1 g/die di citicolina i.m.

I risultati relativi all'acuità visiva mostrano che, dopo il trattamento con citicolina, tale parametro è in media migliorato significativamente, anche se in misura diversa, sia negli occhi normali che negli occhi ambliopici, rispettivamente di circa il 10% negli occhi sani e di circa il 45% in quelli ambliopici (Fig. 19).

Il trattamento con citicolina ha migliorato significativamente anche la sensibilità al contrasto dei soggetti ambliopici. Il miglioramento si è osservato in misura analoga (2-3 dB in media) sia negli occhi sani che in quelli ambliopici nella maggioranza dei soggetti. Le modificazioni osservate per la sensibilità al contrasto erano dello

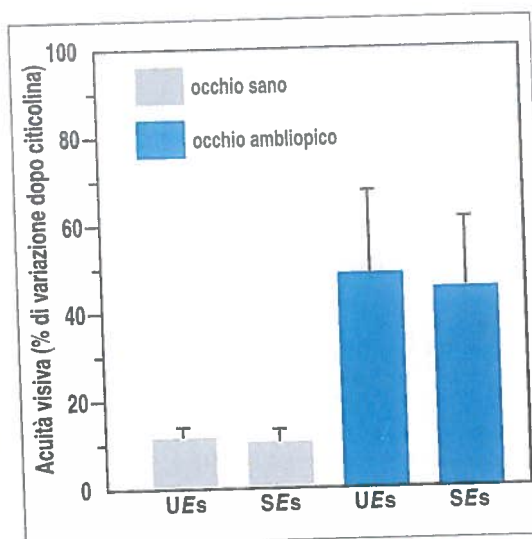


Figura 19

Miglioramento medio dell'acuità visiva nel test delle «E» non separate (UEs) e separate (SEs) valutata negli occhi normali e ambliopici dopo trattamento con citicolina. I miglioramenti dell'acuità visiva risultano significativi sia per gli occhi normali che per quelli ambliopici.

(Modif. da: V. Porciatti et al. *Curr Eye Res* 1998;17:141-148).

stesso ordine di grandezza di quelle rilevate per l'acuità visiva.

Complessivamente si è inoltre rilevato un aumento dell'ampiezza dei VEP e un avanzamento della fase in 8/10 occhi normali e in 8/10 occhi ambliopici.

I dati emersi dallo studio, secondo gli Autori, confermano che il trattamento dei soggetti ambliopici con citicolina migliora la loro acuità visiva, sensibilità al contrasto e VEP.

Malgrado il meccanismo d'azione della citicolina sull'acuità visiva non sia ancora chiarito, la sua efficacia ne rende possibile un impiego potenziale nel trattamento medico dell'ambliopia. Anche in questo studio si è dimostrata la mancanza di effetti indesiderati farmaco-correlati⁽¹⁶⁾.

- Un studio particolarmente interessante ha confrontato gli effetti terapeutici della sola terapia con citicolina, rispetto sia ai risultati ottenibili associando a tale terapia l'occlusione parziale dell'occhio sano e sia

Dopo trattamento con citicolina, l'acuità visiva è migliorata di circa il 10% negli occhi sani e di circa il 45% in quelli ambliopici

rispetto al solo provvedimento dell'occlusione parziale.

Sono stati presi in esame e controllati per un anno bambini con ambliopia monolaterale e manifesto strabismo di età compresa fra 5 e 9 anni (media 6,3 anni), quindi ancora in età da poter beneficiare del trattamento. Tutti i bambini erano stati in precedenza trattati con l'occlusione totale, trattamento questo non particolarmente accettato da molti di loro.

Lo studio è stato effettuato su 3 gruppi di 15 pazienti ciascuno:

Gruppo A: terapia con citicolina 500 mg/die per 10 gg. ripetuta dopo 6 mesi.

Gruppo B: terapia con citicolina come Gruppo A più un'ora giornaliera di occlusione dell'occhio sano.

Gruppo C: solo un'ora giornaliera di occlusione dell'occhio sano.

L'acuità visiva è migliorata nella maggioranza dei pazienti e non si sono osservati effetti collaterali indesiderati in nessuno dei gruppi di pazienti in esame.

Nel gruppo A, trattato con citicolina, si è avuto un miglioramento dell'acuità visiva in entrambi gli occhi nel 73% dei pazienti. Il miglioramento è risultato statisticamente significativo sia per l'occhio ambliopico che per l'occhio sano ($p < 0,001$) ed è risul-

tato evidente fra il 10° e il 15° giorno dall'inizio del trattamento con citicolina, rimanendo stabile per circa 4 mesi.

Alla fine del periodo di osservazione, con ripetizione del ciclo terapeutico al 6° mese, in 12 su 15 pazienti (80%) l'acuità visiva era maggiore rispetto all'inizio dello studio.

Nell'86,6% dei soggetti del gruppo B si è avuto un significativo miglioramento dell'acuità visiva ($p < 0,001$) in entrambi gli occhi dei pazienti. L'inizio del miglioramento si è osservato a partire dal 10° giorno circa dall'inizio del trattamento ed è rimasto stabile in tutti i 13 pazienti responsivi per l'intero anno di osservazione.

Nel gruppo C, trattato con la sola occlusione parziale, un significativo miglioramento dell'acuità visiva si è avuto solo nell'occhio ambliopico di 10 sui 15 pazienti del gruppo (66,6%) e si è manifestato circa un mese dopo l'inizio della terapia.

Le Figg. 20 e 21 illustrano i risultati osservati nei tre gruppi con il test delle «E» separate di Snellen e delle «E» non separate.

Il confronto dei risultati osservati nei tre gruppi mostra maggiori e più rapidi miglioramenti dell'acuità visiva nei gruppi A e B, rispetto al gruppo trattato con la

Nell'86,6% dei soggetti trattati con l'occlusione parziale e con citicolina si è avuto un miglioramento dell'acuità visiva in entrambi gli occhi

Il miglioramento si è osservato a partire dal 10° giorno circa dall'inizio del trattamento ed è rimasto stabile per l'intero anno di osservazione

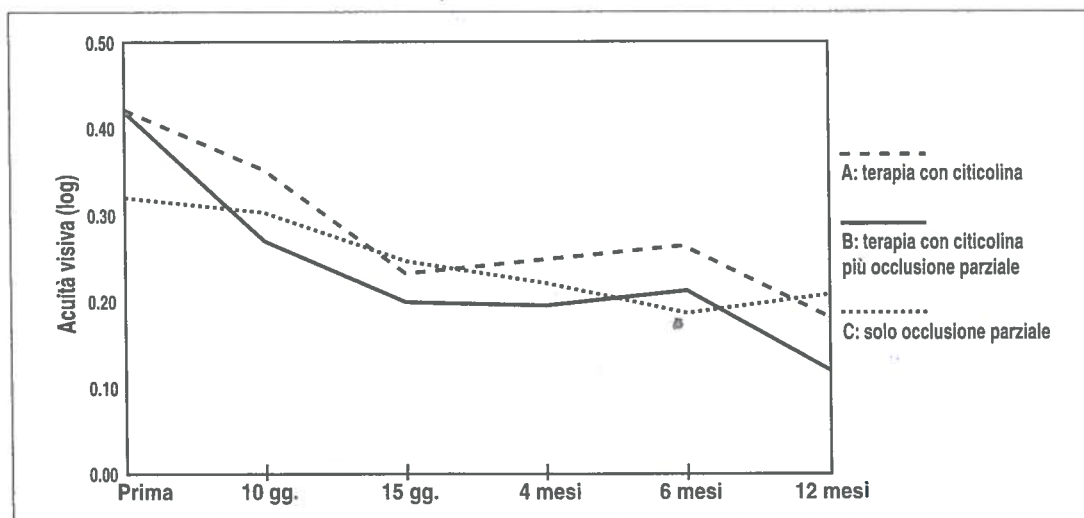


Figura 20

Andamento dell'acuità visiva nei gruppi A (terapia con citicolina), B (terapia con citicolina più occlusione parziale) e C (solo occlusione parziale) valutata con il test delle «E» separate di Snellen. (Modif. da: EC. Campos et al. Documenta Ophthalmologica 1997;93:247-263).

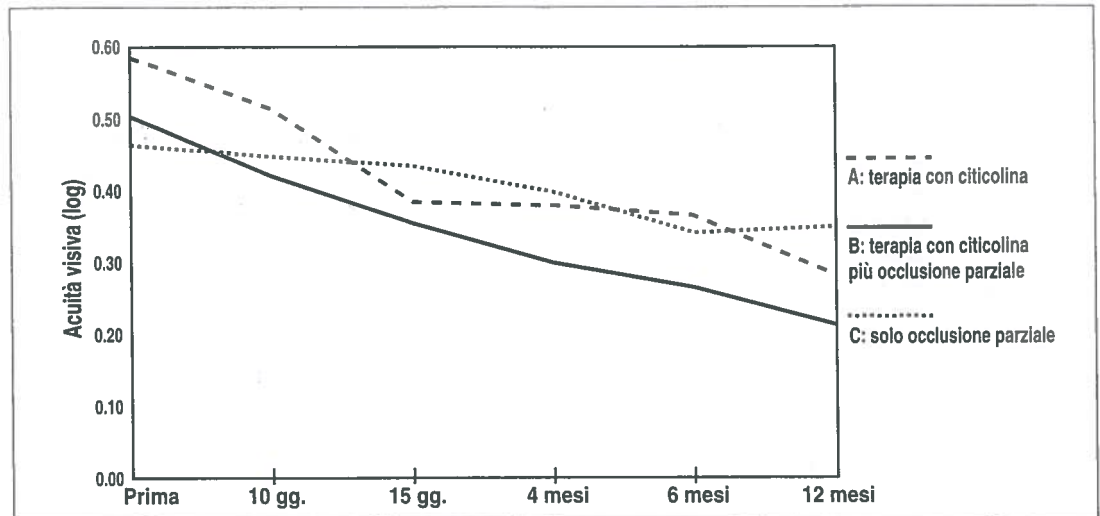


Figura 21

Andamento dell'acuità visiva nei gruppi A (terapia con citicolina), B (terapia con citicolina più occlusione parziale) e C (solo occlusione parziale) valutata con il test delle «E» non separate di Snellen. (Modif. da: EC. Campos et al. Documenta Ophthalmologica 1997;93:247-263).

sola occlusione parziale. Il trattamento con citicolina, inoltre, esalta gli effetti terapeutici dell'occlusione parziale e riduce il peggioramento dell'acuità visiva spesso osservato attorno al 4° mese dall'inizio del primo ciclo di trattamento.

Da questi dati sembra quindi preferibile l'impiego combinato dell'occlusione parziale e della terapia con cicli ripetuti periodicamente di citicolina⁽³⁾.

CONCLUSIONI

Il progresso delle conoscenze sulle caratteristiche patofisiologiche del glaucoma e sui meccanismi di sviluppo del danno a carico del nervo ottico ha evidenziato la necessità di utilizzare nuovi approcci terapeutici non limitati alla riduzione della pressione oculare, ma che si indirizzino su quello che è l'elemento principale della malattia: la perdita progressiva di fibre del nervo ottico.

Pertanto un notevole e sempre crescente interesse viene rivolto alla neuroprotezione e si moltiplicano gli studi mirati a identificare e a sviluppare farmaci che abbiano un intervento diretto sulle fibre del nervo ottico al fine di aumentarne la sopravvivenza e

facilitarne il recupero funzionale in condizioni di sofferenza.

Le caratteristiche farmacologiche ed i risultati clinici, riportati in numerosi studi, suggeriscono che la citicolina può essere impiegata con successo nel glaucoma come trattamento neuroprotettivo complementare alla terapia ipotonizzante.

Una ulteriore indicazione terapeutica segnalata da recenti studi clinici per tale farmaco è l'ambliopia.

Anche per questa patologia la citicolina non deve essere considerata come sostitutiva o alternativa ai tradizionali protocolli terapeutici, bensì complementare, da impiegare in associazione con la terapia oclusiva tradizionale.

Bisogna infine ricordare che sulla base delle evidenze cliniche accumulate negli ultimi venti anni, riguardanti l'uso di farmaci a base di citicolina in patologie cerebrali, l'impiego clinico della citicolina in patologie di tipo cronico e legate all'età è supportato dall'ottimo profilo di tollerabilità del farmaco, che ne consente la somministrazione con estrema sicurezza anche a dosi elevate e per prolungati periodi di tempo, in pazienti di tutte le età senza il pericolo di incorrere in gravi effetti indesiderati.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Scheda tecnica Cebroton.
2. Zappia V, Kennedy P, Nilsson BI and Galletti P (Eds.). Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine. Elsevier, New York 1985.
3. Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, Baldi A, Porciatti V. Cytidine-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. *Documenta Ophthalmologica* 1997;93:247-263.
4. De Gregorio F, Cori MA, Ilari B, Virno M. Azione sull'emodinamica oculare della citicolina nell'occhio glaucomatoso. *Farmacologia Oculare – Atti del 3° Congresso Nazionale, Venezia 16-18 ottobre 1992*.
5. Pecori Giraldi J, Grechi G, Pannarale L, De Gregorio F, Virno M. Systemic citicoline improves retinal sensitivity in glaucoma patients with pharmacologically normalized IOP. *New Trends in Ophthalmology* 1992;vol.VII (3):216-220.
6. Pecori Giraldi J, Virno M, Covelli G, Grechi G, De Gregorio F. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *International Ophthalmology* 1989;13:109-112.
7. Virno M, Pecori Giraldi J, Grechi G, Covelli GP, De Gregorio F. Valore terapeutico della citicolina nel paziente glaucomatoso (indagine perimetrica computerizzata). *Bollettino di Oculistica* 1989;68(2): 251-258.
8. Brogliatti B, Rolle T, Cantatore A, Bianco M. Citicolina vs gangliosidi – Effetti sulla sensibilità centrale in pazienti glaucomatosi. Risultati preliminari. *Bollettino di Oculistica* 1990;69(5):394-398.
9. Brogliatti B, Rolle T, Cantatore A, Bianco M. Citicolina vs gangliosidi vs GM1. Effetti sulla sensibilità centrale in pazienti glaucomatosi. *Bollettino di Oculistica* 1991;70(1):263-269.
10. Virno M, De Gregorio F, Taverniti L, Pecori Giraldi J. Variazioni perimetriche nell'occhio glaucomatoso in rapporto a modificazioni della pressione arteriosa sistemica indotte farmacologicamente. *Bollettino di Oculistica* 1993;72(6):519-525.
11. Pecori Giraldi J, Virno M, Covelli GP, Grechi G, De Gregorio F. La citicolina nell'otticopatia glaucomatosa: indagine con la perimetria automatica (Octopus 2000). *Farmacologia Oculare – Atti 1° Congr. Naz. Di Farmacol. Oculare – Firenze 16-19 ottobre 1988*.
12. Virno M, Pecori Giraldi J, Taverniti L, De Gregorio F. Azione della citicolina sulla sensibilità retinica e sull'emodinamica oculare nella neurotticopatia glaucomatosa. XXIX Convegno della Soc. Oftalm. Meridionale (S.O.M.) – Vietri sul Mare (SA) 9-11 giugno 1995.
13. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'- Diphosphocholine (Citicoline) Improves Retinal and Cortical Responses in Patients with Glaucoma. *Ophthalmology* June 1999; 106(6).
14. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:307-312.
15. Campos EC. Future directions in the treatment of amblyopia. *The Lancet* 1997.
16. Porciatti V, Schiavi C, Benedetti P, Baldi A, Campos EC. Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects. *Curr Eye Res* 1998;17:141-148)