



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

**Terapie di combinazione:
citicolina, un tassello del puzzle
nella gestione del paziente
con demenza**

PIETRO GARERI

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Terapie di combinazione: citicolina, un tassello del puzzle nella gestione del paziente con demenza

PIETRO GARERI

© Copyright 2025 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico

PACINI EDITORE

Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinimedicina.it – info@pacinieditore.it

Edizione digitale marzo 2025

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>

Indice

INTRODUZIONE	5
FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE	5
IMPORTANZA DEL SISTEMA COLINERGICO DEL SNC	6
CITICOLINA	6
STUDI CLINICI SULLA CITICOLINA	7
STUDI CLINICI DI COMBINAZIONE CON CITICOLINA	8
CONCLUSIONI	10
BIBLIOGRAFIA	11

Terapie di combinazione: citicolina, un tassello del puzzle nella gestione del paziente con demenza

PIETRO GARERI

Geriatra responsabile del Centro Disturbi Cognitivi e Demenza di Catanzaro Lido, ASP Catanzaro

INTRODUZIONE

La condizione di decadimento cognitivo, che va dal declino cognitivo lieve (mild cognitive impairment, MCI) a forme più gravi come la demenza vascolare e la malattia di Alzheimer (AD), rappresenta un problema di salute pubblica con profonde implicazioni sociali.

Gli attuali interventi farmacologici, pur non offrendo una cura, mirano ad alleviare i sintomi e potenzialmente a rallentare la progressione della malattia. Tra i farmaci approvati per l'AD vi sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) e l'antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), la memantina, ciascuno dei quali agisce su percorsi distinti associati alla patologia.

È stato suggerito che la demenza può essere prevenuta o rallentata migliorando lo stato nutrizionale dell'organismo, attraverso la dieta o l'integrazione di specifiche sostanze; tra di esse, una di quelle con maggiori evidenze sperimentali è la colina, un nutriente essenziale che svolge un ruolo importante nella sintesi dei fosfolipidi di membrana ed è in grado di indurre un miglioramento cognitivo, aumentando la trasmissione colinergica a livello cerebrale¹⁻⁵. Tra le diverse forme di integrazione della colina, una delle più utilizzate

Tra le forme di integrazione di colina, la citicolina è identica al precursore naturale del fosfolipide fosfatidilcolina²

è la **citicolina**, che è la forma farmaceutica del composto endogeno citidina-5'-di-fosfocolina (CDP-colina), identica al precursore fisiologico intracellulare della fosfatidilcolina⁶. La citicolina è un intermedio essenziale nella sintesi dei fosfolipidi strutturali delle membrane cellulari⁶.

FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

I principali meccanismi fisiopatologici alla base delle malattie neurodegenerative sono costituiti dallo stress ossidativo e dalla conseguente disfunzione endoteliale^{7,8}. Lo stress ossidativo rappresenta uno squilibrio tra i meccanismi di difesa naturali dell'organismo e la generazione di specie reattive dell'ossigeno. A causa dell'elevato tasso metabolico e del consumo di ossigeno, il cervello è particolarmente vulnerabile allo stress ossidativo. Lo stress ossidativo provoca la carbonilazione e la nitratura delle proteine, la perossidazione dei lipidi di membrana, l'ossidazione del DNA mitocondriale e nucleare e l'ossidazione dell'RNA, innescando una cascata catastrofica: **disfunzione mitocondriale, morte neuronale, neuroinfiammazione e neurodegenerazione**.

La neuroinfiammazione è il *primum movens* nella neurodegenerazione e nel deterioramento cognitivo. Si verifica insieme allo stress ossidativo e a un significativo metabolismo energetico cellulare ⁷.

La neuroinfiammazione è il *primum movens* nella neurodegenerazione e nel declino cognitivo ³

La neuroinfiammazione è in grado di modificare la plasticità sinaptica dei neuroni colinergici ³

La neuroinfiammazione è definita come la risposta reattiva del sistema nervoso centrale (SNC) contro elementi che interferiscono con l'omeostasi, all'interno o all'esterno del SNC: questa risposta è coinvolta in tutte le malattie neurologiche, comprese quelle dello sviluppo, traumatiche, ischemiche, metaboliche, infettive, tossiche, neoplastiche e neurodegenerative. La neuroinfiammazione è legata all'attivazione e alla proliferazione di cellule non neuronali (in particolare astrociti, microglia, mastociti) ed è associata al rilascio di mediatori pro-infiammatori, che a loro volta sono in grado di modificare la plasticità sinaptica ⁷. In altre parole, l'attivazione di microglia e astrociti porta al rilascio di mediatori tossici, come le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le citochine infiammatorie; tuttavia, il bersaglio finale è ancora rappresentato dal neurone colinergico. Inoltre, le cellule della microglia agiscono come prima forma di difesa immunitaria nel cervello; sebbene le cellule della microglia aiutino a eliminare la beta-amiloide nel cervello, possono diventare iperattive in presenza di beta-amiloide e produrre composti che danneggiano le cellule vicine.

Tra i fattori neuroprotettivi vi sono alcune sostanze (antiossidanti, inibitori dell'apoptosi, FANS, agenti neurotrofici, ecc.), lo stile di vita, la dieta e l'attività fisica, così come le attività di stimolo intellettuale (che hanno dimostrato un effetto sulla sinaptogenesi e sulla neuroplasticità) ⁷.

IMPORTANZA DEL SISTEMA COLINERGICO DEL SNC

L'acetilcolina ha un ruolo cruciale nel sistema nervoso periferico e centrale ⁹.

Un'alterata trasmissione colinergica è stata associata a disturbi dell'attenzione della memoria legati all'età ¹⁰

Un approccio per contrastare i deficit del sistema colinergico è quello di migliorare l'apporto esogeno di colina

Nel SNC, i neuroni colinergici sono diffusamente distribuiti. Per questo motivo, non sorprende che la neurotrasmissione colinergica sia responsabile della modulazione di importanti funzioni neurologiche. Il sistema colinergico è coinvolto in processi fisiologici critici, come l'attenzione, la concentrazione, l'apprendimento, la memoria, la risposta allo stress, la veglia e il sonno e le informazioni sensoriali. L'importanza dei neuroni colinergici del nucleo basale di Meynert per la memoria è evidenziata dal fatto che la degenerazione specifica di questi neuroni avviene nell'AD e contribuisce alla perdita di memoria di questi pazienti ¹⁰. Più in generale, un'alterazione della trasmissione colinergica è stata associata a disturbi dell'attenzione e dell'immagazzinamento e recupero della memoria legati all'età e al declino cognitivo.

CITICOLINA

La citicolina è il nome generico della citidina-5'-di-fosfocolina (CDP-colina). Essa può essere somministrata per via orale, intramuscolare o endovenosa, con una buona biodisponibilità per ciascuna di queste vie di somministrazione. Infatti, l'assorbimento orale è superiore al 90% e la biodisponibilità è quasi uguale a quella della somministrazione endovenosa ¹¹.

La citicolina può essere somministrata per via orale con una biodisponibilità superiore al 90%, quasi uguale a quella endovenosa ¹¹.

Studi di farmacocinetica sull'uomo hanno dimostrato che la citicolina somministrata per via orale è assorbita rapidamente e meno del 3% è eliminato nelle feci. I livelli plasmatici di citicolina presentano un andamento bifasico, con un primo picco un'ora dopo l'assunzione per via orale e un secondo picco, più elevato, a distanza di 24 ore dalla somministrazione ¹².

La somministrazione di CDP-colina è una fonte esogena non solo di colina, ma anche di citidina ^{6,11}, e in questo si differenzia da altre forme di supplementazione di colina. La colina partecipa a diversi processi neurochimici importanti: è il precursore e il metabolita dell'acetilcolina, svolge un ruolo nel metabolismo monocarbonioso ed è un componente essenziale di diversi fosfolipidi di mem-

brana. La frazione citidinica, una volta trasformata in uridina, viene utilizzata per la sintesi del DNA e dell'RNA, nonché per la sintesi dei costituenti della membrana e per la glicosilazione, avendo anche un effetto importante sui recettori purinergici ⁶.

La citicolina è l'unico precursore esogeno di colina ad apportare anche la componente citidinica fornendo, dunque, una fonte esogena di colina e citidina

La citicolina ha importanti effetti neuroprotettivi: inibisce l'apoptosi associata all'ischemia cerebrale e alla neurodegenerazione, è in grado di potenziare la neuroplasticità ed è un precursore naturale della sintesi dei fosfolipidi ^{6,13,14} (Tab. I); le azioni farmacologiche pleiotropiche della citicolina sul CNS sembrano coinvolgere anche la modulazione di alcune chinasi e della sirtuina-1, una deacetilasi proteica NAD-dipendente nota per avere un'azione neuroprotettiva attraverso un effetto su bersagli istonici e non istonici e svolgere un ruolo cruciale sia nell'ictus che nell'AD ¹⁵.

La colina ha un basso livello di rischio tossicologico; inoltre, la somministrazione di colina sotto forma di CDP-colina ne riduce l'indice di tossicità di ulteriori 20 volte. Gli unici effetti avversi possono essere occasionali intolleranze digestive ed eccitabilità o irrequietezza nei primi giorni di trattamento (soprattutto nella somministrazione per via parenterale); non sono state rilevate anomalie ECG ed EEG clinicamente significative ¹⁶.

STUDI CLINICI SULLA CITICOLINA

Già nel 2005 una revisione Cochrane, condotta su 14 trial clinici controllati in doppio cieco per un totale di 1.291 pazienti, aveva concluso un effetto positivo e coerente della CDP-colina sulla memoria e sul comportamento, soprattutto nei pazienti con deficit cognitivi associati a disturbi cerebrovascolari ¹⁷.

Da allora, numerosi studi clinici hanno documentato gli effetti della citicolina nel trattamento di diverse condizioni neurologiche tra cui il morbo di Parkinson, le lesioni cerebrali traumatiche e l'ictus ischemico ⁶ e, negli ultimi anni con particolare attenzione al miglioramento delle funzioni cognitive e alla prevenzione della demenza ¹⁸.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della citicolina, da sola o in combinazione con AChEI o antagonisti del recettore NMDA (memantina), nel trattamento della demenza ⁶ o del MCI, che viene considerato, almeno nel-

TABELLA I. Azioni neuroprotettive pleiotropiche della citicolina (da Gareri et al., 2020, mod.) ¹⁴.

La citicolina:
• è efficace nel deterioramento cognitivo di diversa eziologia, demenza di Alzheimer, demenza mista, Parkinson demenza, demenza vascolare, deterioramento cognitivo vascolare, glaucoma, ambliopia, trauma cranico ⁷⁻⁹
• migliora il richiamo immediato e tardivo di parole, oggetti, la memoria verbale e a lungo termine ¹⁰
• aumenta la sintesi di fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fostatidilserina ¹¹
• aumenta la sintesi di acetilcolina ¹¹
• previene l'accumulo di acidi grassi liberi e la generazione di radicali liberi al sito di ischemia ¹¹
• inibisce l'apoptosi associata a ischemia cerebrale prevenendo l'attivazione della caspasi-3 ⁷
• migliora il metabolismo energetico mitocondriale prevenendo la perdita di cardiolipina ^{7,11,12}
• aumenta il metabolismo cerebrale e i livelli di noradrenalina e dopamina nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) ^{8,13}
• promuove effetti neuroprotettivi in condizioni di ipossia e ischemia, migliora apprendimento e memoria in modelli animali di invecchiamento cerebrale e ripristina l'attività dell'ATPasi mitocondriale e dell'ATPasi di membrana Na ⁺ /K ⁺ ^{9,13}
• inibisce l'attivazione della fosfolipasi A ₂ e accelera il riassorbimento dell'edema cerebrale in vari modelli sperimentali ^{9,13}
• riduce/ritarda l'efflusso neuronale di glutammato, stimola la sintesi di glutazione e promuove neurogenesi, sinaptogenesi e gliagenesi ¹⁴⁻¹⁹
• aumenta l'espressione della SIRT1 nel cervello di ratto, nelle colture neuronali e nelle cellule mononucleate sieriche circolanti ¹⁷
• aumenta l'attività dei livelli sierici di acetilcolinesterasi (AChE), butirrilcolinesterasi (BChE) e neprilisina (NEP) ^{20,21}

la forma amnesica, uno stadio prodromico del morbo di Alzheimer. In effetti, la somministrazione della citicolina è in grado di determinare un considerevole miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con MCI di diversa origine, inclusa quella vascolare ¹⁸.

La citicolina è in grado di determinare un considerevole miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con MCI di diversa origine, inclusa quella vascolare

Inoltre, la citicolina consente di intervenire sin da subito sui sintomi psico-comportamentali della demenza (BPSD) ^{18,19}, rallentandone la progressione e rispondendo alle esigenze di intervento tempestivo sottolineate

nel report dell'ISS, che evidenzia come l'accudimento di una persona con demenza e la gestione dei sintomi cognitivi, comportamentali e psicologici del malato incidono profondamente sulla qualità di vita dell'intero nucleo familiare ²⁰.

La citicolina consente di intervenire sin da subito sui sintomi psico-comportamentali della demenza (BPSD), rallentandone la progressione e rispondendo alle esigenze di intervento tempestivo sottolineate nel report dell'ISS

Il miglioramento dell'umore in seguito alla somministrazione cronica di citicolina è stato attribuito a due possibili ragioni principali ¹⁴: la prima è che la citicolina aumenta i livelli di dopamina e noradrenalina. La seconda è legata al metabolismo della citicolina: infatti, la CDP-colina viene idrolizzata in citidina e colina e risintetizzata nel cervello. La colina stessa viene a sua volta convertita in betaina, che porta alla sintesi della S-adenosil-L-metionina, un precursore della serotonina ¹⁴.

L'efficacia della citicolina nel determinare un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con deterioramento cognitivo di varia origine è stata confermata dallo studio VITA ²¹ e dallo studio IDEALE ²².

Lo studio VITA ²¹ aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia della citicolina somministrata per via endovenosa alla dose di 2 g/die nella sindrome geriatrica con un quadro clinico complesso di confusione mentale su base ischemica. Sono stati arruolati pazienti di età superiore a 65 anni che non potevano essere ricoverati in ospedale, con deficit neurologici da moderati a gravi dovuti a ischemia cerebrale. Lo studio è durato 6 mesi ed è stato suddiviso in tre fasi. Nella prima fase (T1), durata 4 mesi, i pazienti sono stati arruolati e trattati con 2 g di citicolina per infusione endovenosa per 5 giorni. Nella seconda fase (T2), dopo la rivalutazione clinica e la verifica degli effetti collaterali e della tollerabilità, è stato somministrato un trattamento con citicolina 1.000 mg per via intramuscolare, ripetuto per 21 giorni dopo 7 giorni di interruzione. Nella terza e ultima fase (T3) sono stati valutati i risultati. Sono stati arruolati 272 pazienti, 197 dei quali hanno completato il trattamento. I risultati sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 15 pazienti, che è stato trattato con somministrazione endovenosa di soluzione fisiologica e glucosio al 5%. La somministrazione di citicolina si è dimostrata efficace nel migliorare l'indipendenza funzionale e nel ridurre il carico assistenziale.

La citicolina preserva l'AUTONOMIA del paziente geriatrico: migliora l'indipendenza funzionale e ne riduce il carico assistenziale

Dopo 5 giorni (80% dei casi), 10 giorni (20% dei casi; T2) o 2 mesi (T3) dall'inizio del trattamento, si è registrato un miglioramento nelle principali misure di performance. L'impatto positivo più importante e significativo è stato evidente nei risultati dei gruppi di età più giovane. Non sono stati registrati effetti collaterali importanti in nessuna fase dello studio.

Lo studio IDEALE ²² è uno studio multicentrico italiano, condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza d'impiego della citicolina per via orale, alla dose di 1 g/die, in pazienti di età superiore a 65 anni con MCI di natura vascolare e con un punteggio di almeno 21 al Mini Mental State Examination (MMSE). Sono stati studiati 387 pazienti, di cui 265 facevano parte del gruppo trattato con citicolina orale. Nel gruppo trattato, il punteggio del MMSE è rimasto stabile nel tempo (22,4 ± 4 al T0; 22,7 ± 4 a 3 mesi, T1; 22,9 ± 4 a 9 mesi, T2), mentre nel gruppo di controllo il punteggio del MMSE è andato incontro a una progressiva riduzione (21,5 al T0; 20,4 al T1 e 19,6 al T2; -1,9 punti tra il T0 e il T2). È emersa, quindi, una differenza statisticamente significativa tra i punteggi di MMSE tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo sia al T1 che al T2 (Fig. 1). Durante il trattamento non sono stati registrati eventi avversi significativi.

STUDI CLINICI DI COMBINAZIONE CON CITICOLINA

Partendo dall'evidenza che la citicolina è in grado di incrementare l'attività dell'AchEI, in studi successivi è stato dimostrato come la combinazione con anticolinesterasici e memantina sia in grado di potenziarne l'effetto e rallentare l'evoluzione del deterioramento cognitivo a 9 e 12 mesi. In effetti, in virtù della sua attività pleiotropica, la maggiore efficacia nell'impiego della citicolina si ottiene con la somministrazione prolungata.

La citicolina è efficace sia in monoterapia che in associazione con AchEI e memantina, esplicando un'azione sinergica capace di potenziare gli effetti della terapia e rallentando l'evoluzione del declino cognitivo

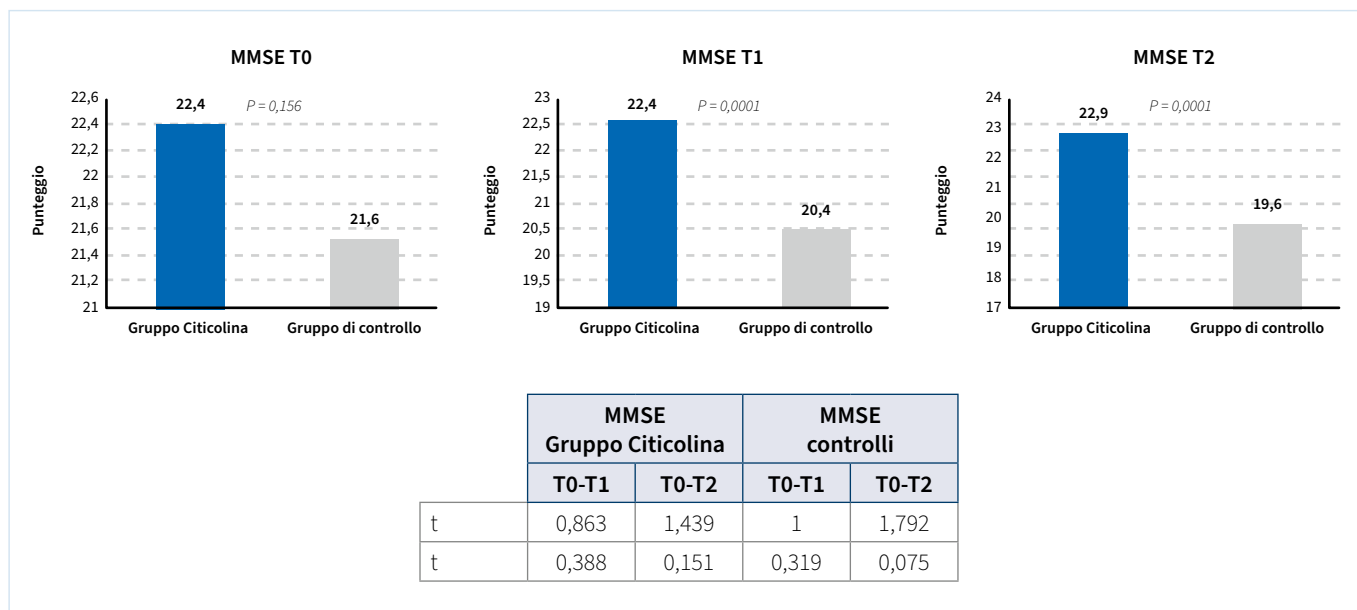


FIGURA 1. Risultati dello studio IDEALE (da Cotroneo et al., 2013, mod.)²².

Ciò è stato dimostrato nello studio CITIRIVAD (in associazione con rivastigmina al massimo dosaggio tollerato)²³, nello studio CITICHOLINAGE (in associazione con donepezil/rivastigmina)²⁴, nello studio CITIMEM (in associazione con la memantina al massimo dosaggio tollerato)¹⁴ e infine nello studio CITIDEMAGE (in cui 1 g di citicolina è stata associata sia a un anticolinesterasico che alla memantina stessa)²⁵. La Tabella II riporta in sintesi i risultati di questi studi effettuati con citicolina in terapia di combinazione.

In una recente pubblicazione su JAD (Journal of Alzheimer's Disease) 2024²⁶, sono stati integrati i dati del CITIMEM e del CITIDEMAGE, aumentando il campione totale di pazienti presi in esame per migliorarne la potenzialità statistica. Sono stati pertanto analizzati i dati provenienti dai due studi, per un totale di 295 pazienti.

L'**outcome primario** è stato la **valutazione** tempo-dipendente dell'efficacia della citicolina, come terapia add-on verso memantina o AchEIs + memantina da sole, sulle funzioni cognitive analizzate attraverso il MMSE.

TABELLA II. Studi sulle terapie di combinazione con citicolina pubblicati ad oggi (da Gareri et al., 2020; Castagna et al., 2016; Gareri et al., 2017; Gareri et al., 2020, mod.)^{14,23-25}.

Nome dello studio	Tipo di studio	Pazienti e tipo di demenza (n)	Terapia di combinazione	Baseline (punteggio MMSE) Casi vs controlli	3 mesi (punteggio MMSE) Casi vs controlli	6 mesi (punteggio MMSE) Casi vs controlli	9 mesi (punteggio MMSE) Casi vs controlli	12 mesi (punteggio MMSE) Casi vs controlli
CITIRIVAD	Retrospectivo Multicentrico Caso-controllo	N = 174 AD; MD	Citicolina 1 g + rivastigmina	16,04 ± 3,13	16,41 ± 3,26*	//	16,62 ± 3,55*	//
				14,79 ± 2,75	14,33 ± 2,96	//	13,2 ± 2,62	//
CITICHOLINAGE	Retrospectivo Multicentrico Caso-controllo	N = 448 AD	Citicolina 1 g + AchEIs	16,88 ± 3,38	17,62 ± 3,64*	//	17,89 ± 3,54*	//
				16,41 ± 2,97	15,99 ± 3,16	//	15,41 ± 3,16	//
CITIMEM	Retrospectivo Multicentrico Caso-controllo	N = 126 AD; MD	Citicolina 1 g + memantina	16,6 ± 2,9	//	17,4 ± 2,7*	//	17,7 ± 2,8*
				16,6 ± 2,9	//	15,6 ± 2,9	//	14,6 ± 3
CITIDEMAGE	Retrospectivo Multicentrico Caso-controllo	N = 169 AD	Citicolina 1 g + AchEIs + memantina	15,85 ± 2,86	//	16,39 ± 2,93*	//	16,43 ± 3,08*
				15,11 ± 3	//	14,95 ± 3,23	//	15,12 ± 3,52

AD: demenza di Alzheimer; MD: demenza mista; AchEIs: inibitori dell'acetilcolinesterasi. * differenza statisticamente significativa.

Gli outcomes secondari sono stati: l'influenza della terapia combinata sulle attività della vita quotidiana, il tono dell'umore e i sintomi funzionali e comportamentali valutati attraverso ADL, IADL, Geriatric Depression Scale (GDS) e la Neuropsychiatric Inventory Scale (NPI). Il gruppo di controllo era composto da 143 pazienti trattati con memantina e/o AChEI, il gruppo trattato con citicolina era composto da 152 pazienti (memantina e/o AChEI + citicolina 1 g/die, somministrati per via orale).

È stata rilevata una differenza significativa nel punteggio medio del MMSE a 6 e 12 mesi tra il gruppo in trattamento con citicolina e il gruppo di controllo (Fig. 2). Il gruppo trattato ha inoltre mostrato una riduzione significativa della GDS e un aumento significativo delle IADL.

In conclusione, il trattamento con citicolina è stato associato a benefici positivi durante l'intero decorso della malattia, come emerge dai risultati cognitivi, funzionali e psico-comportamentali e preservando l'autonomia del paziente. La citicolina, in aggiunta al trattamento con AChEI e/o memantina, potrebbe contribuire a ritardare la progressione della malattia. Questo studio è un'ulteriore conferma dell'efficacia del trattamento combinato in pazienti con demenza mista o AD.

La citicolina è in grado di rallentare la progressione del deficit cognitivo e di controllare i sintomi psico-comportamentali (BPSD), preservando l'AUTONOMIA del paziente

CONCLUSIONI

Numerosi studi hanno dimostrato che la disfunzione colinergica e le alterazioni del metabolismo dei fosfolipidi delle membrane neuronali sono alla base della fisiopatologia dell'invecchiamento cerebrale e delle malattie neurodegenerative, incluso il declino cognitivo².

Di conseguenza, allo scopo di rallentare i processi molecolari associati al decadimento cognitivo è stato proposto l'impiego di molecole precursori della sintesi dei fosfolipidi di membrana e della sintesi dell'acetilcolina, in grado di normalizzare il contenuto di fosfolipidi e di potenziare l'attività colinergica³⁻⁵.

La citicolina, in particolare, è l'unico precursore esogeno di colina ad apportare anche la componente citidinica fornendo, dunque, una fonte esogena di colina e citidina, necessarie per sintesi dei fosfolipidi, metabolismo cellulare, sintesi di neurotrasmettitori e neuroprotezione^{6,11}.

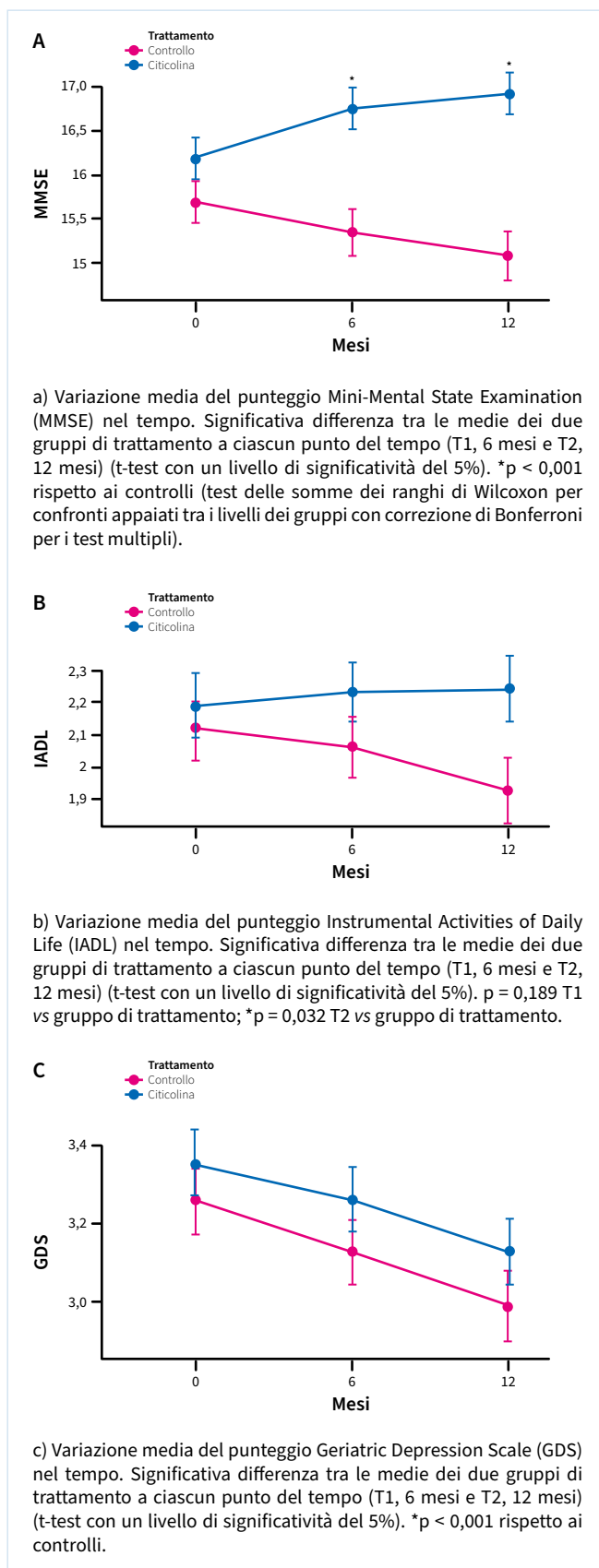


FIGURA 2. Variazioni dei punteggi di MMSE (a), IADL (b) e GDS (c) a 6 e 12 mesi (da Gareri et al., 2024, mod.)²⁶.

Una volta assorbita, la citicolina è ampiamente distribuita in tutto il corpo, attraversa la barriera emato-encefalica e raggiunge il SNC, dove viene incorporata nella membrana e nella frazione microsomiale dei fosfolipidi. Studi preclinici e clinici suggeriscono un effetto pleiotropico della citicolina sulla funzione neuronale e sui processi cognitivi, confermando la sua indicazione per il trattamento di malattie vascolari cerebrali, traumi cranici di varia gravità e disturbi cognitivi di diversa origine^{6,27}.

La citicolina è efficace da sola o in combinazione nel trattamento della demenza o del MCI di varia origine²⁷

La citicolina è l'unica tra i donatori di colina ad avere studi a lungo termine sulla qualità di vita dei pazienti e presenta una buona tollerabilità nei pazienti geriatrici²⁷

La sua indicazione principale, trattamento del deterioramento cognitivo senile secondario a malattie degenerative o a malattie vascolari cerebrali croniche⁶, è confermata dalla capacità della citicolina di migliorare i punteggi nelle scale di valutazione cognitiva e, nei pazienti con demenza senile di tipo Alzheimer, di arrestare il decorso della malattia riportando benefici neuroendocrini, neuroimmunomodulatori e neurofisiologici⁶. In effetti, la citicolina consente di intervenire anche sui sintomi psico-comportamentali della demenza (BPSD)^{18,19}, rallentandone la progressione. Inoltre, si è dimostrata efficace come terapia adiuvante nel morbo di Parkinson⁶.

Numerosi studi clinici hanno suggerito che la citicolina come add-on therapy agli anticolinesterasici e memantina è in grado di potenziarne l'effetto e rallentare l'evoluzione del deterioramento cognitivo, soprattutto con il trattamento prolungato^{14,23-25,26}, con un effetto significativo sia su aspetti cognitivi (punteggio MMSE) che funzionali e psico-comportamentali (punteggi IADL e GDS).

I risultati degli studi clinici avvalorano l'efficacia della citicolina nel trattamento del declino cognitivo correlato all'età e la sua buona tollerabilità nei pazienti geriatrici^{2,18,27}.

Bibliografia

- 1 Dominguez LJ, Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta Biomed* 2018;89:276-290. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.7401>
- 2 Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001;122:2041-2055. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
- 3 Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001;122:2025-2040. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00310-4](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00310-4)
- 4 Kansakar U, Trimarco V, Mone P, et al. Choline supplements: an update. *Front Endocrinol* 2023;14:1148166. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148166>
- 5 Pirani A, Antonelli Incalzi R, Biggio G, et al. L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve: risultati di un'indagine in Medicina Generale. *Rivista SIMG* 2020;27:9-18.
- 6 Secades JJ, Gareri P. Citicolina: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol* 2022;75:S1-S89. <https://doi.org/10.33588/rn.75s05.2022311>
- 7 Gareri P, Cotroneo AM, Manfredi VGL. From neuroinflammation to neuroprotection: focus on potential new therapeutic targets in cognitive impairment. *Neurol Neurobiol J* 2020;3:1-4. <https://doi.org/10.31487/j.NNB.2020.02.10>
- 8 Dash UC, Bhol NK, Swain SK, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: mechanisms and implications. *Acta Pharm Sin B* 2025;15:15-34. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004>
- 9 Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, et al. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:101-115. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726>
- 10 Chaves-Coira I, García-Magro N, Zegarra-Valdivia J, et al. Cognitive deficits in aging related to changes in basal forebrain neuronal activity. *Cells* 2023;12:1477. <https://doi.org/10.3390/cells12111477>
- 11 Citicolina – Riassunto delle caratteristiche del prodotto (https://www.piamfarmaceutici.com/wp-content/uploads/2020/11/RCP_CITICOLIN.pdf)
- 12 AbouElhassan KM, Sarhan HA, Hussein AK, et al. Prospective role of citicolina and hyaluronated nanotechnology as drug delivery approaches for Alzheimer's disease: review of the literature. *J Adv Biomed & Pharm Sci* 2022;5:157-168. <https://doi.org/10.21608/JABPS.2022.150175.1162>
- 13 Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicolina in acute ischemic stroke. *J Exp Pharmacol* 2015;7:17-28. <https://doi.org/10.2147/JEP.S63544>
- 14 Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, et al. The CITIMEM study: a pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;89:104073. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104073>

- ¹⁵ Zhang F, Wang S, Gan L, et al. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Prog Neurobiol* 2011;95:373-395. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.09.001>
- ¹⁶ Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging* 2015;10:1421-1429. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87886>
- ¹⁷ Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub3>
- ¹⁸ Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Insights* 2023;18:26331055231152496. <https://doi.org/10.1177/26331055231152496>
- ¹⁹ Piamonte BLC, Espiritu AI, Anlacan VMM. Effects of citicoline as an adjunct treatment for Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2020;76:725-732. <https://doi.org/10.3233/JAD-200378>
- ²⁰ Istituto Superiore di Sanità, Osservatorio Demenze. "Progetto Fondo per l'Alzheimer e le demenze - Le attività dell'Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore Di Sanità (Anni 2021-2023) Report Nazionale". Consultabile su: https://www.pnes.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4231_0_file.pdf
- ²¹ Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome. *Clin Interv Aging* 2012;7:113-118. <https://doi.org/10.2147/CIA.S29366>
- ²² Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging* 2013;8:131-137. <https://doi.org/10.2147/CIA.S38420>
- ²³ Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, et al. The CITIRIVAD study: CITicoline plus RIVAstigmine in elderly patients affected with dementia study. *Clin Drug Investig* 2016;36:1059-1065. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0454-3>
- ²⁴ Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage study: citicoline plus cholinesterase inhibitors in aged patients affected with Alzheimer's disease study. *J Alzheimers Dis* 2017;56:557-565. <https://doi.org/10.3233/JAD-160808>
- ²⁵ Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, et al. The CITIDEMAGE study: stressing the cholinergic hypothesis for the best outcomes in dementia patients. *Alzheimer's Dement* 2020;16:E038178. <https://doi.org/10.1002/alz.038178>
- ²⁶ Gareri P, Cotroneo AM, Montella R, et al. Citicoline: a cholinergic precursor with a pivotal role in dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2024;100:725-733. <https://doi.org/10.3233/JAD-240497>
- ²⁷ Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17:390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>

TRAUSAN

Citicolina 1000 mg farmaco soluzione orale

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAUSAN 1000 mg farmaco soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Citicolina soluzione orale è confezionata in **bustine stick monodose** da 10 mL.

1 mL di soluzione di citicolina contiene 100 mg di citicolina (come sale sodico).

Eccipiente(i) con effetti noti

1 mL di Citicolina soluzione orale contiene 200 mg di sorbitolo liquido, 10 mg di glicerina, 1,8 mg di metil paraidrossibenzoato, 0,42mg di propil paraidrossibenzoato, 1,4 mg di potassio sorbato, 0,012 mg di rosso Ponceau 4R e altri eccipienti.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

TRAUSAN 1000 mg farmaco soluzione orale è una soluzione trasparente di colore dal rosso al rosa e gusto di fragola formulata come monodose da 1000 mg di citicolina in 10 mL.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- **Trattamento di disturbi neurologici e cognitivi associati ad accidenti cerebrovascolari**

- **Trattamento di disturbi neurologici e cognitivi associati a lesioni cerebrali traumatiche**

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è compresa tra 500 mg e 2000 mg al giorno, a seconda della gravità del disturbo da trattare.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani sulla sola base dell'età.

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini è limitata per cui il medicinale deve essere somministrato solo quando il beneficio terapeutico previsto è maggiore degli eventuali possibili rischi.

Modo di somministrazione

Citicolina soluzione orale può essere assunta direttamente dalla bustina stick o sciolta in mezzo bicchiere d'acqua (120 mL).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Citicolina soluzione orale è controindicata nei pazienti che soffrono di ipertonìa del sistema nervoso parasimpatico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale contiene rosso cocciniglia A (chiamato anche rosso Ponceau 4R o E124) che può causare reazioni allergiche.

Può causare asma, specialmente nei pazienti allergici all'acido acetilsalicilico. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale perché contiene sorbitolo (E420). Contiene metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato che possono causare reazioni di ipersensibilità (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Citicolina soluzione orale potenzia gli effetti di medicinali contenenti L-dopa. Citicolina soluzione orale non deve essere somministrata insieme a farmaci contenenti meclofenossato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di citicolina in donne in gravidanza non sono adeguati. Citicolina soluzione non deve essere usata durante la gravidanza se non è chiaramente necessario, ossia solo nel caso in cui il beneficio terapeutico previsto sia maggiore degli eventuali possibili rischi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Citicolina soluzione orale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Molto raro (<1/10.000):

Disturbi psichiatrici: allucinazioni
Patologie del sistema nervoso: cefalea, capogiro
Patologie vascolari: ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea
Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea occasionale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rossore, orticaria, eruzione cutanea, porpora
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: brividi, edema

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicostimolanti, agenti utilizzati per l'ADHD e nootropi, codice ATC: N06BX06.

La citicolina stimola la sintesi dei fosfolipidi strutturali della membrana neuronale, come è stato dimostrato in studi di spettroscopia con risonanza magnetica. **Grazie a questa azione, la citicolina migliora il funzionamento di meccanismi di membrana come le pompe di scambio ionico e dei recettori in esse inseriti, la cui modulazione è essenziale per la corretta neurotrasmissione. La citicolina, grazie alla sua azione stabilizzante sulla membrana, migliora il riassorbimento dell'edema cerebrale.**

Studi sperimentali hanno dimostrato che la citicolina inibisce l'attivazione di alcune fosfolipasi (A1, A2, C e D) riducendo la formazione di radicali liberi, impedendo la distruzione dei sistemi di membrana e preservando i sistemi di difesa antiossidanti, come il glutatione.

La citicolina preserva le riserve energetiche neuronali, inibisce l'apoptosi e stimola la sintesi dell'acetilcolina.

Studi sperimentali hanno anche dimostrato che la citicolina esercita un effetto neuroprotettivo profilattico in modelli di ischemia cerebrale focale.

Sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che la citicolina migliora in modo significativo l'esito funzionale dei pazienti con ictus ischemico acuto, che coincide con una crescita più lenta del danno ischemico cerebrale nelle analisi di neuroimaging.

Nei pazienti con lesioni da traumi alla testa, la citicolina accelera la guarigione e riduce la durata e l'intensità della sindrome post-commotiva.

La citicolina migliora il livello di attenzione e coscienza e ha un'influenza positiva sull'amnesia e sui disturbi cognitivi e neurologici associati all'ischemia cerebrale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La citicolina è bene assorbita dopo somministrazione orale, intramuscolare o endovenosa. I livelli plasmatici di colina sono significativamente aumentati attraverso queste vie. L'assorbimento orale è praticamente completo e la biodisponibilità quasi uguale a quella della somministrazione e.v.

Distribuzione

La citicolina è ampiamente distribuita nelle strutture cerebrali, con una rapida incorporazione della frazione colina nei fosfolipidi strutturali e della frazione citidina nei nucleotidi citidinici e negli acidi nucleici.

La citicolina raggiunge il cervello ed è incorporata attivamente nella membrana cellulare, citoplasmatica e mitocondriale, entrando a far parte della frazione dei fosfolipidi strutturali.

Biotrasformazione

Il farmaco è metabolizzato nella parete intestinale e nel fegato a colina e citidina.

Eliminazione

Solo una piccola quantità della dose assunta si ritrova nelle urine e nelle feci (meno del 3%). Il 12% circa della dose assunta è escreto con la CO₂ espirata. Si possono distinguere due fasi nella sua escrezione urinaria: una prima fase di circa 36 ore, durante la quale la velocità di escrezione diminuisce rapidamente e una seconda con una velocità di escrezione che diminuisce molto più lentamente. Questo è valido anche per la CO₂ espirata: il tasso di eliminazione diminuisce rapidamente durante le prime quindici ore circa e quindi diminuisce più lentamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità cronica orale (1,5 g/kg/die per 6 mesi nei cani) e intraperitoneale (1 g/kg/die per 12 settimane nei ratti) non hanno dimostrato anomalie significative correlate alla somministrazione del farmaco. La somministrazione endovenosa di 300-500 mg/kg/die di citicolina per 3 mesi ai cani ha causato solo manifestazioni di tossicità subito dopo l'iniezione, come vomito e diarrea e occasionale ipersalivazione.

La citicolina è stata somministrata a femmine di coniglio albino gravide alla dose di 800 mg/kg durante la fase di organogenesi, ossia dal 7° al 18° giorno di gestazione. Gli animali sono stati sacrificati il giorno 29 ed è stato condotto un esame approfondito dei feti e delle madri. Non sono stati riscontrati segni di tossicità materna o embrio-fetale. Gli effetti sull'organogenesi erano trascurabili: è stato osservato solo un lieve ritardo della formazione delle ossa craniche nel 10% dei feti trattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

TRAUSAN 1000 mg farmaco soluzione orale monodose contiene i seguenti eccipienti:

Saccarina sodica (E954)
Sorbitolo liquido (E420)
Glicerina (E422)
Sodio metil paraidrossibenzoato (E218)
Sodio propil paraidrossibenzoato (E217)
Potassio sorbato (E202)
Aroma di fragola
Rosso Ponceau 4R (E124)
Acido citrico monoidrato (E330)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TRAUSAN 1000 mg farmaco soluzione orale è confezionata in bustine stick monodose termosaldate da 10 mL in PET/PE/alu/RT.

Ogni confezione contiene 10 o 30 bustine stick.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Citicolina soluzione orale può essere assunta direttamente dalla bustina stick o sciolta in mezzo bicchiere d'acqua (120 mL).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIAM Farmaceutici S.p.A.

XII Ottobre, 10 — 16121 Genova — Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046461012 — "1000 MG SOLUZIONE ORALE" 10 BUSTINE IN PET/PE/AL/RT

046461024 — "1000 MG SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE IN PET/PE/AL/RT

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2021

TRAUSAN	
TRAUSAN "1000 mg soluzione orale" 10 bustine	AIC: 046461012
TRAUSAN "1000 mg soluzione orale" 30 bustine	AIC: 046461024
Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile	
Classe di rimborsabilità: C	
Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): TRAUSAN "1000 mg soluzione orale" 10 bustine € 28,50 TRAUSAN "1000 mg soluzione orale" 30 bustine € 72,50	

TRAUSAN

Citicolina 1000 mg farmaco soluzione orale

**DECLINO
COGNITIVO¹**

**DEMENZA
VASCOLARE¹**

**DEMENZA
MISTA¹**

GESTI CHE TORNANO A ESSERE IMPORTANTI²

- ▶ **STIMOLA** la sintesi dei fosfolipidi strutturali della membrana neuronale e dell'acetilcolina³
- ▶ **MIGLIORA** il livello di attenzione e coscienza con un'influenza positiva sull'amnesia e sui **disturbi cognitivi e neurologici³**

Classe C — RR



Trausan 10 bustine
Prezzo al pubblico € 28,50

Trausan 30 bustine
Prezzo al pubblico € 72,50



RCP Trausan



¹ Julio J. Secades, Pietro Gareri. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2022 update. Vol. 75, Suppl. 5, December 2022. ISSN 0210-0010. ² Castagna A, et al. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. Clin Drug Investig 2016 Dec; 36 (12): 1059-1065. ³ Trausan, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Materiale riservato alla classe medica. Vietata la divulgazione, anche parziale, al pubblico. Codice AIFA NL_SIGG2024. Depositato in AIFA in data 30/04/2025.

