

МОРФОЛОГИЧНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ ПОЛЗИ ОТ ИЗПОЛЗВАНЕ НА ЦИТИКОЛИН ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПЪРВИЧНА ОТКРИТОЪГЪЛНА ГЛАУКОМА

Константина Кънчева^{1,2}, Зорница Златарова³

¹Катедра по очни болести и зрителни науки,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

²СОБАЛ – Бургас

³Катедра по оптометрия и професионални болести,
Факултет по обществено здравеопазване,
Медицински университет – Варна

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL EFFECTS OF USING CITICOLINE IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA TREATMENT

Konstantina Kancheva^{1,2}, Zornitsa Zlatarova³

¹Department of Ophthalmology and Visual Sciences,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Specialized Eye Hospital, Burgas

³Department of Optometry and Occupational Diseases,
Faculty of Public Health, Medical University of Varna

Адрес за кореспонденция:

Константина Кънчева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9002
e-mail: konstantina_kancheva@yahoo.de

РЕЗЮМЕ

Въведение: В големите многоцентрови проучвания (EMGT, CNTGS, CIGTS, AGIS) се доказва, че понижението на ВОН подобрява прогнозата на заболяването първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), но не спира прогресията му. Освен медикаментозното, лазерното и хирургичното лечение в последните години все повече навлиза невропротекцията, която е едно многообещаващо направление и чиято основна задача е предотвратяването на смъртта на ретиналните ганглийни клетки (РГК) и забавяне на прогресията на заболяването. Голямо количество предклинични и клинични проучвания показват обещаващи резултати за ефективността на няколко невропротекторни молекули за намаляване на загубата на РГК при глаукома.

Цел: Целта на изследването е да се проучи и сравни ефектът от използването на хранителната добавка цитиколин като съпътстваща терапия при пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

Материали и методи: Това проучване включва резултати от изследването на 120 очи на 60 болни на възраст 50-75 години с ПОЪГ, провеждащи топиална антиглаукомна терапия. Пациентите са случайно разделени в две групи по 30 души и са проследени за период от 15 месеца. Стойностите на ВОН на проследените пациенти са в границите на 14-21 mmHg. Пациентите от група А не са приемали никакви хранителни добавки, които биха могли да повлияят положително или негативно резултатите от проучването през периода на наблюдение. Пациентите от група В са приемали хранителната добавка цитизин по схема в 2 периода по 6 месеца с 3-месечна пауза между тях. Всички пациенти са преминали пълен офталмологичен преглед, включително автоматична компютърна периметрия (SAP) и оптична кохерентна томография (ОСТ), преди започване на проучването, след 6 месеца и след 15 месеца. Под внимание са взети параметрите MD и PSD, измерени със SAP, както и RNFL и GCC, измерени с ОСТ.

Резултати: В група А се наблюдава влошаване на проследяваните параметри и съответно прогресия на заболяването за периода на наблюдение. MD и PSD са се влошили съответно с 0,22 dB и с 0,37 dB, а средните стойности на RNFL и GCC са намалели съответно с 3,37 (µm) и с 2,75(µm) за група А за периода на наблюдение. В група В се отбелязва леко подобрене на параметрите, като то е по-изразено след втория 6-месечен прием на цитиколин. MD за група В се е подобрило с 0,31 dB, а PSD се е подобрило

с 0,4 dB за целия период на наблюдение. Средните стойности на RNFL и GCC за група В са се увеличили съответно с 1,28 (µm) и с 1,9 (µm) през същия период.

Заключение: Тези резултати предполагат, че приемът на хранителната добавка цитизин (цитиколин) като съпътстваща антиглаукомна терапия изглежда има положителен ефект върху прогресията на заболяването ПОЪГ. При липса на прием на хранителни добавки в рамките на наблюдавания период се отчита статистически значимо влошаване на параметрите, измерени със SAP и OCT, което свидетелства за прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с ПОЪГ. Необходими са допълнителни проучвания върху по-голяма популация и с по-дълго проследяване за потвърждаване на това пилотно проучване.

Ключови думи: глаукома, цитиколин, невропротекция, SAP, OCT

Address for correspondence:

Konstantina Kancheva
Faculty of Medicine
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St
9002 Varna
e-mail: konstantina_kancheva@yahoo.de

ABSTRACT

Introduction: The large multicenter studies (EMGT, CNTGS, CIGTS, AGIS) have revealed that lowering the intraocular pressure (IOP) improves the prognosis of primary open angle glaucoma (POAG) but does not stop its progression. In addition to topical drugs, laser and surgical therapy, in recent years, neuroprotection has increasingly been implemented. It is a promising method and its main task is to prevent the death of retinal ganglion cells (RGC) and slow down the progression of the disease.

Aim: The purpose of the study is to observe and compare the effects of using the dietary supplement citicoline as additional therapy for patients with POAG.

Materials and Methods: This study includes the results of the examination of 120 eyes of 60 POAG patients aged 50–75 years, who are undergoing topical anti-glaucoma therapy. Patients were randomly divided into two groups of 30 each (A and B) and followed up for a period of 15 months. The IOP values of the monitored patients were in the 14–21 mmHg range. Group A patients did not take any nutritional supplements that could have positive or negative influence on the study results during the observation period. Group B patients took the food supplement Citizin following a prescribed regimen consisting of two 6-month periods with a 3-month break between them. All patients underwent a complete ophthalmological examination, including standard automated perimetry (SAP) and optical coherence tomography (OCT) before enrolling in the study, after 6 months, and after 15 months. The mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) parameters measured by SAP, as well as retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) measured by OCT, were considered.

Results: During the observation period, there was a deterioration of the monitored parameters and progression of the disease in group A. Both MD and PSD deteriorated by 0.22 dB and 0.37 dB, respectively, and mean RNFL and GCC values decreased by 3.37 µm and 2.75 µm, respectively, for Group A over the period of monitoring. An improvement of the parameters in Group B was noted, which was more evident after the second 6-month intake of citicoline. In Group B, MD improved by 0.31 dB and PSD improved by 0.4 dB over the entire observation period. Mean RNFL and GCC values for Group B increased by 1.28 µm and 1.9 µm, respectively, during the same period.

Conclusion: In conclusion, although these results need to be confirmed by further studies with a longer follow-up period and performed on a larger population, and it would be useful to add other tests on optic nerve function and visual pathways, the data from our study show that the dietary supplement citicoline has a positive effect on slowing the progression of POAG at different stages of the disease.

Keywords: glaucoma, citicoline, neuroprotection, SAP, OCT

ВЪВЕДЕНИЕ

В големите многоцентрови проучвания (EMGT, CNTGS, CIGTS, AGIS) се доказва, че понижението на ВОН подобрява прогнозата на заболяването първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), но не спира прогресията му (1). Освен медикаментозното, лазерното и хирургичното лечение в последните години все повече навлиза невропротекцията, която е едно многообещаващо направление и чиято основна задача е предотвратяването на смъртта на ретиналните ганглийни клетки (РГК) и забавяне на прогресията на заболяването (2). Голямо количество предклинични и клинични проучвания показват обещаващи резултати за ефективността на

INTRODUCTION

The large multicenter studies (EMGT, CNTGS, CIGTS, AGIS) have revealed that lowering the intraocular pressure (IOP) improves the prognosis of primary open angle glaucoma (POAG) but does not stop its progression (1). In addition to topical drugs, laser and surgical therapy, in recent years, neuroprotection has increasingly been implemented. It is a promising method and its main task is to prevent the death of retinal ganglion cells (RGC) and slow down the progression of the disease (2). A large number of preclinical and clinical studies have shown positive

няколко невропротекторни молекули за намаляване на загубата на РГК при глаукома (3).

ЦЕЛ

Целта на проучването е да проследи ефекта от прилагане на цитиколин като съпътстваща терапия с невропротективни свойства при пациенти с ПОЪГ.

МЕТОДИ

Това проспективно проучване включва резултатите от изследванията на 60 пациенти (120 очи), разделени в 2 групи (А и В) на случаен принцип, всяка от които включва 15 жени и 15 мъже на възраст от 50 до 75 години, диагностицирани с ПОЪГ и провеждащи топикална антиглаукомна терапия. Проучването е проведено в СОБАЛ-Бургас, като кандидатите са подбрани сред амбулаторни, диспансеризирани и хоспитализирани пациенти с ПОЪГ от Медицински център „Д-р Иванови – Младост“ и СОБАЛ-Бургас.

Проучването се провежда спрямо етичните норми и стандарти с разрешение на Комисията по етика на научните изследвания на МУ-Варна – Протокол/Решение номер 103 от дата 27.05.21.

Пациентите от първата група (група А) не са приемали никакви хранителни добавки, които биха могли да повлияят резултатите от проучването през периода на наблюдение. Пациентите от втората група (група В) са приемали по 2 таблетки цитизин от 250 mg, което представлява прием на цитиколин 500 mg/ 24 ч.

Хранителната добавка е прилагана под формата на продукт, разрешен за употреба в България: „Цитизин“ (производител – Laboratorios virens S.L., Испания, вносител – Bioshield LTD, България), и е приемана в стандартната дозировка, указана от производителя: 2 x 1 таб./ден „Цитизин“ 250 mg перорално. Участниците в проучването са приемали хранителната добавка в два периода по 6 месеца, с интервал от 3 месеца пауза и са проследени общо за период от 15 месеца.

Следните критерии за включване на пациентите са спазени: поставена диагноза първична откритоъгълна глаукома, възраст 50-75 години, провеждане на топикална антиглаукомна терапия, стойности на ВОН 14-21 mmHg, подписано информирано съгласие за участие в проучването.

Критериите за изключване са: най-добра зрителна острота с корекция (BCVA)<0,5, намалена прозрачност на очните среди (катаракта, хемофтальм), лошо качество на оптична кохерентна томография, съпътстващи невродегенеративни заболявания или заболявания на задния очен сегмент, които могат да повлияят резултатите на SAP и OCT, алергия или непоносимост към съставките на използваните хранителни добавки, отказ от участие в проучването.

Информирано съгласие е получено от всички пациенти или от техните близки.

Пациентите са подбрани със сходна възраст (50-75 години) и пол. Продължителността на заболяването и степента на глаукомното увреждане варират в различните групи, което според изследователите дава по-представителна извадка на пациентите, страдащи от ПОЪГ.

results for the effectiveness of several neuroprotective molecules in reducing RGC loss in glaucoma (3).

AIM

The purpose of this study is to follow the effects of citicoline administration as adjunctive therapy with neuroprotective properties in patients with POAG.

MATERIALS AND METHODS

This prospective study includes the examination results of 60 patients (120 eyes) randomly divided into 2 groups (A and B), each of which included 15 women and 15 men aged 50 to 75 years, diagnosed with POAG and undergoing topical antiglaucoma therapy. The study was performed at the Specialized Eye Hospital, Burgas, and the candidates were selected among outpatients, followed-up patients, and such hospitalized with POAG from Dr. Ivanovi Mladost Medical Center and the Specialized Eye Hospital, Burgas.

The study was conducted in accordance with ethical norms and standards with the permission of the Research Ethics Committee of MU-Varna under Protocol/Decision No. 103 from 27.05.2021.

Patients in the first group (Group A) did not take any nutritional supplements that could affect the results of the study during the observation period. The patients from the second group (Group B) took 2 tablets of Citizin, 250 mg each, which represented a 500 mg citicoline intake per day.

The food supplement was applied in the form of a product authorized for use in Bulgaria: Citizin (manufacturer: Laboratorios virens SL, Spain; importer: Bioshield LTD, Bulgaria) and was taken in the standard dosage indicated by the manufacturer: 2 x 1 tab./day Citizin, 250 mg, orally. The study participants took the dietary supplement in two 6-month periods with a 3-month break and were followed up for a total of 15 months.

The following patient inclusion criteria had to be met: POAG diagnosis, age 50–75 years, topical anti-glaucoma therapy, IOP values in the 14–21 mmHg range, signed informed consent to participate in the study.

The exclusion criteria were: best corrected visual acuity (BCVA)<0.5, reduced transparency of the ocular media (cataract, hemophthalmus), poor quality of the optical coherence tomography (OCT), concomitant neurodegenerative diseases or diseases of the posterior eye segment that can affect the results of the standard automated perimetry (SAP) and OCT, allergy or intolerance to the ingredients of the used nutritional supplements, refusal to participate in the study.

Informed consent was obtained from all patients or their relatives.

The patients selected were of similar age (50–75 years old) and gender. The duration of the disease and the degree of glaucomatous damage varied between the groups, which the researchers believe gave a more representative sample of patients suffering from POAG.

At the beginning of the study, all patients underwent a complete ophthalmological examination: history of ocular and general

Преди започване на проучването всички пациенти са преминали пълен офталмологичен преглед: анамнеза, зрителна острота с най-добра корекция за всяко око по отделно, тонометрия по Голдман, индиректна офталмоскопия, гониоскопия, пахиметрия, стандартна автоматична периметрия (SAP), оптична кохерентна томография (ОСТ).

Тонометрията по Голдман е извършвана между 14 и 16 ч. Стандартната автоматична периметрия (SAP) е извършена с периметър Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec), с размер на стимула III, със стандартен алгоритъм Swedish interactive threshold (SITA) и програма 30-2. За определяне на структурните промени с оптичната кохерентна томография (ОСТ) е използван RTVue XR Model Avanti Scanner, Optovue, Version 2018.1.1.63. Същите изследвания са проведени на 6-ия и на 15-ия месец от началото на проучването. Ефектът от приложението на хранителната добавка е изследван чрез проследяване на динамиката във функционалните и структурните промени, настъпващи в хода на заболяването ПОЪГ с помощта на SAP и ОСТ за период от общо 15 месеца, при поддържане на ВОН в постоянни граници. Параметрите, които са взети под внимание са следните: MD и PSD, измерени със SAP, RNFL и GCC, измерени с ОСТ. В статистическия анализ са включени само пациенти с двучно засягане от ПОЪГ.

През периода на наблюдение не са отпаднали пациенти от проучването и не са докладвани странични ефекти в следствие на приема на хранителните добавки.

Статистическо оценяване

Всички анализи бяха извършени с помощта на софтуер SPSS (IBM Corp. Армонк, Ню Йорк) версия 19.0. За всички тестове нивото на значимост беше определено на $p < 0.05$.

Изпълнението на изискванията за данни за параметричен анализ се оценява чрез теста на Kolmogorov-Smirnov. Групите бяха сравнени с еднофакторен ANOVA за всеки параметър. Вътрешногрупово времево изменение на параметрите беше оценено с t-теста на Стьюдент. В допълнение бяха приложени следните методи: дескриптивен анализ, вариационен анализ, графичен анализ и корелационен анализ на Pearson.

РЕЗУЛТАТИ

Двете групи са с еднакво разпределение по пол (15 жени/15 мъже), приблизително еднаква възраст и приблизително

diseases, BCVA for each eye separately, Goldmann tonometry, indirect ophthalmoscopy, gonioscopy, pachymetry, SAP, OCT.

Goldman tonometry was performed between 2 and 4 p.m. Standard automated perimetry was performed with a Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec), stimulus size III, with a standard Swedish interactive threshold algorithm (SITA), and 30-2 program. RTVue XR Model Avanti Scanner, Optovue, Version 2018.1.1.63 was used to determine structural changes by OCT. The same examinations were carried out on the 6th and 15th months from the beginning of the study. The effect of the application of the nutritional supplement was studied by following the dynamics in the functional and structural changes occurring in the course of POAG with the help of SAP and OCT for a total period of 15 months, while maintaining the IOP within constant limits. The parameters taken into account are the following: mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) measured by SAP, retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) measured by OCT. Only patients with bilateral POAG involvement were included in the statistical analysis.

During the observation period, no patients dropped out of the study and no side effects were reported as a result of taking the nutritional supplements.

Statistical Evaluation

All analyses were performed using the SPSS software (IBM Corp. Armonk, NY) version 19.0. For all tests, the level of significance was set at $p < 0.05$. The fulfillment of data requirements for parametric analysis was assessed by a specific test (Kolmogorov-Smirnov). Groups were compared by one-way ANOVA for each parameter. Within-group temporal variation of parameters was assessed with the Student's t-test. In addition, the following methods were applied: descriptive analysis, variance analysis, graphic analysis, and Pearson correlation analysis.

RESULTS

The two groups had the same gender distribution (15 women/15 men), approximately the same age and approximately the same IOP values. No statistically significant changes were reported for the entire observation period. The average age was 64.5 years for Group A and 65.7 years for Group B. The average IOP values for the entire 15-month period were 14.1 mmHg in Group A and 14.4 mmHg in Group B.

Table 1. Observed parameters for Group A for the follow-up period.

	Group A (at the start)		Group A (after 6 months)		Group A (after 15 months)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MD (dB)	-3.78	3.29	-3.93	3.36	-3.99	3.34	$p < 0.05$
PSD (dB)	3.07	2.08	3.3	2.19	3.41	2.29	$p < 0.05$
RNFL Ave (μm)	88.56	13.25	87.5	13.31	85.2	13.38	$p < 0.05$
RNFL inf (μm)	87.57	12.44	86.73	12.95	85.18	13.18	$p < 0.05$
RNFL sup (μm)	90.92	12.57	89.25	12.76	86.78	13.19	$p < 0.05$
GCC Ave (μm)	86.81	11.27	85.53	11.21	84.06	11.21	$p < 0.05$
GCC inf (μm)	86.85	11.88	85.53	11.11	84.05	11.3	$p < 0.05$
GCC sup (μm)	87.38	10.85	86.08	11.11	84.63	11.18	$p < 0.05$

Table 2. Observed parameters for Group B for the follow-up period.

	Group B (at the start)		Group B (after 6 months)		Group B (after 15 months)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MD (dB)	- 5.85	5.91	- 5.79	5.82	-5.53	5.6	p < 0.05
PSD (dB)	4.06	2.53	4.05	2.56	3.66	2.35	p < 0.05
RNFL Ave (µm)	80.98	14.99	80.91	15.13	82.26	14.75	p < 0.05
RNFL inf (µm)	79	15	79.72	14.4	81.75	14.82	p < 0.05
RNFL sup(µm)	83.38	15.87	83.17	15.58	83.53	15.44	p < 0.05
GCC Ave (µm)	80.23	11.46	80.55	11.40	82.11	11.53	p < 0.05
GCC inf (µm)	79.33	11	79.45	10.86	81.28	10.66	p < 0.05
GCC sup (µm)	81.37	13	81.7	12.7	83.02	12.83	p < 0.05

еднакви стойности на ВОН и не се отчитат статистически значими промени за целия период на наблюдение. Средната възраст за група А – 64,5 г., а за група В – 65,7 г. Средните стойности на ВОН за целия 15-месечен период са: за група А – средно 14,1 mmHg, а за група В – средно 14,4 mmHg.

Tables 1 and 2 show the mean values of the MD and PSD parameters, measured by SAP and RNFL, and the GCC parameters, measured by OCT, for Group A and Group B for the observation periods. Fig. 1 presents a comparative analysis between the observed parameters at baseline, after 6, and after 15 months for both groups.

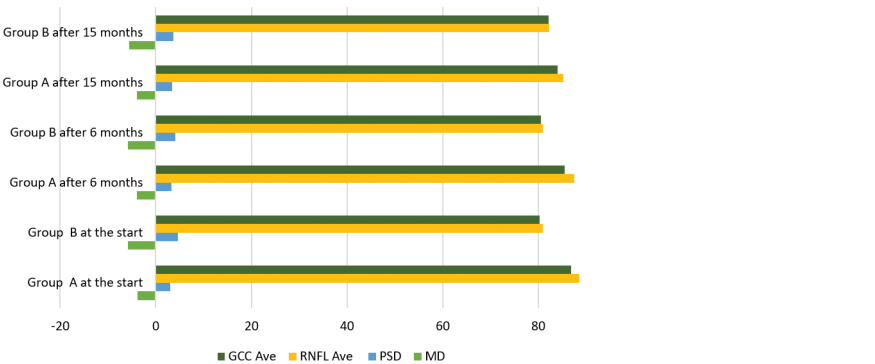


Fig. 1. Comparative analysis between the observed parameters at baseline, after 6, and after 15 months for both of the studied groups.

На таблици 1 и 2 са показани средните стойности на параметрите MD и PSD, измерени със SAP, и параметрите на RNFL и GCC, измерени с OCT, съответно за група А и група В, за периодите на наблюдение. Следващата фиг. 1 представя сравнителен анализ между наблюдаваните параметри в началото, след 6 и след 15 месеца за групите.

Fig. 2 and Fig. 3 show the mean values of MD and PSD before initiation of therapy, at 6-month, and 15-month follow-up. It was reported that there was an average MD improvement of 5.6% after 15 months of citicoline supplementation and a 5.7% MD deterioration in Group A patients over the same period. The mean PSD improvement was 10.3% after 15 months of citicoline supplementation, and Group A had a PSD deterioration of 10% over the 15-month period.

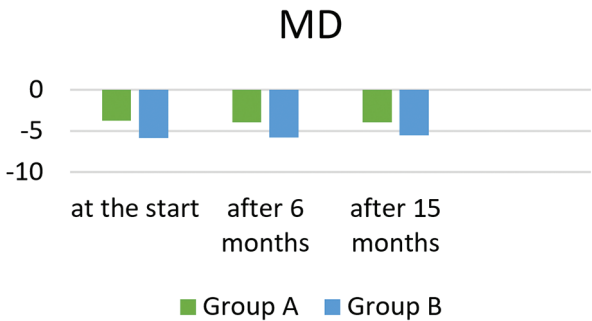


Fig. 2. Average MD values (dB).

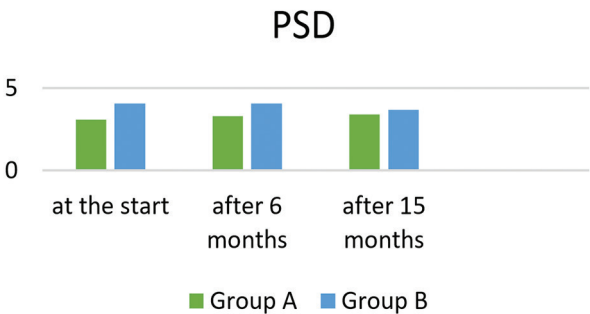


Fig. 3. Average PSD values (dB).

Следващите фиг. 2 и фиг. 3 показват средните стойности на MD и PSD преди започване на терапията, след 6-месечно и 15-месечно проследяване. Отчита се подобряване на средното MD с 5,6% след 15-месечен прием на добавката цитиколин и влошаване на показателя MD при пациентите от група А с 5,7% за 15 месеца. Подобряването на средното PSD е с 10,3% след 15-месечен прием на добавката цитиколин, а в група А се отчита влошаване на PSD с 10% за 15 месеца.

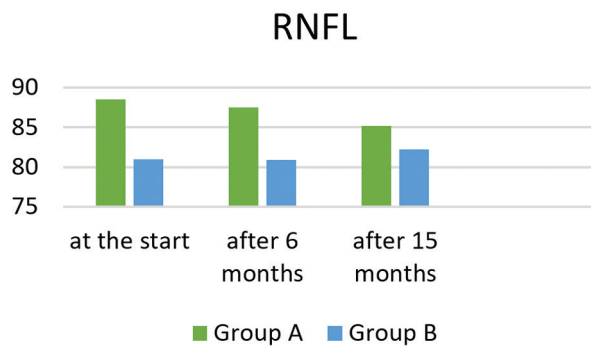


Fig. 4. Mean values of RNFL (µm).

Следващите фиг. 4 и фиг. 5 презентират средните стойности на RNFL и GCC за периодите на наблюдение. Отчита се подобряване на средното RNFL с 1,6% след 15-месечен прием на добавката цитиколин и влошаване на показателя при пациентите от група А с 3,8% за 15 месеца. Средното GCC се е подобрило с 1,6% след 15-месечен прием на добавката цитиколин. При пациентите от група А има влошаване на показателя GCC с 3% за 15 месеца.

От статистическия анализ с t-тест на Стьюдент ($p < 0,05$) следва, че за група В след прием на цитиколин се наблюдава статистически значим положителен ефект, като той се изразява по-ясно след втория 6-месечен период на прием на добавката. При група А има ясно изразен статистически значим ефект в посока на влошаване на наблюдаваните параметри за целия 15-месечен период.

Според резултатите от прилагането на ANOVA спрямо темповете на промяна на параметрите за двете изследвани групи за 15-месечния период е статистическо значимо ($p < 0,05$) приемането на добавка или не. При група В е налице статистически значима ($p < 0,05$) положителна промяна на параметрите. При група А има статистическо значимо ($p < 0,05$) влошаване на параметрите за изследвания 15-месечен период.

Fig. 4 and Fig. 5 present the mean values of RNFL and GCC for the observation periods. It was reported that there was an improvement in the average RNFL by 1.6% after 15 months of citicoline supplementation and a deterioration in the average RNFL in Group A patients by 3.8% over the 15-month period. The average GCC improved by 1.6% after 15 months of citicoline supplementation. In Group A patients, there was a deterioration of the average GCC by 3% over the 15-month period.

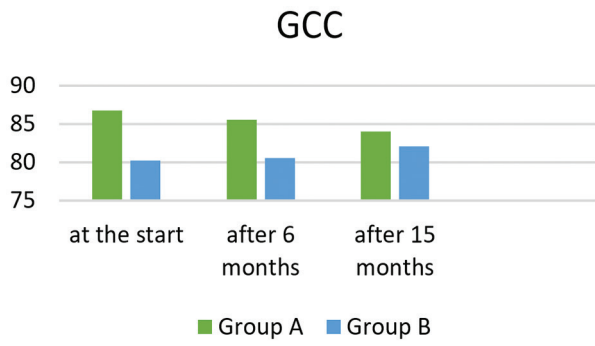


Fig. 5. Mean values of GCC (µm).

From the statistical analysis with Student's t-test ($p < 0.05$) follows that a statistically significant positive effect for group B after taking citicoline was observed and it was expressed more clearly after the second 6-month period of taking the supplement. In Group A, there was a clearly pronounced statistically significant effect involving deterioration of the observed parameters for the entire 15-month period.

According to the results of the application of ANOVA on the rates of change of the parameters for the two studied groups for the 15-month period, there was statistical significance ($p < 0.05$) in whether the supplement is taken or not. In Group B, there was a statistically significant ($p < 0.05$) positive change in the parameters. In Group A, there was a statistically significant ($p < 0.05$) deterioration of the parameters for the 15-month period.

Table 3 and Fig. 6 show the average rates of change of the monitored parameters for the 0–6-, 6–15-, and 0–15-month periods.

The results of the analysis of variance showed that the groups were comparable in terms of the evaluated parameters, both at baseline and after 6 and 15 months. Age, gender, and IOP were not significant for the two groups during the study period.

Table 3. Average rates of change of parameters for the 0–6- and 6–15-month periods.

		MD (dB)	PSD (dB)	RNFL Ave (µm)	GCC Ave (µm)	p
Group A	0–6 months	-0.16	0.23	-1.07	-1.28	$p < 0.05$
	6–15 months	-0.06	0.12	-2.3	-1.47	$p < 0.05$
	0–15 months	-0.22	0.37	-3.37	-2.75	$p < 0.05$
Group B	0–6 months	0.05	-0.01	-0.07	0.32	$p < 0.05$
	6–15 months	0.26	-0.39	1.35	1.57	$p < 0.05$
	0–15 months	0.31	-0.4	1.28	1.9	$p < 0.05$

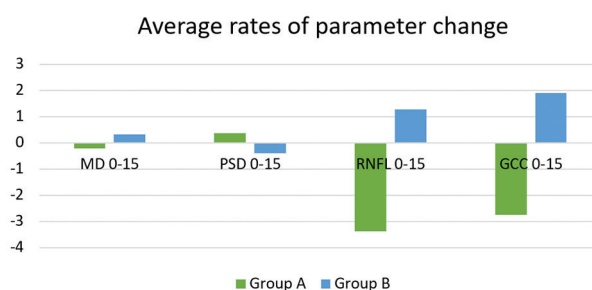


Fig. 6. Average rates of change of parameters for the 15-month period.

Следващата таблица 3 и фиг. 6 показват средните темпове на промяна на проследяваните параметри за 0-6, 6-15 и 0-15-месечните периоди.

Резултатите от дисперсионния анализ показват, че групите са сравними по отношение на оценените параметри както в началото, така и след 6 и 15 месеца. Възрастта, полът и ВОН не са определящи за трите групи през периода на изследването.

ДИСКУСИЯ

От изложеното до момента могат да се направят следните изводи.

- ❖ MD за група А се е влошило прогресивно с 0,22 dB за 15 месеца ($p < 0,05$). MD за група В се е подобрило с 0,31 dB ($p < 0,05$) през наблюдавания период.
- ❖ PSD за група А се е влошило с 0,37 dB за 15 месеца ($p < 0,05$). PSD за група В се е подобрило с 0,4 dB за 15 месеца ($p < 0,05$).
- ❖ Средната стойност на RNFL за група А се е влошила с 3,37 (μm) за 15 месеца ($p < 0,05$). RNFL за група В се е подобрило с 1,28 (μm) ($p < 0,05$) за съответния период.
- ❖ Средната стойност на GCC за група А се е влошила с 2,75 (μm) за 15 месеца ($p < 0,05$). GCC за група В се е подобрило с 1,9 (μm) ($p < 0,05$) през наблюдавания период.

Данните, наблюдавани в това проучване, показват, че приемът на хранителната добавка цитиколин води до статистически значимо леко подобрение на параметрите MD и PSD, измерено със SAP за периода на наблюдение. Отчита се и леко увеличаване на дебелина на RNFL и GCC, измерени с OCT след 6 и след 15 месеца. През първия 6-месечен период на прием не се отчита статистически значим ефект за параметрите MD, PSD и RNFL Ave, което вероятно означава, че е необходим по-продължителен прием на хранителната добавка цитиколин, за да се подобри състоянието и респективно да се забави прогресията на ПОЪГ. При липса на прием на хранителни добавки в рамките на наблюдавания период се отчита статистически значимо влошаване на параметрите, измерени със SAP и OCT, въпреки компенсацията на ВОН с топикална хипотензивна терапия, което свидетелства за прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с ПОЪГ.

В текущата клинична офталмология измерванията за определяне на състоянието на РГК обикновено са ограничени до неинвазивни изследвания. Структурните измервания на RNFL и ONH се осъществяват чрез OCT, а функционалното изследване на

DISCUSSION

The following conclusions can be drawn from what has been established so far:

- ❖ The MD for Group A progressively worsened by 0.22 dB over 15 months ($p < 0.05$). The MD for Group B improved by 0.31 Db ($p < 0.05$) over the observed period.
- ❖ The PSD for Group A deteriorated by 0.37 dB over 15 months ($p < 0.05$). The PSD for Group B improved by 0.4 dB over 15 months ($p < 0.05$).
- ❖ The mean RNFL value for Group A deteriorated by 3.37 μm at 15 months ($p < 0.05$). The RNFL for group B improved by 1.28 μm ($p < 0.05$) over the corresponding period.
- ❖ The mean GCC value for Group A deteriorated by 2.75 μm at 15 months ($p < 0.05$). The GCC for Group B improved by 1.9 μm ($p < 0.05$) over the observed period.

The data observed in this study showed that the intake of the dietary supplement citicoline resulted in a statistically significant improvement in the MD and PSD parameters measured by SAP over the observed period. A slight increase in RNFL and GCC thickness as measured by OCT at 6 and 15 months was also reported. During the first 6-month intake period, no statistically significant effect was reported for the MD, PSD, and RNFL Ave parameters, which probably means that a longer intake of the food supplement citicoline is needed to improve the condition and to slow down the progression of POAG. In the absence of dietary supplements during the observed period, a statistically significant worsening of the parameters measured by SAP and OCT was reported despite the compensation of IOP with topical hypotensive therapy, which testified to the progressive damage of the optic nerve in patients with POAG.

In order to determine the RGC status, in current clinical ophthalmology, we are usually limited to non-invasive studies. Morphological measurements of the RNFL and optic nerve hypoplasia (ONH) are performed by OCT, and functional visual field testing is performed by SAP or electroretinogram (4). We have also used these tests in our study to follow the morphological and functional effects of the application of nutritional supplements in POAG patients.

The potential of citicoline in relation to POAG is well observed and studies that follow the effect of its intake analogous to ours have been found.

First in 1989, J Pecori Giralaldi et al. evaluated the therapeutic value of citicoline administration by automated computerized perimetry and reported a positive effect on glaucomatous

зрителното поле се извършват със SAP или електроретинограма (4). Тези изследвания сме използвали и в нашето проучване за проследяване на морфологичните и функционални ефекти от приложението на хранителни добавки при пациенти с ПОЪГ.

Потенциалът на цитиколин във връзка с ПОЪГ е добре изследван и се откриват проучвания, аналогични на нашето, които проследяват ефекта от неговия прием.

Още през 1989 г. J. Pecori Giralaldi съавтори оценяват терапевтичната стойност на приложението на цитиколин чрез автоматична компютърна периметрия и отчитат положителен ефект върху глаукомното увреждане на зрителния нерв (5). Резултатът, който се потвърждава и от проведеното от нас проучване, сочи, че MD стойностите на HFA 24-2 периметрия са били намалени след прием на цитиколин (6). Virno и съавтори (7) наблюдават по време на период на проследяване от 10 години, че глаукомноболни пациенти, лекувани с цитиколин, показват стабилно подобрение на „невъзприеманата зона“ при периметрично изследване. След прилагането на цитиколин в перорален разтвор (8) при пациенти с ПОЪГ е било наблюдавано, че средната скорост на прогресия на MD е значително намалена (9).

Проучване за оценка от ефектите от лечението с цитиколин, прилаган в капки за очи, върху функцията на РГК и върху невралната проводимост по зрителните пътища при пациенти с ПОЪГ с умерени дефекти на зрителното поле и ВОН под 18 mmHg потвърждава всичко, наблюдавано преди това при интрамускулно или перорално лечение с цитиколин. Установява се също, че след лечение с цитиколин капки за очи се наблюдава подобрение на зрителното поле (намаляване на MD с повече от 1 dB) при 71% от глаукомноболните очи (10).

Chiţu I и съавтори (11) наблюдават развитието на различните параметри при пациенти с глаукома, лекувани с цитиколин. Подобно на нас, те докладват, че дебелината на RNFL има статистически значимо по-високи стойности при 6-месечното посещение и се открива леко увеличение на дебелината на GCC между последователните посещения. Изследователите обаче отдават това на артефакт от прегледа, защото според тях клинично тези промени не са възможни.

Резултатите от аналогично на нашето проучване на Lanza и съавтори (12) до голяма степен се припокриват с нашите, а именно: след 18 месеца е отчетено значително подобрение на средните стойности на MD в групата, която приема цитиколин. Средната дебелина на RNFL и GCC в групата, приемала цитиколин, са били значително по-високи след 12 месеца. Докато в групата, която е била само на хипотензивна терапия, средните стойности на MD са продължавали значително да се влошават с течение на времето, а стойностите на RNFL и GCC значително са намалявали. Заключение от проучването е, че цитиколин изглежда ефективен за забавяне на прогресията на ПОЪГ.

Rossetti L и съавтори (13) също провеждат проучване с цел да докажат дали допълнителната терапия с цитиколин капки за очи може да забави прогресията на глаукома. Прогресивното влошаване на MD и изтъняването на RNFL е било значително по-слабо при групата на цитиколин в сравнение с групата на плацебо.

Sahin AK и съавтори (14) оценяват краткосрочните ефекти от пероралната терапия с цитиколин върху слоя на нервните влакна

optic nerve damage (5). The result, which was also confirmed by our study, indicated that MD values of HFA 24-2 perimetry were reduced after citicoline administration (6). Virno et al. (7) observed during a follow-up period of 10 years that glaucomatous patients treated with citicoline showed a stable improvement of the unperceived zone on perimetric examination. After the administration of citicoline oral solution (8) in patients with POAG, it was observed that the mean rate of MD progression was significantly reduced (9).

A study evaluating the effects of citicoline eye drop treatment on RGC function and optic nerve conduction in patients with POAG with moderate visual field defects and IOP below 18 mmHg confirmed all previously observed in intramuscular or oral treatment with citicoline. It was also found that after treatment with citicoline eye drops, there was an improvement in the visual field (reduction of MD by more than 1 dB) in 71% of glaucomatous eyes (10).

Chiţu I and co-authors (11) observed the changes in various parameters in glaucoma patients treated with citicoline. Like us, they reported that RNFL thickness had statistically significantly higher values at the 6-month visit and a slight increase in GCC thickness was found between consecutive visits. However, the researchers attributed this to an artifact of the examination because, according to them, these changes were not clinically possible.

The results of a study similar to ours by Lanza et al. (12) largely overlapped with ours, namely: after 18 months, a significant improvement in mean MD values was reported in the citicoline group. Mean RNFL and GCC thicknesses in the citicoline group were significantly higher at 12 months. Whereas, in the hypotensive therapy-only group, mean MD values continued to significantly worsen over time, and RNFL and GCC values significantly decreased. The conclusion of the study was that citicoline appeared to be effective in slowing the progression of POAG.

Rossetti L et al. (13) also conducted a study to prove whether adjunctive therapy with citicoline eye drops could slow the progression of glaucoma. Progressive worsening of MD and RNFL thinning was significantly less in the citicoline group compared to the placebo group.

Sahin AK et al. (14) evaluated the short-term effects of oral citicoline therapy on RNFL and macular ganglion cell inner plexiform layer (mgCIPL) in patients with POAG. They, similar to us, reported significantly higher mean RNFL thickness values at month 3 from baseline in the citicoline group. According to the authors, oral treatment with citicoline prevented loss of the mean RNFL in patients with POAG in the short term.

On the other hand, Prinz J and co-authors (15) published in September 2023 a systematic review that contradicted the conclusions of previous studies. After identifying 10 clinical trials investigating the efficacy of citicoline on IOP, mean deviation of the 24-2 visual field test (MD 24-2), RNFL, and pattern electroretinogram (PERG) P50-N95 amplitude in glaucoma patients in PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Embase, they reported that there were no significant differences

на ретината (RNFL) и вътрешния плексиформен слой на макулните ганглийни клетки (mGCIPL) при пациенти с ПОЪГ. Те, също като нас, докладват за значително по-високи стойности на средната дебелина на RNFL на месец 3 от изходната линия в групата с цитиколин. Според авторите пероралното лечение с цитиколин предотвратява загубата на средната RNFL при пациенти с ПОЪГ в краткосрочен план.

От друга страна Prinz J и съавтори (15) публикуват през септември 2023 г. систематичен преглед, който противоречи на заключенията от досегашните проучвания. След идентифициране на 10 клинични проучвания, изследващи ефикасността на цитиколин върху BОН, средното отклонение на 24-2 теста на зрителното поле (MD 24-2), RNFL и модел на електроретинограма (PERG) P50-N95 амплитуда при пациенти с глаукома в PubMed, Web of Science, Google Scholar и Embase, те съобщават, че няма значителни разлики между пациентите, получаващи цитиколин, и контролната група и липсват достатъчно доказателства в подкрепа на това, че цитиколинът забавя прогресията на глаукомата.

Резултатите, наблюдавани в нашето проучване, биха могли да се дължат на факта, че пациентите стриктно са се придържали към антиглаукомната и съпътстващата терапия. Пациентите, участващи в проучването, са били инструктирани при всяка визита колко важно е стриктното спазване на терапията. Едно от ограниченията на това проучване се състои в хетерогенността на стадия на глаукома при включените пациенти, тъй като проучването не е лимитирано до определен стадий на глаукома. От друга страна, тази характеристика осигурява по-реалистично представяне на популацията от пациенти. Друго ограничение на изследването е малката анализирана извадка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, въпреки че тези резултати трябва да бъдат потвърдени от допълнителни проучвания с по-дълъг период на проследяване и извършени върху по-голяма популация и би било полезно да се добавят и други изследвания за функцията на зрителния нерв и зрителните пътища, данните от нашето проучване показват, че хранителната добавка цитиколин има положителен ефект върху забавянето на прогресията на ПОЪГ на различни етапи от болестта.

between patients receiving citicoline and the control group, and there was insufficient evidence to support that citicoline slowed the progression of glaucoma.

The effect of nutritional supplementation observed in our study could be due to the fact that the patients strictly followed the antiglaucoma and concomitant therapy. Patients participating in the study were instructed at each visit on the importance of strict compliance to the therapy. One of the limitations of this study lies in the heterogeneity of the stage of glaucoma in the included patients, as the study was not limited to a specific stage of glaucoma. On the other hand, this feature provides a more realistic representation of the patient population. Another limitation of the study is the small sample analyzed.

CONCLUSION

In conclusion, although these results need to be confirmed by further studies with a longer follow-up period and performed on a larger population, and it would be useful to add other tests on optic nerve function and visual pathways, the data from our study show that the dietary supplement citicoline has a positive effect on slowing the progression of POAG at different stages of the disease.

REFERENCES

1. Jayaram H. Intraocular pressure reduction in glaucoma: Does every mmHg count? *Taiwan J Ophthalmol.* 2020;10(4):255-8. doi: 10.4103/tjo.tjo_63_20.
2. Grozeva M, Kazakova M. Neuroprotection and neuroregeneration: Perspectives in glaucoma treatment. Sofia: St. Kliment Ohridski University Press; 2021. (in Bulgarian).
3. Fang CEH, Guo L, Hill D, Yap TE, Cordeiro MF. Neuroprotective strategies in glaucoma - translation to clinical trials. *OBM Neurobiology.* 2020;4(2):1-17.
4. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(S03):S1-S73
5. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106(6):1126-34. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90269-5.
6. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, et al. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res.* 2008;173:541-54. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01137-0.
7. Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2019;72:100767. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.06.003.
8. Chițu I, Voinea LM, Istrate S, Vrapciu A, Ciuluvică RC, Tudosecu R. The neuroprotective role of citicoline treatment in glaucoma - 6 months results of a prospective therapeutic trial. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(3):222-30.
9. Roberti G, Tanga L, Parisi V, Sampalmieri M, Centofanti M, Manni G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J. Ophthalmol.* 2014;62(5):549-53. doi: 10.4103/0301-4738.133484.
10. 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 Suppl.* 2000;(232):56-7. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x.
11. Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L, Bifani Sconocchia M, Bartollino S, Costagliola C. 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. doi: 10.3389/fphar.2019.01117.
12. Rossetti L, Iester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E, et al. Can treatment with citicoline eyedrops reduce progression in glaucoma? The results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Glaucoma.* 2020;29(7):513-20. doi: 10.1097/IJG.0000000000001565.
13. Sahin AK, Kapti HB, Uzun A. Effect of oral citicoline therapy on retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in patients with primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(3):483-8. doi: 10.18240/ijo.2022.03.17.
14. Anton A, Garcia V, Muñoz M, Gonzales K, Ayala E, Del Mar Sanchez E, et al. The effect of oral citicoline and docosahexaenoic acid on the visual field of patients with glaucoma: A randomized trial. *Life (Basel).* 2022;12(10):1481. doi: 10.3390/life12101481.
15. Prinz J, Prokosch V, Liu H, Walter P, Fuest M, Migliorini F. Efficacy of citicoline as a supplement in glaucoma patients: A systematic review. *PLoS One.* 2023 Sep 28;18(9):e0291836. doi: 10.1371/journal.pone.0291836. PMID: 37768938; PMCID: PMC10538785.