

A Comparative Study on the Effect of Citicoline on Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke

Shahir Mazaheri¹, Mahsa Darvish^{2,*}, Jalal Pooroalajal³, Mohammad Fariadras⁴

¹ Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ MSc in Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Mahsa Darvish, Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: mahsadarvish1362@gmail.com

Abstract

Received: 08.01.2018

Accepted: 16.04.2018

How to Cite this Article:

Mazaheri Sh, Darvish M, Pooroalajal J, Fariadras M. A Comparative Study on the Effect of Citicoline on Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Avicenna J Clin Med.* 2018; 25(1): 20-27. DOI: 10.21859/ajcm.25.1.20.

Background and Objective: Evidence is indicative of the positive effect of citicoline administration in stroke patients; however, there are controversies over this issue. Regarding this, the present study was conducted to investigate the efficacy of citicoline in acute stroke patients.

Materials and Methods: This randomized clinical trial was conducted on 160 patients with hemorrhagic and ischemic stroke. The participants were randomly assigned into two groups of intervention and control. The intervention group daily received 1 g citicoline injections for 10 days, in addition to the standard therapy. The baseline severity of the disease was determined by the National Institutes of Health Stroke Scale, and the outcome of the disease was assessed using the Modified Rankin Scale and Barthel Index on the 1st, 10th, and 90th days post-intervention. Statistical analysis was performed using Stata software (version 11.1). P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: According to the results, there was no significant difference between the two groups in terms of gender, mean age, hypertension, diabetes, smoking, hyperlipidemia, and mortality after stroke ($P > 0.05$). Regardless of the type of stroke, the severity of the disease decreased over time in both groups. However, at the end of the study (the 90th day), the intervention group had lower disease severity, compared to the control group ($P < 0.05$). In terms of the ischemic stroke patients, the severity of the disease was significantly lower in the intervention group on the 90th day, compared to that in the control group.

Conclusion: Based on the findings of this study, the use of citincoline in acute stroke patients exerted no significant effect in the disease treatment in the short term. However, the long-term administration of this medication could result in significant impacts on the treatment of the patients, especially those with ischemic stroke, and improvement of their efficacy.

Keywords: Citicoline, Hemorrhagic Stroke, Ischemic Stroke

مقایسه اثربخشی داروی سیتی کولین با دارونما در درمان بیماران مبتلا به سکته مغزی

شهیر مظاهری^۱، مهسا درویش^{۲*}، جلال پورالعجل^۳، محمد فریادرس^۴

^۱ دانشیار، گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ دستیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳ دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۴ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: مهسا درویش، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: mahsadarvish1362@gmail.com

چکیده

سابقه و هدف: برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مصرف سیتی کولین توسط بیماران استروک نتایج سودمندی را به همراه داشته است؛ با این حال هنوز اختلاف نظر در این زمینه وجود دارد. در این ارتباط، هدف از انجام مطالعه حاضر مقایسه اثربخشی سیتی کولین با دارونما در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد می‌باشد.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۱۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۱/۲۷

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی- تصادفی ۱۶۰ بیمار با تشخیص استروک هموراژیک و ایسکمیک حاد به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. گروه مداخله علاوه بر درمان استاندارد، یک گرم سیتی کولین تزریقی روزانه را به مدت ۱۰ روز دریافت کردند. شدت بیماری در زمان شروع با استفاده از روش NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) و پیامد بیماری از طریق روش‌های mRS (Modified Rankin Scale) و BI (Barthel Index) در روزهای اول، دهم و نودم ارزیابی گردیدند. در نهایت، نتایج با استفاده از نرم‌افزار stata تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: هر دو گروه از نظر جنسیت، میانگین سنی، افزایش فشار خون، ابتلا به دیابت، مصرف سیگار، هایپرلیپیدیمی و میزان مرگ و میر پس از سکته اختلاف معناداری نداشتند ($P > 0.05$). صرف نظر از نوع استروک، شدت بیماری با گذشت زمان در هر دو گروه کاهش پیدا کرد؛ اما در پایان مطالعه (در روز نودم) گروه مداخله شدت بیماری کمتری داشت ($P < 0.05$). لازم به ذکر است که در بیماران استروک ایسکمیک در روز نودم شدت بیماری با اختلاف معناداری در گروه مداخله کمتر بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با وجود اینکه مصرف سیتی کولین در کوتاه‌مدت اثرات قابل توجهی در سیر بیماری نداشتند؛ اما در درازمدت اثرات سودمندی در بهبود بیماران و افزایش کارایی آن‌ها به‌ویژه در بیماران استروک ایسکمیک را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: سکته مغزی ایسکمیک، سکته مغزی هموراژیک، سیتی کولین

مقدمه

می‌کشند و یا منجر به مرگ می‌شوند که علت آشکار دیگری جز منشأ عروقی ندارد" [۲]. تنها درمان تأییدشده و مؤثر برای این بیماری تا به امروز، برقراری مجدد جریان خون است که از طریق ترومبولیز در ساعت‌های اول پس از حمله به‌دست می‌آید. استفاده داخل وریدی از فعال‌کننده نوترکیب پلاسمینوژن بافتی در بهبود نتایج پس از سکته مؤثر است [۳، ۴]؛ اما استفاده گسترده از این استراتژی به دلایلی محدود می‌باشد؛ از جمله محدودیت زمان طلایی شروع مصرف (۳/۵-۴ ساعت)، افزایش ریسک خونریزی

در بین بیماری‌های نورولوژیک، سکته مغزی شایع‌ترین علت مرگ و میر می‌باشد. سکته مغزی همچنان به‌عنوان یک مشکل عمده سلامت عمومی پابرجا بوده و در اغلب کشورها در میان چهار علت اصلی مرگ و میر جای دارد و مسئول بخش بزرگی از بار سنگین اختلالات عصبی می‌باشد [۱]. سازمان جهانی بهداشت سکته مغزی را اینگونه تعریف می‌کند: "پیشرفت سریع نشانه‌های بالینی اختلال فوکال (یا منتشر) در عملکرد مغزی همراه با علائمی که به مدت ۲۴ ساعت و یا بیشتر طول

ایسکمیک را نیز دریافت کردند و توسط یک فیزیوتراپیست تحت فیزیوتراپی قرار گرفتند.

شدت بیماری در زمان شروع با استفاده از روش NIHSS و در سیر بیماری، میزان ناتوانی ایجاد شده و پیامد بیماری از طریق روش‌های mRS و BI در زمان شروع و پس از ۱۰ و ۹۰ روز در گروه بیماران سکته مغزی ایسکمیک و هموراژیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

شیوه تصادفی سازی

در این مرحله از روش بلوک‌های تصادفی چهارتایی استفاده شد. بدین منظور برای هر گروه ایسکمیک و هموراژیک به‌طور جداگانه چهار برگه کاغذی تهیه گردید که بر روی دو برگه حرف A (گروه مداخله) و بر روی دو برگه دیگر حرف C (گروه مقایسه) نوشته شد. سپس، برگه‌ها با یکدیگر مخلوط گشته و در کشوی میز قرار گرفتند. با مراجعه هریک از بیماران واجد شرایط، یکی از برگه‌ها به‌صورت تصادفی بیرون کشیده شده و براساس اینکه این برگه A یا C باشد، به ترتیب به یکی از دو گروه مداخله (دریافت‌کننده سیتی کولین) و مقایسه (نرمال سالین) اختصاص می‌یافت. لازم به ذکر است که برگه‌های بیرون کشیده شده تا زمانی که هر چهار برگه بیرون آورده نشده باشند به کشو برگردانده نخواهند شد. پس از بیرون آوردن تصادفی هر چهار برگه، مجدداً همه برگه‌ها به کشو برگردانده شدند و عمل فوق مجدداً برای چهار بیمار بعدی تارسیدن به حجم نمونه مورد نظر ادامه داده یافت.

شیوه کورسازی

تمامی بیماران در هر سه گروه ۲۰ میلی لیتر نرمال سالین دریافت کردند؛ اما تزریق دارو در سرم در بالین بیمار انجام نشد؛ از این رو بیمار از نوع داروی مورد استفاده اطلاعی نداشت. پزشک معالجه‌ی که بیماران را معاینه کرد نیز از نوع داروی مورد استفاده برای آن‌ها اطلاعی نداشت. تحلیل‌گر آماری نیز از کد داروهای مصرفی بی‌خبر بود؛ از این رو این مطالعه به‌صورت سه سو کور اجرا گردید.

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد رایانه شدند و با استفاده از نرم‌افزار stata تجزیه و تحلیل گردیدند. برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های کیفی از درصد و نسبت استفاده شد. برای آزمودن متغیرهای کمی با توجه به حجم بالای نمونه و پیروی از توزیع نرمال تی استیودنت مورد استفاده قرار گرفت. علاوه بر این به‌منظور آزمون متغیرهای کیفی، آزمون کای اسکوئر به کار رفت. سطح معناداری نیز برابر با ۰/۰۵ لحاظ گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۶۰ بیمار با تشخیص استروک حاد به‌طور

مغزی علامت‌دار و معیارهای خروج مربوط به آن؛ بنابراین نیازی ضروری برای مداخلات درمانی که در دوره زمانی طولانی‌تری بر مکانیسم‌های بیوشیمیایی و مولکولی مؤثر بر پیشرفت آسیب ایسکمیک اثر می‌گذارند احساس می‌شود.

سیتی کولین در شکل دارویی نمک سدیم طی آزمایشات بالینی بر روی حیوانات و انسان‌ها شواهدی را برای فعالیت کولینرژیک و حفاظت نورونی نشان داده است. علاوه بر این، سیتی کولین به‌صورت مکمل غذایی در جهت بهبود ساختمان و عملکرد غشای نورون مفید بوده و در تعمیر و بازسازی غشا کمک‌کننده می‌باشد؛ بنابراین نقش مکمل را برای سیتی کولینی که طی فعالیت آنزیماتیک داخل بدن سنتز می‌شود، ایفا نموده و مانع از شکستن فسفولیپیدهای غشایی به‌ویژه در نورون‌ها می‌شود. علاوه بر این، یک مولکول آلی پیچیده می‌باشد که به‌صورت یک میانجی در بیوسنتز فسفولیپیدهای غشای سلولی عمل می‌کند [۵،۶].

در چند مطالعه کارآزمایی بالینی انجام شده که در آن‌ها از سیتی کولین برای درمان بیماران سکته مغزی استفاده گردیده است، گزارش شده است که این دارو می‌تواند موجب ارتقای عملکرد نورولوژیک و گلوبال طی ۹۰ روز و تسریع بهبود عملکرد حرکتی و شناختی طی ۱۴ روز گردد [۷-۹]. علاوه بر این، در برخی از مطالعات عنوان شده است که استفاده از سیتی کولین جهت کاهش حجم اینفارکت در مدل‌های حیوانی ایسکمیک یا هیپوکسی مفید می‌باشد [۱۱، ۱۰، ۵]. یافته‌های آزمایشات توکسیکولوژی مطالعات مختلف نیز حاکی از آن هستند که سیتی کولین یک داروی ایمن می‌باشد که عوارض جانبی خطرناکی ندارد و بیماران می‌توانند به خوبی آن را تحمل کنند. با توجه به مطالب بیان شده، هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی داروی سیتی کولین با دارونما در درمان بیماران سکته مغزی حاد ایسکمیک و هموراژیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی با کد IRCT201601289014N90 می‌باشد که طی سال ۹۶-۱۳۹۵ در بیمارستان سینای همدان در ارتباط با بیمارانی که برای آن‌ها تشخیص سکته مغزی حاد مسجل شده و کمتر از ۱۲ ساعت از شروع علائم آن گذشته بود، انجام شد. تمامی اتفاقات و عوارض ایجاد شده در طول مطالعه بر حسب سیستم درگیر، شدت و مدت ثبت گردیدند. بیماران به‌صورت کاملاً تصادفی در یکی از دو گروه شاهد و درمان (ایسکمیک یا هموراژیک) قرار گرفتند. در یکی از گروه‌های درمان یک گرم سیتی کولین (چهار آمپول) محلول در سرم نرمال سالین (در مجموع ۲۰ میلی لیتر) و در گروه شاهد ۲۰ میلی لیتر نرمال سالین به‌صورت روزانه تزریق گردید. این روال تزریق تا ۱۰ روز برای هر گروه انجام شد. بیماران هر گروه در کنار درمان‌های ذکر شده، درمان‌های پایه‌ای سکته مغزی

می‌شد. در پایان مطالعه (روز نودم) گروه مداخله شدت بیماری کمتری داشت که با فاصله کمی از نظر آماری معنادار نبود (جدول ۲).

براساس نتایج این مطالعه هرچند شدت بیماری در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود؛ اما این اختلاف در طول مطالعه در مورد بیماران با تشخیص استروک هموراژیک قابل توجه نبود و به لحاظ آماری در تمام زمان‌های ارزیابی شده برای بیماران معنادار به‌دست نیامد (جدول ۳).

در بیماران با استروک ایسکمیک، شدت بیماری در گروه مداخله در طول مطالعه کمتر از گروه کنترل بود؛ اما این اختلاف (بهبودن) در روزهای نخست و روز دهم همانند روز نودم مشاهده نگردید و در روز نودم شدت بیماری با اختلاف معناداری در گروه مداخله کمتر بود (جدول ۴). شایان ذکر است که بی‌خوابی به‌عنوان شایع‌ترین عارضه جانبی مصرف سیتی‌کولین در بیماران گروه مداخله گزارش شد؛ به‌طوری که تقریباً نزدیک به یک‌پنجم از بیماران از این عارضه شکایت داشتند (شکل ۱).

تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. ۵۰ درصد از افراد هر دو گروه مطالعه استروک ایسکمیک و ۵۰ درصد باقی‌مانده در هر دو گروه استروک هموراژیک داشتند. میانگین سنی گروه مداخله $70/57 \pm 11/36$ سال و میانگین سنی گروه کنترل $71/15 \pm 12/18$ سال بود. بر مبنای نتایج مشاهده شد که ۴۷ نفر از افراد گروه مداخله و ۴۰ نفر از افراد گروه کنترل مرد بودند، ۷۴ نفر از افراد گروه مداخله و ۶۹ نفر از افراد گروه کنترل افزایش فشار خون داشتند، ۲۱ نفر از افراد گروه مداخله و ۲۲ نفر از افراد گروه کنترل مبتلا به دیابت بودند، ۱۵ نفر از افراد گروه مداخله و ۱۱ نفر از افراد گروه کنترل سیگاری بودند، ۴۳ نفر از افراد گروه مداخله و ۳۲ نفر از افراد گروه کنترل هایپرلیپیدیمی داشتند و ۱۶ نفر (۲۰ درصد) از هر دو گروه قبل از پایان مطالعه (۹۰ روز) فوت نمودند (جدول ۱).

علاوه‌براین صرف‌نظر از نوع استروک، افرادی که در گروه مداخله قرار داشتند نسبت به گروه کنترل در طول مطالعه وضعیت بهتری از نظر شدت بیماری پیدا کردند. شایان ذکر است که شدت بیماری با گذشت زمان در هر دو گروه کم

جدول ۱: مشخصات هر دو گروه شرکت‌کننده در مطالعه

سطح معناداری	گروه کنترل n=۸۰	گروه مداخله n=۸۰		
۱/۰۰۰	۴۰ (۵۰)	۴۰ (۵۰)	ایسکمیک	استروک
	۴۰ (۵۰)	۴۰ (۵۰)	هموراژیک	
۰/۲۶۷	۴۰ (۵۰/۰)	۴۷ (۵۸/۷)	مرد	جنسیت
	۴۰ (۵۰/۰)	۳۳ (۴۱/۳)	زن	
۲/۰۰۰	۶۹ (۸۶/۲)	۷۴ (۹۲/۵)	بله	فشار خون
	۱۱ (۱۳/۳)	۶ (۷/۵)	خیر	
۰/۸۵۸	۲۲ (۲۷/۵)	۲۱ (۲۶/۳)	بله	دیابت
	۵۸ (۷۲/۵)	۵۹ (۷۳/۷)	خیر	
۰/۳۹۱	۱۱ (۱۳/۷)	۱۵ (۱۸/۷)	بله	سیگار
	۶۹ (۸۶/۳)	۶۵ (۸۱/۳)	خیر	
۰/۰۸۱	۳۲ (۴۰/۰)	۴۳ (۵۳/۷)	بله	هایپرلیپیدیمی
	۴۸ (۶۰/۰)	۳۷ (۴۶/۳)	خیر	
۱/۰۰۰	۱۶ (۲۰/۰)	۱۶ (۲۰/۰)	بله	مرگ
	۶۴ (۸۰/۰)	۶۴ (۸۰/۰)	خیر	
۰/۷۸۵	۷۱/۱۵ (۱۲/۱۸)	۷۰/۵۷ (۱۱/۳۶)	سن (سال) میانگین (انحراف معیار)	

جدول ۲: مقایسه شدت بیماری در دو گروه مورد مطالعه در زمان شروع، روز دهم و ۹۰ روز پس از بروز سکت

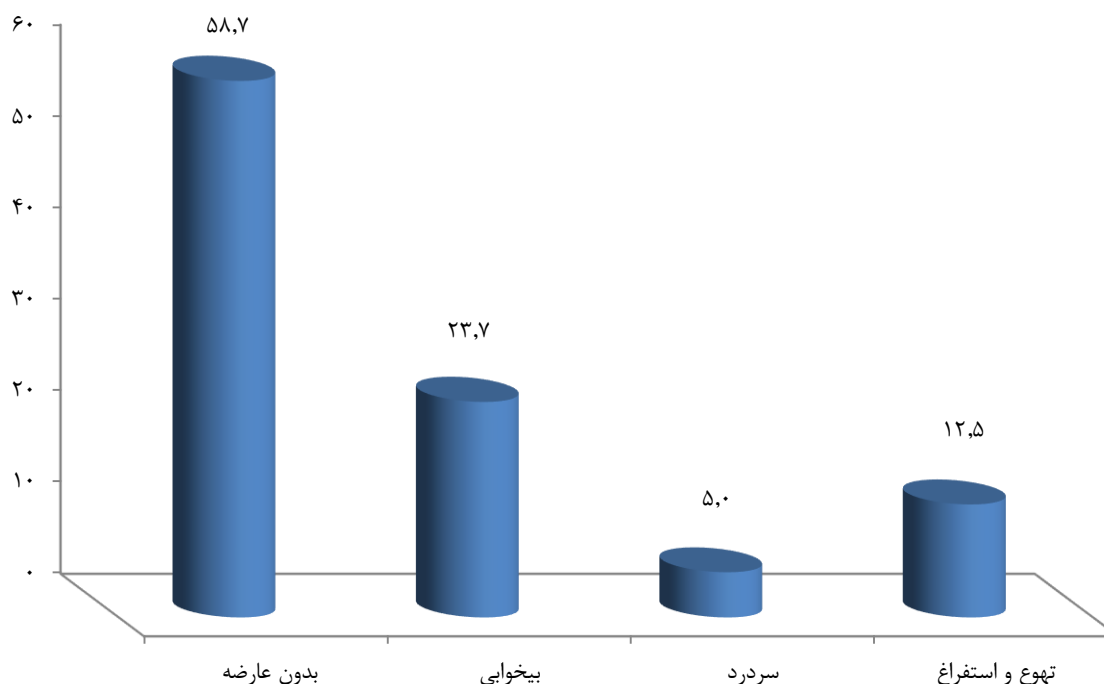
سطح معناداری	گروه کنترل n=۸۰	گروه مداخله n=۸۰	
۰/۸۳۲	۹/۱۵ (۵/۵۳)	۹/۳۲ (۴/۹۱)	NIHSS میانگین (انحراف معیار)
۰/۵۲۲	۳/۴۷ (۰/۸۹)	۳/۵۷ (۱/۰۶)	Mrs1 میانگین (انحراف معیار)
۰/۹۱۶	۴۱/۹۱ (۲۳/۴۶)	۴۲/۲۷ (۲۰/۲۱)	BARTHEL1 میانگین (انحراف معیار)
۰/۴۹۹	۳/۴۶ (۱/۱۲)	۳/۳۳ (۱/۲۱)	Mrs10 میانگین (انحراف معیار)
۰/۵۸۱	۴۴/۱۰ (۲۶/۸۸)	۴۶/۴۳ (۲۶/۶۵)	BARTHEL10 میانگین (انحراف معیار)
۰/۰۶۳	۲/۱۵ (۱/۴۷)	۱/۶۸ (۱/۳۵)	Mrs90 میانگین (انحراف معیار) n=۶۴
۰/۰۵۶	۷۳/۳۵	۸۲/۵۷ (۲۳/۱۷)	BARTHEL90 میانگین (انحراف معیار) n=۶۴

جدول ۳: مقایسه شدت بیماری در دو گروه مورد مطالعه در زمان شروع، روز دهم و ۹۰ روز پس از بروز سکته هموراژیک

سطح معناداری	گروه کنترل n=۴۰	گروه مداخله n=۴۰	
۰/۸۹۵	۹/۴۲ (۵/۷۸)	۹/۵۷ (۴/۲۷)	NIHSS میانگین (انحراف معیار)
۰/۳۳۶	۳/۶۲ (۰/۹۲)	۳/۸۵ (۱/۱۴)	Mrs1 میانگین (انحراف معیار)
۰/۸۹۹	۴۲/۵۷ (۲۵/۸۴)	۴۱/۹۲ (۱۹/۱۴)	BARTHEL1 میانگین (انحراف معیار)
۰/۵۶۷	۳/۶۵ (۱/۰۲)	۳/۷۷ (۰/۹۱)	Mrs10 میانگین (انحراف معیار)
۰/۸۲۶	۴۲/۲۵ (۲۷/۸۷)	۴۱/۰۰ (۲۲/۷۳)	BARTHEL10 میانگین (انحراف معیار)
۰/۴۹۱	۲/۳۹ (۱/۵۹)	۲/۱۴ (۱/۴۱)	Mrs90 میانگین (انحراف معیار) n=۶۴
۰/۲۸۶	۶۸/۷۸ (۳۳/۶۸)	۷۶/۵۷ (۲۵/۷۴)	BARTHEL90 میانگین (انحراف معیار) n=۶۴

جدول ۴: مقایسه شدت بیماری در دو گروه مورد مطالعه در زمان شروع، روز دهم و ۹۰ روز پس از بروز سکته ایسکمیک

سطح معناداری	گروه کنترل n=۴۰	گروه مداخله n=۴۰	
۰/۸۶۹	۸/۸۷ (۵/۳۳)	۹/۰۷ (۵/۵۳)	NIHSS میانگین (انحراف معیار)
۰/۸۹۹	۳/۳۲ (۰/۸۵)	۳/۳۰ (۰/۹۱)	Mrs1 میانگین (انحراف معیار)
۰/۷۷۳	۴۱/۲۵ (۲۱/۲۰)	۴۲/۶۲ (۲۱/۴۵)	BARTHEL1 میانگین (انحراف معیار)
۰/۱۸۶	۳/۲۷ (۱/۱۹)	۲/۹۰ (۱/۳۱)	Mrs10 میانگین (انحراف معیار)
۰/۳۴۲	۴۵/۹۵ (۲۶/۰۸)	۵۱/۸۷ (۲۹/۳۴)	BARTHEL10 میانگین (انحراف معیار)
۰/۰۱۵	۱/۹۰ (۱/۳۰)	۱/۱۳ (۱/۰۵)	Mrs90 میانگین (انحراف معیار) n=۶۴
۰/۰۵۲	۷۸/۲۲ (۲۶/۶۰)	۸۹/۸۲ (۱۷/۴۴)	BARTHEL90 میانگین (انحراف معیار) n=۶۴



شکل ۱: درصد بروز عوارض سیتی کولین در بیماران گروه مداخله

بحث

از دست ندادن زمان بیشتر به ویژه بیش از سه ساعت در این بیماران و کنترل فشار خون در بیماران با تشخیص سکته هموراژیک بسیار ارزشمند می باشد [۱۵]. اگرچه در اکثر مراکز درمانی استفاده از rtPA (Recombinant Tissue Plasminogen Activator) و فاکتور هفت نو ترکیب مرسوم است؛ اما به خاطر علل تأخیری

با وجود پیشرفت های اخیر که در درمان استروک حاصل شده است، این بیماری همچنان از علل اصلی مورییدیتی و مورتالیتی در بزرگسالان می باشد [۱۴-۱۲]. استروک در بزرگسالان با عوارضی همراه است که می تواند تا پایان عمر آن ها را گرفتار کند [۱]. درمان سریع و به موقع پس از بروز سکته و

موجب افزایش هزینه‌های درمانی و عوارض احتمالی مصرف این دارو در بیماران می‌شود؛ بنابراین برای توجیح مصرف این دارو لازم است مطالعات بیشتری صورت گیرد [۲۱].

از سوی دیگر، در مطالعه کارآزمایی بالینی که توسط اشرافیان و همکاران صورت گرفت، نشان داده شد که مصرف چهار هفته سیتی‌کولین به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز در بیماران با استروک حاد در هفته چهارم به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه شاهد موجب بهبود بیشتر آن‌ها شده بود که این امر با نتایج مطالعه حاضر تعارضی ندارد [۲۲]. در مطالعه چو و همکاران در سال ۲۰۰۹ نیز نشان داده شد که مصرف سیتی‌کولین خوراکی (۵۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز) پس از شش هفته بهبودی را در بیماران استروک ایسکمیک به همراه دارد. در این زمینه بیمارانی که به مدت یک سال سیتی‌کولین را مصرف نموده بودند، بهبودی بهتری را نشان دادند. باید خاطرنشان ساخت که با افزایش دوز دارو، عملکرد بیماران نیز افزایش پیدا می‌کرد [۲۳]. در مطالعه ایرامنش و همکاران نیز نشان داده شد که مصرف سیتی‌کولین در بیماران استروک هموراژیک باعث افزایش قدرت عضلانی در گروه سیتی‌کولین می‌شود و شاید بتوان از این دارو در درمان استروک هموراژیک استفاده کرد که این یافته با نتایج مطالعه حاضر همسو نمی‌باشد [۲۴]. در یک مطالعه دیگر که توسط داوولاس و همکاران در سال ۲۰۱۲ صورت گرفت، گزارش گردید که مصرف سیتی‌کولین به مقدار ۱۰۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت برای سه روز اول و سپس به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت برای شش هفته، نتایج سودمندی را در بیماران با استروک ایسکمیک با شدت متوسط تا شدید به همراه ندارد [۲۵]. در کارآزمایی بالینی آلوارز سابین و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز گروه سیتی‌کولین در مقایسه با گروه کنترل عملکرد بهتری داشتند؛ به‌طوری که پس از یک سال در گروه سیتی‌کولین ۵۷ درصد بیماران mrs کمتر و مساوی ۲ داشتند؛ درحالی که در گروه کنترل ۴۷ درصد بود که mrs کمتر و مساوی ۲ نشان از بهبودی بیماران استهرچند که این تفاوت معنادار نبود ($P=0/186$). این یافته با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد [۲۶].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تقریباً ۶۰ درصد از بیماران از عارضه جانبی خاصی به دنبال مصرف سیتی‌کولین شکایتی نداشتند. در این راستا شایع‌ترین عارضه مشاهده‌شده در بیماران، بی‌خوابی و تهوع و استفراغ گزارش شد که با توجه به میانگین سنی بالای بیماران در این مطالعه نمی‌توان اظهار نظر دقیقی در ارتباط با بی‌خوابی کرد. بیشتر مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهند که مصرف سیتی‌کولین در بیماران با عارضه جانبی بااهمیتی همراه نبوده و بیماران می‌توانند بدون عوارض قابل توجهی آن را تحمل کنند [۲۵، ۲۷]. از دلایل احتمالی عوارض مشاهده‌شده در این بیماران، مصرف تزریقی سیتی‌کولین بود (در مصرف خوراکی ممکن است عوارض کمتری مشاهده شود).

خارج بیمارستانی، این بیماران از این درمان‌ها استفاده فراوانی نمی‌برند [۱۶]. از سوی دیگر، متأسفانه بسیاری از بیماران نمی‌توانند از روش‌هایی که منجر به بازگشت خون‌رسانی به مغز می‌شوند استفاده کنند؛ بنابراین درمان‌های جایگزین دیگری که بتوانند عوارض سکتی را در این بیماران کاهش دهند و منجر به بهبود سریع‌تر آن‌ها گردند اهمیت دارند [۱۵]. یکی از درمان‌هایی که در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از سیتی‌کولین در فاز حاد در بیماران استروک می‌باشد. با این حال، هنوز در مورد استفاده و کارایی آن پرسش‌های فراوانی وجود دارد [۱۷، ۱۸]. سیتی‌کولین یک واسطه مهم در سنتز فسفاتیدیل کولین است. فسفاتیدیل کولین از اجزای مهم غشای سلولی می‌باشد که اخیراً کارایی درمانی آن در بیماران استروک حاد به‌ویژه نوع ایسکمیک آن مورد توجه قرار گرفته است [۱۶، ۱۹].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهایی که ممکن است بر پیش‌آگهی بیماران تأثیرگذار باشند، اختلاف آماری با یکدیگر نداشتند. علاوه‌براین، اختلاف آماری معناداری در هر دو گروه از نظر جنسیت، میانگین سنی، بیماری‌های زمینه‌ای (فشار خون و دیابت) و ریسک‌فاکتورهای چون سیگار و هایپرلیپدیمی مشاهده نشد. شدت بیماری نیز در هر دو گروه مورد مطالعه در شروع آن با استفاده از مقیاس NIHSS حاکی از آن بود که اختلاف معناداری بین آن‌ها وجود ندارد؛ به‌گونه‌ای که میانگین و انحراف معیار شدت بیماری در گروه مداخله معادل $9/32 \pm 4/91$ و در گروه کنترل برابر با $9/15 \pm 5/53$ به‌دست آمد.

از سوی دیگر، یافته‌های مطالعه حاضر به اختصار نشان داد که مصرف سیتی‌کولین به مدت دو هفته به‌صورت تزریقی به مقدار یک گرم در روز در بیماران با تشخیص استروک ایسکمیک موجب بهبود عملکرد در درازمدت (سه ماه) نسبت به بیمارانی که از دارونما استفاده می‌کردند و یا بیمارانی که استروک هموراژیک داشتند شده بود.

باید عنوان نمود که هنوز در ارتباط با مصرف سیتی‌کولین در بیماران استروک حاد اختلاف نظر وجود دارد و نتایج مطالعات انجام‌شده همسو نمی‌باشند. بیشتر مطالعات صورت‌گرفته در این زمینه در ارتباط با بیماران با استروک ایسکمیک انجام شده‌اند و به نظر می‌رسد که بیماران با تشخیص این نوع استروک ممکن است بهره بیشتری از مصرف سیتی‌کولین در مقایسه با بیماران استروک هموراژیک ببرند. در مطالعه‌ای که توسط گوش و همکاران در سال ۲۰۱۵ صورت گرفت [۲۰]، نشان داده شد که مصرف سیتی‌کولین در بیماران با استروک هموراژیک و ایسکمیک با بهبود عملکرد همراه است. در مطالعه حاضر نیز بهبود پیامد در بیماران استروک ایسکمیک مشاهده شد. لازم به ذکر است که چنانچه مصرف سیتی‌کولین در بیماران با تشخیص استروک با نتایج سودمندی همراه نباشد

بیماری نداشته است؛ اما در درازمدت اثرات سودمندی در بهبود بیماران و افزایش کارایی آن‌ها به‌ویژه در بیماران استروک ایسکمیک دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دستیاری نورولوژی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از حمایت‌های مادی و معنوی این دانشگاه و بیمارانی که آن‌ها را در جهت انجام این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی نمایند.

شایان ذکر می‌باشد که این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان نداشته است.

با وجود اینکه مطالعات کافی کشوری در ارتباط با مصرف سیتی‌کولین در بیماران استروک صورت نگرفته است؛ اما براساس دانش مجری طرح، اثرات مشخص بهبودی در بالین بیماران مشاهده شده است که این امر می‌تواند تأییدکننده این نظریه در بیماران استروک ایسکمیک باشد. از جمله نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به کارآزمایی بالینی بودن و سه سوپه کور بودن آن اشاره کرد که احتمال دارد این موارد سوگرایی‌هایی که ممکن است نتایج مطالعه را مخدوش کنند را کاهش دهند.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج این مطالعه می‌توان گفت با وجود اینکه مصرف سیتی‌کولین در کوتاه‌مدت اثرات قابل توجهی در سیر

REFERENCES

- Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg.* 2011;**76**(6):S85-90. PMID: 22182277 DOI: 10.1016/j.wneu.2011.07.023
- Greenberg D, Aminof M, Simon R. Clinical neurology. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
- Abou-Chebl A. Intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Neurotherapeutics.* 2011;**8**(3):400-13.
- Hajjar K, Kerr DM, Lees KR. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Surg.* 2011;**54**(3):901-7. PMID: 21717263 DOI: 10.1007/s13311-011-0059-8
- Schabitz WR, Li F, Irie K, Sandage BW Jr, Locke KW, Fisher M. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia. *Stroke.* 1999;**30**(2):427-31. PMID: 9933283
- Southerland WM. Foundation of medicine biochemistry. New York: Churchill Livingstone; 1990.
- Boudouresques AB, Michel B. Therapeutic conduct in light of a cerebral vascular accident and the use of CDP-choline. International symposium: brain suffering and precursors of phospholipids, Paris; 1980.
- Corso EA, Arena M, Ventimiglia A, Bizzarro G, Campo G, Rodolico F. CDP choline in cerebral vasculopathy: clinical evaluation and instrumental semeiology. *Clin Ter.* 1982;**102**(4):379-86. PMID: 6754218
- Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke.* 1988;**19**(2):211-6. PMID: 3278412
- Andersen M, Overgaard K, Meden P, Boysen G, Choi SC. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke.* 1999;**30**(7):1464-71. PMID: 10390324
- Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J Neurosci Res.* 1999;**58**(5):697-705. PMID: 10561698
- de Campos LM, Martins BM, Cabral NL, Franco SC, Pontes-Neto OM, Mazin SC, et al. How many patients become functionally dependent after a stroke? A 3-year population-based study in Joinville, Brazil. *PLoS One.* 2017;**12**(1):e0170204. PMID: 28107401 DOI: 10.1371/journal.pone.0170204
- Moderator Lundbye J, Lyden PD, Polderman KH, Schwab S. Clinical studies targeting stroke and ischemic insults. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;**7**(1):12-5. DOI: 10.1089/ther.2016.29022.jjl
- Skalny AV, Klimenko LL, Turna AA, Budanova MN, Baskakov IS, Savostina MS, et al. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;**43**:142-7. PMID: 28108058 DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.018
- Warburton E, Alawneh JA, Clatworthy PL, Morris RS. Stroke management. *BMJ Clin Evid.* 2011;**2011**:0201. PMID: 21658301
- Overgaard K, Meden P. Citicoline--the first effective neuroprotectant to be combined with thrombolysis in acute ischemic stroke? *J Neurol Sci.* 2006;**247**(2):119-20. PMID: 16765988 DOI: 10.1016/j.jns.2006.05.042
- Sergeev DV, Domashenko MA, Piradov MA. Pharmacological neuroprotection in stroke in clinical practice: new perspectives. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;**117**(4):86-91. PMID: 28617387
- Mashin VV, Belova LA, Dudikov EM, Bergelson TM, Lankov VA, Zakuraeva KA. The efficacy of recogan in the early stage of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;**117**(10):44-8. PMID: 29171488 DOI: 10.17116/jnevro201711710144-48
- Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008;**5**(4):167-77. PMID: 19122569
- Ghosh S, Das SK, Nath T, Ghosh KC, Bhattacharyya R, Mondal GP. The effect of citicoline on stroke: A comparative study from the Eastern part of India. *Neurol India.* 2015;**63**(5):697-701. PMID: 26448227 DOI: 10.4103/0028-3886.166538
- Casado A, Secades JJ, Ibarz R, Herdman M, Brosa M. Cost-effectiveness of citicoline versus conventional treatment in acute ischemic stroke. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2008;**8**(2):151-7. PMID: 20528404 DOI: 10.1586/14737167.8.2.151
- Ashrefian H, Tgha M, Vosoghi R, Nikkha K. The effects of citicoline in stroke patients. *Mashhad Univ Med Sci.* 2002;**45**(77):59-64. [Persian]
- Cho HJ, Kim YJ. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;**31**(3):171-6. PMID: 19536360 DOI: 10.1358/mf.2009.31.3.1364241
- Iranmanesh F, Vakilian A. Efficiency of citicoline in increasing muscular strength of patients with nontraumatic cerebral hemorrhage: a double-blind randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;**17**(3):153-5. PMID: 18436157 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.006
- Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Diez-Tejedor E, Ferro J, Martinez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;**380**(9839):349-57. PMID: 22691567 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7
- Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment.

- Cerebrovasc Dis.* 2013;**35**(2):146-54. [PMID: 23406981](#) [DOI: 10.1159/000346602](#)
27. Shamalov NA, Stakhovskaia LV, Shetova IM, Efremova NM, Anisimov KV. Efficacy and safety of the combined

therapy with citicholine and actovegin in the acute period of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010;**110**(9 Pt 2):13-7. [PMID: 21462435](#)