



ยาซิติโคลีนในการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง

ธีรภัทร จินตณธรรม¹, วีระพงษ์ ประสงค์จีน^{2,5}, วีชรโชติ

เบญจวัฒน์นานนท์³, สมศักดิ์ เทียมเก่า⁴, ธีระ ฤทธิรอด^{1*,5}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²คณะวิทยาศาสตร์และศิลปศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน

³แพทย์ฝึกหัด โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา มหาวิทยาลัยบูรพา

⁴สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁵คณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา

Citicoline for the Treatment of Stroke

Teerapat Jintanatham¹, Weerapong Prasongchean^{2,5},

Watcharachot Benchawattananon³, Somsak Tiamkao⁴, Theera Rittirod^{1*,5}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

²Faculty of Science and Arts, Rajamangala University of Technology Isan

³Medical Internships, Burapha University Hospital, Burapha University

⁴Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁵Faculty of Pharmacy, Nakhon Ratchasima College

Received: 16 January 2025/ Review: 27 January 2025/ Revised: 29 March 2025/

Accepted: 2 April 2025

บทคัดย่อ

บทความนี้กล่าวถึงโรคหลอดเลือดสมองและยาซิติโคลีนเป็นหลัก โดยจะกล่าวถึงประเภท อุบัติการณ์เกิดโรคหลอดเลือดสมอง และผลกระทบ พอสังเขป และจะกล่าวถึงขนาดของยา เภสัชจลนศาสตร์ กลไกการออกฤทธิ์ ผลการศึกษาทางคลินิก ปฏิกริยาระหว่างยา และความปลอดภัยของยาซิติโคลีน โดยจากการศึกษาพบว่า ยาซิติโคลีนจะใช้ขนาดในการรักษาอยู่ที่ 1,000-2,000 มก./วัน ขึ้นกับรูปแบบการบริหารยา และความรุนแรงของโรค โดยยาซิติโคลีนเป็นยาที่ละลายน้ำได้และดูดซึมได้ดี เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกสลายได้เป็นโคลีนและไซทิดีน ซึ่งทั้งซิติโคลีนและสารเมตาบอไลต์ของมัน จะสามารถกระจายเข้าสู่สมองได้ กลไกหลักของซิติโคลีนคือ การเข้าสู่สมองเพื่อไปทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นให้กับอะซิติลโคลีนและฟอสฟาติลโคลีนเพื่อการซ่อมแซมระบบประสาท และยังลดการสังเคราะห์กรดไขมันที่อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย ยาซิติโคลีนเป็นยาที่มีความเป็นพิษต่ำ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหรือก่อให้เกิดการเสียชีวิตได้

คำสำคัญ: ซิติโคลีน, โรคหลอดเลือดสมอง, การซ่อมแซมระบบประสาท, การสังเคราะห์กรดไขมัน

*Corresponding author: Theera Rittirod, E-mail: theerarit@gmail.com

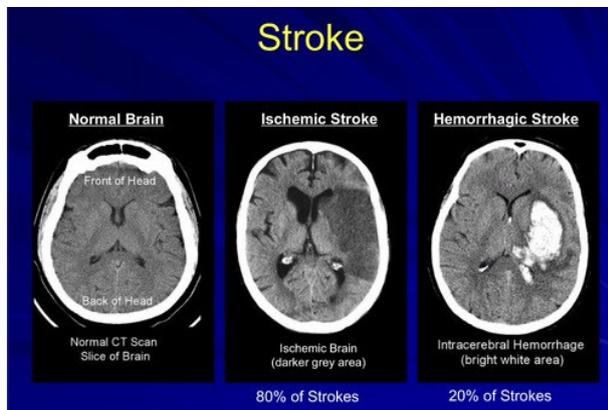
Abstract

This article focuses on cerebrovascular disease and citicoline. It provides a brief overview of classification, incidence of cerebrovascular disease and impact. Additionally, it covers the dosage, pharmacokinetics, mechanism of action, clinical study results, drug interactions, and safety of citicoline. Studies have shown that the therapeutic dose of citicoline ranges from 1,000 to 2,000 mg per day, depending on the form of administration and the severity of the disease. Citicoline is water-soluble and is well-absorbed. Upon entering the body, it is metabolized into choline and cytidine, both of which, along with citicoline and its metabolites, can cross the blood-brain barrier. The primary mechanism of citicoline involves its entry into the brain, where it serves as a precursor for acetylcholine and phosphatidylcholine, thereby aiding in neural repair. Furthermore, citicoline reduces the synthesis of fatty acids that may contribute to cerebrovascular disease. Citicoline exhibits low toxicity, with no severe adverse effects or fatal outcomes reported.

Keywords: citicoline, stroke, neural repair, the synthesis of fatty acids

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง แบ่งได้ออกเป็น 2 ประเภท คือ 1) โรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) พบร้อยละ 80 ของผู้ป่วย ischemic stroke ประกอบด้วย โรคหลอดเลือดสมองตีบ (cerebral thrombosis) และโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือด ไขมัน หรือ จากอนุภาคต่าง ๆ ในหลอดเลือด (embolic stroke) และ 2) โรคหลอดเลือดสมองแตก (hemorrhagic stroke) โดยเกิดการแตกของหลอดเลือด จากโรคความดันโลหิตสูงที่สูงขึ้นมากกว่าปกติ ทั้งสองกรณีข้างต้นทำให้สมองเกิดความเสียหายอย่างถาวร ทำให้เกิดความพิการระยะยาว หรือแม้กระทั่งเสียชีวิตได้นอกจากนี้ยังมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) หรือ TIA โดยบางครั้งอาจเรียกว่า mini-stroke ซึ่งจะต่างจาก 2 ประเภท ที่กล่าวมาข้างต้นเนื่องจากกระแสเลือดถูกขวางกั้นหรือเกิดการอุดตันเพียงเวลาสั้น ๆ¹ โดยลักษณะของรอยโรคเป็นดังรูปที่ 1 ซึ่งเป็นภาพเปรียบเทียบรอยโรคของโรคหลอดเลือดสมองจากการตรวจโดย computerized tomography scan (CT scan)



รูปที่ 1 ภาพเปรียบเทียบรอยโรคของหลอดเลือดสมองจากการตรวจ CT scan²

อุบัติการณ์และผลกระทบจากการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง

ในปี ค.ศ. 2021 ประชากร 1 ใน 3 ของสหรัฐอเมริกา เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากโรคหลอดเลือดสมอง และในทุก ๆ ปี มีประชากรมากกว่า 795,000 ราย เป็นโรคหลอดเลือดสมอง โดยประมาณ 610,000 ราย ไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน ซึ่งในระหว่างปี ค.ศ. 2018-2019 สหรัฐอเมริกาเสียค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดสมองมูลค่าเกือบ 56.5 พันล้านเหรียญ³ มีการคาดการณ์ว่า ในปี ค.ศ. 2024 จะมีประชากรมากกว่า 12 ล้านคนทั่วโลก เป็นโรคหลอดเลือดสมองเป็นครั้งแรก และส่งผลให้มีผู้เสียชีวิตถึง

6.5 ล้านคน และมีประชากรมากกว่า 100 ล้านคนทั่วโลกได้รับผลกระทบจากโรคหลอดเลือดสมอง โดยอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองนั้นจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตามอายุของประชากร อย่างไรก็ตาม มากกว่าร้อยละ 60 ของโรคหลอดเลือดสมองเกิดขึ้นกับคนที่มีอายุต่ำกว่า 70 ปี และร้อยละ 16 เกิดขึ้นกับคนที่มีอายุต่ำกว่า 50 ปี⁴

จากการศึกษาของ Tiangkao ซึ่งเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลโรคหลอดเลือดสมองจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ค.ศ. 2017-2022 พบว่า อุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทยมีแนวโน้มสูงขึ้น โดยอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ 330.72 ต่อแสนประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป โรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดอยู่ที่ 222.19 ต่อแสนประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป โรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกอยู่ที่ 88.38 ต่อแสนประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป อัตราการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดอยู่ที่ร้อยละ 7.36 อัตราการเสียชีวิตผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ ร้อยละ 10.92 อัตราการเสียชีวิตผู้ป่วย intracerebral hemorrhage อยู่ที่ร้อยละ 27.58 อัตราการเสียชีวิตผู้ป่วย cerebral infarction อยู่ที่ร้อยละ 5.19 และอัตราการเสียชีวิตผู้ป่วย acute cerebral infarction ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดอยู่ที่ร้อยละ 7.79 ในปี ค.ศ. 2022⁵ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ค่าใช้จ่ายการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง มีต้นทุนทางตรงกรณีเป็นผู้ป่วยใน 1,489.78 บาท/วันที่นอน ส่วนผู้ป่วยนอกนั้นเท่ากับ 1,010.22 บาท/ครั้ง ค่าเสียโอกาสเนื่องจากการขาดงานและความพิการ 101,681.20 บาท และสูญเสียเนื่องจากการเสียชีวิต 15,766.66 บาท รวมต้นทุนเฉลี่ยจากการเจ็บป่วยจากโรคหลอดเลือดสมอง 162,664.97 บาทต่อปี⁶ จากผลกระทบข้างต้นทำให้ผู้เขียนตระหนักถึงความสำคัญในการรักษาและฟื้นฟูผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเพื่อให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ผลกระทบของโรคหลอดเลือดสมองนั้นจะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ขึ้นอยู่กับความรุนแรง จำนวน และตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพ โดยสมองแต่ละส่วนจะรับผิดชอบการทำงานและมีความสามารถที่ต่างกันไป เมื่อสมองส่วนที่ควบคุมเกิดความเสียหาย อวัยวะหรือการทำงานที่เกี่ยวข้องกับสมองส่วนนั้นก็จะสูญเสียความสามารถในการทำงานปกติไป โดยการเกิดความเสียหายที่กล่าวนั้น อาจส่งผลให้เกิดความพิการและถึงขั้นเสียชีวิตได้⁷

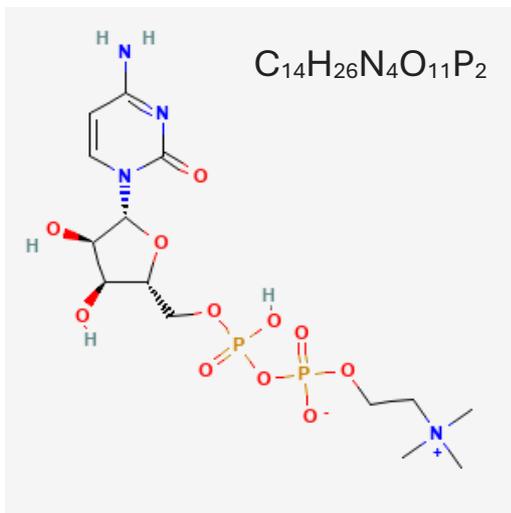
สำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน หากมีอาการที่บ่งชี้ว่ามีโอกาสเป็นโรคหลอดเลือดสมอง เช่น ปากเบี้ยว แขนขาไม่มีแรง และมีปัญหาทางการพูด เป็นต้น ให้นำส่งโรงพยาบาลทันทีภายใน 4.5 ชั่วโมง เพื่อให้เนื้อสมองตาย

น้อยที่สุด และทำการตรวจร่างกายและวินิจฉัยต่อไป หากพบว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน จะมีการรักษาโดยการให้ยาสลายลิ่มเลือด (tissue plasminogen activators: tPAs) โดยอาจมีการใช้สายสวนเพื่อเปิดหลอดเลือด (endovascular thrombectomy) ร่วมด้วย แต่หากพบว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองแตก แพทย์จะพิจารณาการผ่าตัดเป็นรายบุคคลต่อไป ซึ่งหลังจากได้รับการรักษาจากทางโรงพยาบาลแล้ว พบว่าประมาณกว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยยังมีการบกพร่องหรือพิการ (disability) ไปตลอดชีวิต และยังมีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำโดยยา citicoline นี้ จะมีบทบาทสำคัญในการช่วยฟื้นฟูระบบประสาทที่เสียหายไปจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ลดการเกิดความบกพร่องทางสติปัญญาได้อีกด้วย⁸⁻¹⁰

บทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของ ยา citicoline ได้แก่ ขนาดของยา เกสซ์จลนศาสตร์ กลไกการออกฤทธิ์ ผลการศึกษาทางคลินิก ปฏิกริยาระหว่างยา รวมถึง ความปลอดภัยของยา

สูตรโมเลกุลและสูตรโครงสร้างยา citicoline

citicoline หรือ cytidine-5'-diphosphocholine ประกอบไปด้วย Cytidine และ Diphosphocholine ดังรูปที่ 2 ซึ่งแสดงสูตรโครงสร้างและสูตรโมเลกุลของยา



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างและสูตรโมเลกุลของยา citicoline¹¹

เภสัชจลนศาสตร์

ยา citicoline เป็นยาที่ละลายน้ำ และถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วมากกว่าร้อยละ 90 โดยระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา มี 2 ระยะ โดยเกิดขึ้นที่ 1 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน ยา citicoline ถูกเมแทบอลิซึมที่ทางเดินอาหารและตับ เกิดเมแทบอลิต์ 2 ชนิด คือ choline

และ cytidine ซึ่งจะกระจายไปทั่วร่างกายต่อไป และพบว่า citicoline มีผลทางการรักษาหลายประการในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยช่วยเสถียรภาพเยื่อหุ้มเซลล์ เพิ่มการสังเคราะห์ phosphatidylcholine และ sphingomyelin ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของระบบประสาท และยับยั้งการปล่อยกลูตาเมตและกรดไขมันอิสระ นอกจากนี้ยังช่วยลดขนาดและความรุนแรงของอาการหลอดเลือดสมองและยับยั้งการตายของเซลล์ (apoptosis) ซึ่งช่วยในการฟื้นฟูและการปรับตัวของสมอง และชี้ให้เห็นว่า ยา citicoline และเมแทบอลิต์สามารถกระจายเข้าสู่สมองได้ ทำให้มั่นใจได้ว่า ยานี้จะส่งเสริมการสังเคราะห์ phospholipids รวมถึง phosphatidylcholine และ sphingomyelin ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของระบบประสาทยานี้ถูกกำจัดออกทางลมหายใจเป็นหลัก และขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระไม่เกินร้อยละ 5¹²⁻¹⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Citicoline

ยา citicoline จะทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นของ phosphatidylcholine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการสังเคราะห์ acetylcholine โดยสมองของมนุษย์ จะใช้ choline ในการสังเคราะห์ acetylcholine ซึ่งปริมาณของ choline จะสามารถถูกจำกัดโดยปริมาณของ phosphatidylcholine เนื่องจาก phosphatidylcholine สามารถสลายตัวให้ choline สำหรับสังเคราะห์ acetylcholine ได้ โดยเมื่อความต้องการของ acetylcholine เพิ่มมากขึ้น หรือปริมาณของ choline ลดลง phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์ก็จะสามารถถูก catabolize เป็น choline ได้ ดังนั้นยา citicoline จึงสามารถช่วยในการคงโครงสร้างและการทำงานที่ปกติของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท และยังพบว่ายา citicoline ในความเข้มข้นที่สูงจะไปกระตุ้น acetylcholinesterase พร้อมทั้งไปกระตุ้น Na^+/K^+ -ATPase โดยกลไกที่สันนิษฐานนี้เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา citicoline ไปเป็น phosphatidylcholine

ยา citicoline มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ใน 3 เรื่อง คือ 1) ช่อมแซมเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทผ่านการเพิ่มการสังเคราะห์ phosphatidylcholine 2) ช่อมแซมเซลล์ประสาท cholinergic และ 3) ลดการสังเคราะห์กรดไขมันที่บริเวณเส้นประสาทที่เกิดความเสียหายจากโรคหลอดเลือดสมอง นอกจากนี้ยา citicoline จะเป็นสารตั้งต้นของ phosphatidylcholine แล้ว ยังทำหน้าที่เป็นสารตัวกลางในการสังเคราะห์ sphingomyelin และองค์ประกอบของ phospholipid ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทอีกด้วย จากการศึกษาในสัตว์ พบว่ายา citicoline สามารถลดการเกิดอนุมูลอิสระของไฮดรอกซิลหลังจากเกิด ischemia และ perfusion ของเลือดลดลง ซึ่งเป็นการย้ำอีกครั้งว่ายา citicoline ทำงานโดยการลดการกระตุ้นของ phospholipase^{12,14}

การศึกษาทางคลินิก

Dávalos และคณะ ได้ศึกษาแบบ prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials โดยเปรียบเทียบการกินยา citicoline 3 ขนาด (500, 1,000 และ 2,000 มก./วัน) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน 1,372 ราย (ผู้ที่ได้รับยา citicoline 789 ราย และได้รับยาหลอก 583 ราย) เก็บข้อมูลโดยใช้ Simplified National Institutes of Health Stroke Scale (s-NIHSS) ≤ 1 , modified Rankin Scale score (mRS) ≤ 1 , and Barthel Index (BI) ≥ 95 ที่ 3 เดือน พบว่า ร้อยละ 25.2 ของผู้ที่ได้รับยา citicoline และ ร้อยละ 20.2 ในผู้ที่ได้รับยาหลอก มีการฟื้นตัวที่ 3 เดือน โดยขนาดยาที่แสดงให้เห็นความแตกต่างกับยาหลอก มากที่สุด คือ ขนาด 2,000 มก./วัน โดยผู้ป่วย ร้อยละ 27.9 ฟื้นตัวได้สำเร็จ และจากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่ายา citicoline มีความปลอดภัย เทียบเท่ากับยาหลอก และการรักษาด้วย citicoline แบบรับประทานภายใน 24 ชม. หลังการเกิดโรคในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองตีบระดับปานกลางถึงรุนแรง ช่วยเพิ่มความน่าจะเป็นในการฟื้นตัวเต็มที่ ในระยะเวลา 3 เดือน¹⁵

Secades และคณะ ได้ศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled ทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา citicoline ในการรักษาภาวะเลือดออกในสมอง โดยเป็นการศึกษานำร่อง ในผู้ป่วย 38 ราย ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาก่อน 6 ชม. หลังจากเริ่มมีอาการของ acute primary supratentorial hemispheric cerebral haemorrhage ซึ่งวินิจฉัยโดยการถ่ายภาพระบบประสาท (computerized tomography: CT หรือ magnetic resonance imaging: MRI) ความรุนแรงพื้นฐานถูกกำหนดให้เป็นผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่า 8 คะแนนใน Glasgow coma scale (GCS) และมากกว่า 7 คะแนน ใน NIHSS ผู้ป่วยได้รับยาหลอก หรือ ยา citicoline 1 กรัม/12 ชม. (รับประทานหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ซึ่งประเมินผลการรักษา โดยพิจารณาจากร้อยละของผู้ป่วยที่มีคะแนน mRS ที่ปรับเปลี่ยนที่ 3 เดือน พบว่า อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ร้ายแรงไม่แตกต่างกัน ประสิทธิภาพมีแนวโน้มแสดงในเชิงบวก โดยดูจาก mRS ≤ 2 ซึ่งมี 1 คน (ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มยาหลอก เทียบกับ 5 ราย (ร้อยละ 27.8) ในกลุ่มยา citicoline ที่เวลา 3 เดือน¹⁶

จากการศึกษา drug surveillance study ของ Cho และ Kim ซึ่งได้ทดลองประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรับประทานยา citicoline ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน 4,191 ราย โดยให้ยา citicoline ภายใน 24 ชม. หลังจากเกิดโรค ในผู้ป่วยเป็นกลุ่มแรก 3,736 ราย และ หลังจาก 24 ชม. หลังจากเกิดโรค 455 ราย เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ซึ่งประเมินโดย short form of the National Institutes of Health Stroke Scale (s-NIHSS), a short form of the Barthel Index of activities of daily living (s-BI) and mRS และได้มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดตลอดการรักษา พบว่า ผลลัพธ์ที่วัดได้ทั้งหมด รวมถึง s-NIHSS, s-BI และ mRS บ่งชี้ถึงการพัฒนาไปในทางที่ดีขึ้น หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 6 สัปดาห์ และยังคงพบการพัฒนาที่ดีขึ้นเพิ่มเติมในผู้ป่วย 125 รายที่ยังคงรักษาด้วยยา citicoline ต่อไปเป็นเวลานานกว่า 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่สิ้นสุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 6 การพัฒนาที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มขนาดยาที่สูงขึ้น ($>$ หรือ $= 2,000$ มก./วัน) คะแนน s-BI ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มแรกและกลุ่มหลังเมื่อสิ้นสุดการรักษา ความปลอดภัยของ citicoline นั้น พบผลข้างเคียง 37 รายการ พบบ่อยที่สุดคืออาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท 8 รายการ รองลงมาคืออาการทางเดินอาหาร 5 รายการ การรับประทานยา citicoline ช่วยทำให้ระบบประสาทมีการพัฒนาในทางที่ดีขึ้นในเรื่องการทำงานในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โดยไม่ต้องกังวลเรื่องความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ¹⁷

Alvarez-Sabín และคณะ¹⁸ ทำการศึกษาแบบ open-label, randomized, parallel ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ 347 ราย ที่ได้รับยา citicoline 1 กรัม/วัน 172 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุม 175 ราย โดยถูกประเมินที่ 1 เดือน 6 เดือน และ 1 ปี หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ผู้ป่วย 199 รายที่ถูกประเมินทาง neuropsychological ที่ 6 เดือน และ 1 ปี พบว่ามีการทำงานของการรับรู้ดีขึ้นในทุกกลุ่ม แต่เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา citicoline ชี้ให้เห็นผลลัพธ์ที่ดีขึ้นในด้านความสามารถในการควบคุมความสนใจและการทำงาน (attention-executive functions) และความสามารถในการมองเห็นและเข้าใจเวลาในบริบท (temporal orientation) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจากการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นจะถูกนำมาเปรียบเทียบกันดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบผลการศึกษายา citicoline

ผู้ทำการศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ระยะเวลา ศึกษา	ผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา
Dávalos และคณะ ¹⁵ (2002)	prospective, randomized, placebo- controlled, double-blind clinical trials	ผู้ป่วยโรค หลอดเลือด สมองตีบ 1,372 ราย	3 เดือน	- s-NIHSS - BI - mRS	citicoline ปลอดภัย เทียบเท่า กับยาหลอก และการรักษาด้วย citicoline แบบปรับประทานภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดโรค ช่วยเพิ่ม ความน่าจะเป็นในการฟื้นตัวเต็มที่
Secades และคณะ ¹⁶ (2006)	double-blind, placebo- controlled pilot study	ผู้ป่วยโรค หลอดเลือด สมองแตก 38 ราย	3 เดือน	- NIHSS - mRS - GCS	citicoline เป็นยาที่มีความ ปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึง ประสงค์ที่ร้ายแรงและมีแนวโน้ม ทางเชิงบวกด้านประสิทธิภาพ ในการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน
Cho และ Kim ¹⁷ (2009)	drug surveillance study	ผู้ป่วยโรค หลอดเลือด สมองตีบ 4,191 ราย	6-12 สัปดาห์	- s-NIHSS - s-BI - mRS	ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคที่ลดลง มีความสามารถในการทำกิจกรรม ในชีวิตประจำวันได้ดีขึ้น และ citicoline มีความปลอดภัยต่อคนไข้
Alvarez- Sabin และคณะ ¹⁸ (2013)	open-label, randomized, parallel	ผู้ป่วยโรค หลอดเลือด สมองตีบ 347 ราย	1 ปี	- NIHSS - indexes of 6 neurocognitive domains - mRS	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา citicoline ชี้ให้เห็นผลลัพธ์ที่ดีขึ้น ในด้านความสามารถในการควบคุม ความสนใจและการทำงาน และ ความสามารถในการมองเห็นและ เข้าใจเวลาในบริบทอย่างมีนัยสำคัญ

mRS; modified Rankin Scale, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, s-NIHSS; short form of the National Institutes of Health Stroke Scale, BI; Barthel Index, s-BI; short form of the Barthel Index of activities of daily living, GCS; Glasgow Coma Scale

ปฏิกริยากันระหว่างยา

ยา citicoline มีผลทำให้ฤทธิ์ของ levodopa เพิ่มมากขึ้น โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน แต่แบบจำลองในสัตว์บ่งชี้ว่ายา citicoline สามารถเพิ่มระดับ dopamine ในสมอง และปรับปรุงการอยู่รอดของ dopaminergic cell ในผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสัน (parkinson's disease) มีการศึกษาบางส่วนที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มยา citicoline ที่ขนาด 500 ถึง 1,200 มก./วัน ทำให้ผู้ป่วยใช้ levodopa ในปริมาณที่น้อยลง พร้อมประสิทธิภาพการรักษาที่คงที่หรือดีขึ้น และลดผลข้างเคียงในบางราย อย่างไรก็ตาม ยานี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลมีจำกัด¹⁹

ข้อบ่งใช้และขนาดที่ใช้ของยา citicoline

ยา citicoline นั้น มีทั้งรูปแบบยาฉีดและยาปรับประทาน โดยขนาดยาสำหรับโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) ขึ้นกับความรุนแรงของโรค

สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular: IM) และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous: IV) ในผู้ใหญ่ ขนาดยาที่ให้คือ 100-1,000 มก./วัน โดยวิธีบริหารทาง IV จะให้แบบช้า ๆ ซึ่งจะใช้เวลา 3-5 นาที หรือให้ด้วยอัตรา 40-60 หยดต่อนาที²⁰

สำหรับยาเม็ด ให้รับประทาน 500 มก. 1-2 ครั้ง/วัน หรือ 1,000 มก. วันละครั้ง²⁰

สำหรับยาน้ำใส (solution) จะให้ 100-200 มก. 2-3 ครั้ง/วัน หรือ 500-2,000 มก. วันละครั้ง²⁰

ความปลอดภัยและความเป็นพิษของยา

พบว่ายา citicoline เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงและมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพียงร้อยละ 0.73 เช่น มวนท้อง ปวดท้อง ท้องเสีย ความดันโลหิตต่ำ กระวนกระวายใจ หัวใจเต้นเร็ว และหัวใจเต้นช้า เป็นต้น และไม่พบข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาระหว่างตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร และผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิต^{12,13}

การใช้ยา citicoline ในเวชปฏิบัติ

เนื่องจากยา citicoline ที่มีขายในประเทศไทยนั้น ถูกกำหนดให้เป็นยาที่อยู่นอกรายการของบัญชียาหลักแห่งชาติ และไม่สามารถใช้สิทธิการรักษาใดๆ ได้ ผู้ป่วยต้องออกค่าใช้จ่ายเอง ดังนั้นการใช้ยา citicoline แม้จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอก แต่ยามีราคาที่สูงพอสมควร เช่น กรณีใช้น้ำขนาด 10 ซีซี เข้า เย็น เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์ จะมีค่าใช้จ่ายประมาณ 24,000 บาท ซึ่งผู้ป่วยต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายส่วนนี้เองทั้งหมด ดังนั้นจึงควรพิจารณาส่วนค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น และแจ้งให้ผู้ป่วยทราบเพื่อตัดสินใจร่วมกัน

สรุป

ยา citicoline เป็นยาที่ช่วยในการฟื้นฟูเซลล์ประสาท และเยื่อหุ้มเซลล์ในสมองที่ได้รับเสียหายจากโรคหลอดเลือดสมอง โดยการเพิ่มการผลิต phosphatidylcholine ซึ่งสำคัญต่อโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์และช่วยเพิ่มการสังเคราะห์ acetylcholine สารสื่อประสาทที่สำคัญในสมอง นอกจากนี้ยังช่วยลดการสร้างกรดไขมันที่ทำลายเซลล์ประสาท และช่วยปกป้องเซลล์ประสาทจากการตาย citicoline มีทั้งรูปแบบยาฉีดและยาเม็ด โดยสามารถใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันทั้งตีบและแตกเพื่อเร่งการฟื้นตัว โดยมีความปลอดภัยสูงและผลข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามยา citicoline ค่อนข้างมีราคาสูง และในประเทศไทยไม่สามารถใช้สิทธิการรักษาหลักได้ ทำให้ผู้ป่วยต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายเอง

เอกสารอ้างอิง

- Centers for Disease Control and Prevention. About stroke. 2023 [cited May 8, 2024]. Available from: <https://surli.cc/dptzsj>
- Quizlet. Neuro 210 stroke. 2023 [cited May 19, 2024]. Available from: <https://quizlet.com/776839821/neuro-210-stroke-flash-cards/>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Stroke facts. 2023 [cited May 8, 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>.
- World Stroke Organization. Impact of stroke. 2024 [cited May 9, 2024]. Available from: <https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/about-stroke/impact-of-stroke>.
- Tiamkao S. Incidence of stroke disease in Thailand. *Thai Neurology* 2022;39(2):39-46.
- Institute of Neurology. Report on the study to develop tertiary and higher-level medical systems in the field of stroke. Bangkok: Printing Affairs Office, Veterans Administration; 2009 [cited May 17, 2024]. Available from: <https://shorturl.asia/LOBFr>.
- Johns Hopkins Medicine. Effects of stroke. 2024. [cited May 9, 2024]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/stroke/effects-of-stroke>.
- Medpark Hospital. Stroke. 2023 [cited May 18, 2024]. Available from: <https://www.medparkhospital.com/disease-and-treatment/stroke>.
- Siriraj Piyamaharajkarun Hospital. Guidelines for the treatment of acute stroke. 2020 [cited May 18, 2024]. Available from: <https://shorturl.asia/Arm03>.
- Siriraj Piyamaharajkarun Hospital. Guidelines for the treatment of acute stroke. 2020 [cited May 18, 2024]. Available from: <https://shorturl.asia/Arm03>.
- PubChem. Citicoline. 2024 [cited May 17, 2024]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citicoline>.
- Thorne Research, Inc. Citicoline. *Altern Med Rev* 2008;13(1):50-7. [cited May 13, 2024]. Available from: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v13-1-50.pdf>.
- Schauss A, Nakazaki E. Citicoline (CDP-choline). 2020 [cited May 13, 2024]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/344046195_Citicoline_CDP-choline.
- Alvarez-Sabin J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci* 2013;3(3):1395-414. doi:10.3390/brainsci3031395.

15. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33(12):2850-7. doi:10.1161/01.str.0000038691.03334.71.
16. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Rubio F, Lozano R, Dávalos A, Castillo J, et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(5-6):380-5. doi:10.1159/000091547.
17. 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. doi:10.1358/mf.2009.31.3.1364241.
18. Alvarez-Sabín 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. doi:10.1159/000346602.
19. Drugs.com. Drug interaction report. 2024 [cited May 16, 2024]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3325-0,1456-0&professional=1.
20. MIMS. Citicoline. 2024 [cited May 10, 2024]. Available from: <https://www.mims.com/thailand/drug/info/citicoline?mtype=generic>

SMJ