

## بررسی اثر بخشی داروی سربرولایزین در درمان بیماران سکته مغزی حاد ایسکمیک

محمد امینیان فر<sup>۱</sup>، \*حسین علی صالحی<sup>۲</sup>، علی اصغر سعیدی<sup>۳</sup>، علی رضا رنجبر نائینی<sup>۴</sup>، نگار کاوه<sup>۵</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۱/۸/۲۷

تاریخ اعلام وصول: ۹۱/۴/۱۸

### چکیده

**مقدمه:** سربرولایزین که یک فرآورده دارویی از نوروپپتید با وزن مولکولی پایین و آمینواسیدهای آزاد است، نشان داده شده که تاثیر بسزایی بر سمیت عصبی، مهار تشکیل رادیکال‌های آزاد، فعال سازی میکروگلیا و به علاوه فعالیت نوروتروفیک، ایجاد جوانه نوروئی، بهبود عمر سلولی و تحریک نورونزبه دنبال سکته مغزی دارد. ما بر آن شدیم تا اثر این دارو را در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد ایسکمیک بکار گرفته و نتایج آن را با گروه کنترل مقایسه نماییم.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه حاضر بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomised Blind Clinical Trial) بر روی ۸۹ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بعثت در سال ۱۳۹۰ که برای ایشان تشخیص سکته حاد مغزی ایسکمیک مسجل شده بود انجام شد. بیماران بصورت انتساب تصادفی در یکی از گروه‌های درمان یا شاهد قرار می‌گرفتند. بیماران در گروه درمان به مدت ۷ روز ۵۰ mg سربرولایزین محلول در ۱۰۰ ml سرم نرمال سالین جمعا (۱۵۰ mg) را طی ۳۰ دقیقه بصورت انفوزیون وریدی دریافت می‌کردند برای بیماران گروه شاهد تنها ۱۵۰ ml نرمال سالین به این ترتیب انفوزیون می‌گردید. جهت بررسی پاسخ به درمان تمامی بیماران طی روزهای اول، ۳۰، ۹۰ بعد از شروع درمان توسط معیارهای NIHSS، mRS، Barthel Index و Orogozo مورد سنجش قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** یافته‌ها نشان دادند که میانگین نمرات در پایان ماه اول نسبت به روز اول در گروه درمان ۱/۶۸ افزوده شده و در گروه شاهد ۱۰/۹۵- کاسته شده بود. که این تفاوتها از لحاظ آماری معنی دار بودند. ( $P < 0/05$ ) همچنین مقایسه نمرات در پایان سه ماهه درمان نسبت به روز اول نیز معنی دار گزارش شد. ( $P < 0/05$ ) یافته‌ها نشان داد که در پایان ماه سوم نسبت به روز اول ۱/۶۸ به نمره گروه درمان افزوده شد و ۱۳/۲۱- از نمره گروه شاهد کاسته شده بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** در نهایت باید گفت داروی سربرولایزین در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد ایسکمیک کارآمد بوده و از شدت آسیب بافتی در این بیماران می‌کاهد. از سوی دیگر، احتمالاً می‌تواند ناتوانی بعدی ناشی از این بیماری را نیز کاهش دهد.

**کلمات کلیدی:** سکته حاد مغزی ایسکمیک، سربرولایزین، ترومبولیتیک

### مقدمه

می‌باشد. در ایالات متحده، سالانه حدود ۴/۷ میلیون، شیوع سکته مغزی است و تقریباً ۷۸۰۰۰۰ مورد سکته مغزی جدید (بروز) یا سکته مجدد رخ می‌دهد (۱).  
به گزارش روابط عمومی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سکته مغزی همچنان به عنوان یک مشکل عمده سلامت عمومی پابرجاست و در اغلب کشورها در میان ۴ علت اصلی مرگ و میر جای می‌گیرد و مسئول بخش بزرگی از بار سنگین اختلالات عصبی

۱- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه عفونی، بیمارستان بعثت  
۲- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه نورولوژی، بیمارستان بعثت (\*نویسنده مسئول).  
تلفن ۰۲۱۳۹۹۵۵۲۷۰ آدرس الکترونیک: [hosein327@yahoo.com](mailto:hosein327@yahoo.com)  
۳- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، گروه عفونی، بیمارستان بعثت  
۴- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه نورولوژی، بیمارستان بعثت  
۵- پژوهشگر، ایران، تهران، بیمارستان بعثت، پزشک عمومی

از انسداد شریان مغزی میانی و پیشرفت، بهبود و افزایش نوروزنر در جیروس‌های دندان‌های موفق بود(۶). بنابراین این دارو باید جایگاهی در استراتژی‌های درمان جامع سکته مغزی ایسکمیک داشته باشد که ترکیبی از عملکرد حاد برای کاهش سایز انفارکتوس به همراه فعالیت حیات بخش جهت کمک به بازسازی و بهبود نتایج عملکردی نهایی است. با در نظر گرفتن این ویژگی‌های سربرولایزین و با توجه به اینکه ایمنی داروی سربرولایزین تا ۵۰ میلی لیتر، همچنین تحمل پذیری آن تأیید شده است. (۷) ما بر آن شدیم تا این درمان را در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد ایسکمیک واجد شرایط بکار گیریم، با این امید که نتایج این تحقیق، گامی مثبت در جهت درمان و بهبود کیفیت زندگی این بیماران باشد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی (Ramdamised Blind Clinical Trial) بر روی بیمارانی که برای ایشان تشخیص سکته حاد مغزی ایسکمیک مسجل شده بود انجام شد. روش نمونه گیری بصورت انتساب تصادفی بوده و معیارهای ورود به مطالعه شامل:

- سن ۱۸-۸۵ سال
- اختلال نورولوژیک کانونی
- تشخیص بالینی سکته حاد اسکمیک نیمکره‌ای
- یافته‌های رادیولوژیک (MRI, CI) منطبق بر تشخیص بالینی سکته حاد نیمکره‌ای
- نمره NIHSS بین ۶ تا ۲۲
- Rankin scale قبل از سکته بین ۰ یا ۱
- رضایت نامه از خود بیمار یا اقوام درجه اول.
- معیارهای خروج از مطالعه:
- شواهد موجود در CT یا MRI مبتنی بر خونریزی داخل مغزی حاد یا مزمن، AVM, SAH, آنورسیم مغزی یا نئوپلاسم.
- علائم Herniation، افزایش فشار داخل جمجمه یا هر اتیولوژی غیر از ایسکمیک در CT اسکن اولیه،
- علائم یا نشانه‌های نورولوژیک که به سرعت در مدت غربالگری بهبود می‌یابند و این احتمال وجود دارد که طی ۲۴ ساعت کاملاً بهبود یابند.

ایران، ۳۹/۳ درصد مرگ‌های کشور ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی است که از این میان، سکته مغزی، ۹/۳ درصد را به خود اختصاص می‌دهد (۲).

حدود ۸۰٪ از سکته‌های مغزی به علت ایسکمیک می‌باشند که علل عمده آن به ترتیب زیر هستند: کاهش بحرانی جریان خون به مغز؛ ضایعات منتشر آترواسکلروز؛ بیماری عروق کوچک. کاهش بحرانی جریان خون به مغز اغلب در نتیجه انسداد ترومبولیک یا آمبولیک شریان‌های خون رساننده (حمایت کننده) ایجاد میشود. ضایعات منتشر آترواسکلروز در مکانیسم‌های جبرانی در منطقه مرزی اختلال ایجاد می‌کنند و بیماری عروق کوچک منجر به ایجاد اینفارکت‌های حفره‌ای در ساختمان‌های عمقی مغز می‌شود. در تمام این انواع سکته مغزی ایسکمیک یک کاهش ناگهانی جریان خون منطقه‌ای مسئول اختلال عملکردی است که یک آبشار از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک را فعال کرده و منجر به آسیب بافتی می‌شود. وقتی جریان خون از حد آستانه پایین‌تر برود، عملکرد عصبی فوراً آسیب می‌بیند اما در صورتی که جریان خون طی مدت زمان کوتاهی دوباره برقرار شود، قابل بهبود است (۳).

موثرترین و تنها درمان تأیید شده تا به امروز، برقراری مجدد جریان خون است که از طریق ترومبولیز در ساعت‌های اول بعد از حمله بدست می‌آید. استفاده داخل وریدی از فعال کننده نو ترکیب پلاسمینوزن بافتی در بهبود نتایج بعد از سکته موثر است (۴، ۵) اما استفاده گسترده از این استراتژی به دلایلی، محدود می‌باشد از جمله: محدودیت زمان طلایی شروع مصرف (۳-۴/۵ ساعت) افزایش ریسک خونریزی مغزی علامت دار و معیارهای خروج مربوط به آن. بنابراین یک نیاز ضروری برای مداخلات درمانی ای که در دوره زمانی طولانی‌تری روی مکانیسم‌های بیوشیمیایی و مولکولی موثر بر پیشرفت آسیب ایسکمیک اثر می‌گذارند، احساس می‌شود. سربرولایزین که یک فرآورده دارویی از نوروپپتید با وزن مولکولی پایین (> ۱۰۰ kdal) و آمینواسیدهای آزاد با منشا خوکی است، نشان داده شده است که محتویات نوروپروتکتیو آن بر روی سمیت عصبی، مهار تشکیل رادیکال‌های آزاد، فعال سازی میکروگلیا و به علاوه فعالیت نوروتروفیک، ایجاد جوانه نوروئی، بهبود عمر سلولی و تحریک نوروزنر تاثیر بسزایی دارد و یکد چند عاملی در مدل‌های آزمایشگاهی ایسکمیک، در کاهش حجم انفارکتوس بعد

## نتایج

مطالعه حاضر بر روی ۸۹ بیمار مبتلا به سکته مغزی حاد ایسکمیک انجام شد که ۴۷ نفر ایشان بصورت انتساب تصادفی در گروه درمان (۵۲/۸٪) و ۴۲ نفر دیگر (۴۷/۲٪) در گروه شاهد قرار گرفتند. بررسی دو گروه از لحاظ سن نشان داد که میانگین سنی در مجموع ۵۹/۵۲ سال با حداقل ۳۵ و حداکثر ۸۱ سال بود. اما دو گروه از لحاظ میانگین سنی تفاوت معنی داری نداشتند. میانگین سنی در گروه درمان ۶۰ و در گروه شاهد ۵۸/۹۳ بود بررسی جنسیت در بیماران مطالعه ما نشان داد که در مجموع ۶۶ مرد (۷۵٪) و ۲۲ نفر زن بوده‌اند (۲۵٪) که در گروه مورد ۳۶ نفر مرد (۷۶/۶٪) و ۱۱ نفر زن (۲۳/۴٪) و در گروه شاهد ۳۰ نفر مرد (۷۳/۲٪) و ۱۱ نفر زن (۲۶/۸٪) حضور داشتند.

بطور میانگین بیماران مورد مطالعه ما طی ۱۳/۴۱ ساعت از شروع علایمشان مراجعه کرده و مورد درمان قرار گرفته بودند که این میزان حداکثر ۳۰ ساعت و حداقل ۲ ساعت طول کشیده بود. مقایسه دو گروه از این لحاظ نشان داد که این میانگین در گروه درمان ۱۲/۹۶ ساعت و در گروه شاهد ۱۳/۹۳ ساعت بوده است و این تفاوتها از لحاظ آماری معنی دار نبودند. ۷۶/۶ درصد در گروه مورد و ۷۳/۲ درصد در گروه کنترل مرد بودند (جدول ۱) ( $P=0/771, k2=0/137, DF=1$ )

مقایسه دو گروه در بدو مراجعه از لحاظ معیارهای NIHSS و Orgogozo stroke scale نشان داد که میانگین NIHSS در گروه درمان ۱/۱۵ و گروه شاهد ۱۴/۴۰ بوده است که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $Pval>0/05$ ). اما میانگین معیار orgogozo در گروه مورد ۵۸/۴۳ و در گروه شاهد ۶۶/۶۷ بود که نشان می‌داد نمره گروه شاهد بطور معنی داری از گروه درمان در این خصوص بالاتر بوده است. ( $Pval<0/05$ ) (جدول ۱)

• بیماری سیستمیک شدید همزمان که بصورت مشخصی پیش بینی زندگی را مختل می‌سازد.  
• فشار  $sys < 220$  میلی متر جیوه یا  $Dias < 120$  میلی متر جیوه در چند نوبت اندازه گیری با فاصله نیم ساعت،  
روش انجام مطالعه به این صورت بود که تمامی بیماران مراجعه کننده که معیارهای ورود به مطالعه ما را داشتند تا رسیدن به حجم نمونه لازم وارد مطالعه شدند. بیماران بصورت انتساب تصادفی در یکی از گروه‌های درمان یا شاهد قرار گرفتند. بیماران در گروه درمان ۵۰ ml سربرولایزین محلول در ۱۰۰ ml سرم نرمال سالین (جمعا ml ۱۵۰) را طی ۳۰ دقیقه بصورت انفوزیون وریدی دریافت می‌کردند برای بیماران گروه شاهد تنها ۱۵۰ ml نرمال سالین به این ترتیب انفوزیون می‌گردید. این روال تزریق تا ۷ روز برای هر دو گروه روزانه تکرار می‌گردید. بیماران هر دو گروه در کنار درمان ذکر شده درمانهای پایه‌ای سکته مغزی ایسکمیک را نیز دریافت می‌نمودند. جهت بررسی پاسخ بر درمان تمامی بیماران طی روزهای اول، ۳۰، ۹۰ بعد از شروع درمان توسط معیارهای mRS، NIHSS و Barthel Index و Orogozo مورد سنجش قرار گرفتند. در نهایت اطلاعات بدست آمده از بیماران در یک چک لیست همراه با اطلاعات دموگرافیک ایشان ثبت گردید. نحوه جمع‌آوری اطلاعات مطالعه حاضر بصورت میدانی بوده و اطلاعات ثبت شده بوسیله نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و جهت مقایسه میانگینها در دو گروه مورد و شاهد از تستهای آماری Independent sample t-test استفاده شد. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی به بیماران اطمینان داده شد که اطلاعات ایشان کاملاً محرمانه تلقی شده و صرفاً جهت مطالعات پزشکی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین طی یک رضایت نامه کتبی رضایت بیماران جهت شرکت در مطالعه با آگاهی کامل از معایب و مزایای آن جلب و ثبت گردید.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مربوط به دو گروه و مقایسه آنها

| متغیر                    | مداخله            | کنترل             | نتیجه آزمون آماری                  | فاصله اطمینان  |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|----------------|
| زمان شروع درمان (ساعت)   | $12/96 \pm 7/88$  | $13/93 \pm 7/23$  | $t = -0/596, df = 85, p = 0/55$    | ۲/۲۶ تا -۴/۲۱  |
| اولین نوبت NIHSS         | $15/15 \pm 3/13$  | $14/40 \pm 2/30$  | $t = 1/26, df = 84/02, p = 0/20$   | ۱/۸۹ تا -۰/۴۰  |
| اولین نوبت Orgogozo      | $58/43 \pm 14/06$ | $66/67 \pm 5/79$  | $t = -3/17, df = 82/28, p = 0/002$ | -۳/۱۷ تا ۱۳/۳  |
| تفاوت نمره Barthel Index | $-2/95 \pm 16/32$ | $-7/26 \pm 13/35$ | $t = 1/34, df = 82/09, p = 0/18$   | -۲/۰۷ تا ۱۰/۶۹ |

بود که این نتایج نیز معنی دار نبودند ( $Pval < 0/05$ ) (اما نتایج در خصوص معیارهای Orgogozo اندکی متفاوت بود. یافته‌ها نشان دادند که میانگین نمرات در پایان ماه اول نسبت به روز اول در گروه درمان ۱/۶۸ افزوده شده و در گروه شاهد ۱۰/۹۵- کاسته شده بود. که این تفاوتها از لحاظ آماری معنی دار بودند. ( $Pval < 0/05$ ) همچنین مقایسه نمرات در پایان سه ماهه درمان نسبت به روز اول نیز معنی دار گزارش شد. ( $Pval < 0/05$ ) یافته‌ها نشان داد که در پایان ماه سوم نسبت به روز اول ۱/۶۸ به نمره گروه درمان افزوده شد و ۱۳/۲۱- از نمره گروه شاهد کاسته شده بود. اما تفاوت این نتایج در پایان ماه سوم نسبت به پایان ماه اول معنی دار نبود. در این مدت نمره Orgogozo در گروه درمان تنها ۰/۲۱ افزوده شده و در گروه شاهد تنها ۲/۲۶- از آن کاسته شده بود ( $Pval < 0/05$ ). (جدول ۲)

همچنین بررسی تأثیر زمان شروع درمان در پاسخ به درمان و بهبود علائم نشان داد که در بیماران ما تفاوتی از این لحاظ دیده نشده است. ( $Pval > 0/05$ )

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار تفاوت نمرات Orgogozo Stroke Scale در دو گروه قبل و بعد از درمان

| متغیر    | مداخله     | کنترل        |
|----------|------------|--------------|
| ORGO۳۰۱  | ۱/۴۷±۱۵/۶۳ | -۱۰/۹۵±۱۱/۴۸ |
| ORGO۹۰۳۰ | ۰/۲۱±۱۵/۰۷ | -۲/۲۶±۷/۹۰   |
| ORGO۹۰۱  | ۱/۶۸±۲۱/۱۸ | -۱۳/۲۱±۱۱/۸۸ |

## بحث

مطالعه حاضر که به بررسی تأثیر سربرولایزین در درمان سکته مغزی حاد ایسکمیک پرداخته بود ۸۹ بیمار را در دو گروه مورد و شاهد مطالعه کرد. مقایسه دو گروه از لحاظ فاکتورهای دموگرافیک سن، جنس و فاصله زمانی میان شروع علائم تا شروع درمان نشان داد با وجود عدم اصرار محقق بر همسان سازی گروهها از این نظر، دو گروه از لحاظ سن، جنس و زمان ذکر شده با هم یکسان بودند که این خود نتایج ارائه شده را تقویت کرده و تأثیر احتمالی چنین فاکتورهایی را حذف می‌کند. حضور بیشتر مردها در جامعه آماری مطالعه حاضر شاید نتیجه نمونه گیری در بیمارستان باشد چرا که بجز تأثیر محل نمونه گیری هیچ عامل دیگری توجیه کننده

در نهایت باید گفت دو گروه از لحاظ اطلاعات دموگرافیک و شرایط بدو مراجعه بجز در مورد معیارهای Orgogozo تفاوت چندانی با هم نداشته‌اند.

به جهت بررسی بهتر نتایج و دقیق‌تر شدن گزارشات میزان تغییرات نمرات اندکسها به ترتیب محاسبه شده و در دو گروه طی مدت درمان مقایسه گردید. همانطور که گفته شد معیارهای NIHSS در روز اول در دو گروه تفاوتی نداشت. در پایان ماه اول این میزان در گروه شاهد به ۱۴/۲۴ و در گروه درمان به ۱۵/۵۳ رسید. این میزان در پایان ماه سوم به ۱۴/۹۰ در گروه شاهد و ۱۵/۱۹ در گروه درمان تغییر یافت. میزان Barthel Index در گروه درمان در اولین نوبت یک ماه از شروع درمان ۵۷/۸۴ و در گروه شاهد ۶۰/۲۴ بود و در پایان ماه سوم درمان در گروه مورد ۵۴/۸۹ و گروه شاهد ۵۲/۹۸ بدست آمد. همچنین میزان میانگین Modified Rankin Scale در اولین نوبت روز سی ام از شروع درمان در گروه درمان ۳/۲۳ و در گروه شاهد ۳/۳۲ بدست آمد که در پایان ماه سوم در گروه درمان به ۳/۲۳ و در گروه شاهد به ۳/۱۶ رسید.

در خصوص معیارهای Orgogozo این میزان در گروه درمان در پایان ماه اول و سوم به ترتیب ۵۹/۸۹ و ۶۰/۱۱ و در گروه شاهد ۵۵/۷۱ و ۵۳/۴۵ بدست آمد. همانطور که گفته شد برای افزایش دقت گزارش نتایج، میزان تفاوت اندکسها در طول درمان به ترتیب محاسبه شده و در دو گروه با هم مقایسه گردید. مقایسه تفاوت‌های معیارهای NIHSS از بدو مراجعه تا پایان ۳ ماه درمان نشان داد که این میانگین در پایان ماه اول ۰/۳۸+ در گروه درمان و ۰/۱۶- در گروه شاهد تغییر کرده بود. همچنین نمرات میان انتهایی ماه اول و سوم به ترتیب ۰/۳۴- در گروه درمان و ۰/۶۶+ در گروه شاهد تفاوت پیدا کرده بود. در نهایت به نمره NIHSS در گروه مورد در پایان نسبت به روز اول ۰/۰۴ و در گروه شاهد ۰/۵ افزوده شده بود. اما این تغییرات هیچ کدام از لحاظ آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دادند. یافته‌ها در خصوص اندکس Barthel نیز بدین شکل بود که میانگین نمرات در پایان ماه سوم در مقایسه با انتهایی ماه اول در گروه درمان ۲/۹۵- و در گروه شاهد ۷/۲۶- تغییر کرده بود اما این تفاوتها از لحاظ آماری معنی دار نبودند ( $Pval < 0/05$ ).

(جدول ۱)

معیار Rankin در گروه درملن در پایان ماه سوم نسبت به پایان ماه اول تفاوتی نداشت اما در گروه شاهد ۰/۱۶- از آن کاسته شده

شیوع ۳ برابری سکته حاد مغزی ایسکمیک در یک جامعه آماری تصادفی نمی‌تواند باشد. از طرف دیگر میانگین حدود ۱۴ ساعت از شروع علائم تا شروع درمان نکته جالب توجه است که باید در زمینه بهداشت اجتماعی مورد مطالعه و بازنگری قرار گیرد. آنچه مسلم است بیماران بلافاصله بعد از مراجعه وارد سیکل درمانی می‌شوند. با توجه به اینکه مرکز نمونه گیری مجهز به دستگاه CT scan اورژانس می‌باشد، بیماران زمانی را در بیمارستان از لحاظ تأخیر در تشخیص و شروع درمان از دست نمی‌دهند و صرفاً زمان ذکر شده صرف تشخیص تغییر در بیمار و انتقال وی به بیمارستان توسط اطرافیان می‌شود که نشان‌دهنده عدم آگاهی عموم از علائم اولیه سکته مغزی و عدم شناخت کافی از عوارض آن و تأثیر زمان در کمتر شدن عوارض بعدی بیماری است.

همانطور که گفته شد، بیماران در بدو مراجعه و شروع درمان از طریق معیارهای NIHSS و Orgogozo stroke scale مورد مقایسه قرار گرفتند. همچنین این معیارها و معیارهای Barthel Index و Rankin scale در پایان ماه اول و سوم نیز در بیماران مورد بررسی قرار گرفته و ثبت شدند.

آنچه بطور مشخص دریافته‌های آماری مورد توجه قرار گرفت تفاوت میان نمره معیار Orgogozo در پایان ماههای اول و سوم نسبت به ابتدای درمان در گروه درمان نسبت به شاهد بود. از طرف دیگر با در نظر گرفتن عدم تفاوت میان نمره انتهایی ماه اول و سوم در دو گروه باید به این نتیجه رسید که تجویز سربرولایزین در حمله حاد ایسکمیک می‌تواند بطور چشمگیری از همان ابتدا از شدت ضایعه بکاهد و بیمار به سرعت به حد بالاتری در مقایسه با گروه شاهد از لحاظ کارکرد فردی دست یابد. و از طرفی تأثیری بر کاهش تدریجی شدت آسیب ندارد. این نتایج با کنار هم قرار دادن مقایسه اندکسهای Barthel Index و Modified Rankin scale که در پایان ماه سوم نسبت به ماه اول تغییری در دو گروه نشان ندارند تأیید می‌گردد چرا که این آزمون‌ها از انتهای ماه اول از بیماران گرفته شده‌اند و تصویری از شدت علائم در روز اول ارائه نمی‌کنند. با در نظر گرفتن این یافته‌ها باید گفت که احتمالاً تجویز وریدی سربرولایزین در بیماران با سکته مغزی حاد ایسکمیک می‌تواند شدت آسیب اولیه در بیماران را بکاهد اما تأثیر چندانی بر بهبود تدریجی علائم ندارد. موضوع قابل توجه دیگر تأکید هر کدام از این

آزمون‌ها بر بخش خاصی از عوارض سکته مغزی است آزمونهای Rankin, Barthel, Orgogozo همگی تقریباً به درگیری اعضای بدن و ناتوانی‌های جسمی بیماران و میزان خودکفایی ایشان از لحاظ کارکرد بدنی پس از حمله حاد سکته می‌پردازند و توجه به این نکته نشان می‌دهد که تجویز سربرولایزین در این بیماران موجب کاهش اولیه و سریع ناتوانی‌های فیزیکی بعدی می‌شود. یافته دیگر قابل ملاحظه در مطالعه حاضر عدم تفاوت در نمرات آزمون NIHSS در دو گروه در پایان ماههای اول و سوم نسبت به روز اول می‌باشد. شاید بتوان این یافته را به این شکل تفسیر نمود که آزمون NIHSS بر خلاف آزمونهای قبلی تأکید بیشتری بر کارکردهای شناختی مغزی دارد و عدم تفاوت پاسخ آزمون در دو گروه در زمانهای مختلف نشان می‌دهد که این دارو نتوانسته کارکرد شناختی بیماران را بدنبال آسیب ناشی از اسکیمی حاد بهبود بخشد. مطالعه دکتر skwortsova و همکاران که مشابه مطالعه حاضر بود (۸). نیز نشان داد که سربرولایزین می‌تواند اندکسهای کارکرد اجتماعی را در پایان ماه اول نسبت به روزهای اول بهبود بخشد و همچنین نشان داد که بیمارانی که طی ۳ ساعت اول از شروع علائم مورد تزریق سربرولایزین قرار گرفته بودند نمره NIHSS بهتری در مقایسه با کسانی که طی ۶ تا ۱۲ ساعت از شروع علائم دریافت کرده بودند داشتند. متأسفانه تعداد کمتر نمونه‌های ما و عدم تمرکز مطالعه بر تأثیر زمان بر بهبود علائم امکان مقایسه یافته‌های مطالعه ما و ایشان را در این زمینه محدود نموده است. اما آنچه مسلم است نتایج ایشان نیز تأییدی بر یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص تأثیر دارو بر کاهش علائم فیزیکی به دنبال سکته حاد مغزی است. در حالیکه مطالعه سال ۲۰۰۵ دکتر Ladumer و همکاران نتایج کاملاً متفاوتی را ارائه نمود (۹). نتایج ایشان که جامعه آماری مشابه ما داشتند نشان داد که این دارو تأثیری بر اندکسهای فیزیکی نداشته اما توانسته کارکردهای شناختی بیماران را بهبود بخشد. که کاملاً متفاوت با یافته‌های مطالعه حاضر و مطالعه دکتر skwortsova می‌باشد. در نهایت مطالعه دکتر shamalor و همکاران که در سال ۲۰۱۰ به چاپ رسید (۱۰). با بررسی MRI بیماران بدنبال مصرف سربرولایزین و مقایسه ایشان با گروه کنترل یکماه پس از درمان نشان داد که میزان آسیب بافتی در گروه مورد کمتر بوده و کارایی این دارو را در کمتر کردن منطقه آسیب نشان داد. با کنار هم قرار دادن این یافته‌ها

در کمتر شدن عوارض بعدی بیماری است.

همانطور که گفته شد، بیماران در بدو مراجعه و شروع درمان از طریق معیارهای NIHSS و Orgogozo stroke scale مورد مقایسه قرار گرفتند. همچنین این معیارها و معیارهای Barthel Index و Rankin scale در پایان ماه اول و سوم نیز در بیماران مورد بررسی قرار گرفته و ثبت شدند.

آنچه بطور مشخص دریافته‌های آماری مورد توجه قرار گرفت تفاوت میان نمره معیار Orgogozo در پایان ماههای اول و سوم نسبت به ابتدای درمان در گروه درمان نسبت به شاهد بود. از طرف دیگر با در نظر گرفتن عدم تفاوت میان نمره انتهایی ماه اول و سوم در دو گروه باید به این نتیجه رسید که تجویز سربرولایزین در حمله حاد ایسکمیک می‌تواند بطور چشمگیری از همان ابتدا از شدت ضایعه بکاهد و بیمار به سرعت به حد بالاتری در مقایسه با گروه شاهد از لحاظ کارکرد فردی دست یابد. و از طرفی تأثیری بر کاهش تدریجی شدت آسیب ندارد. این نتایج با کنار هم قرار دادن مقایسه اندکسهای Barthel Index و Modified Rankin scale که در پایان ماه سوم نسبت به ماه اول تغییری در دو گروه نشان ندارند تأیید می‌گردد چرا که این آزمون‌ها از انتهای ماه اول از بیماران گرفته شده‌اند و تصویری از شدت علائم در روز اول ارائه نمی‌کنند. با در نظر گرفتن این یافته‌ها باید گفت که احتمالاً تجویز وریدی سربرولایزین در بیماران با سکته مغزی حاد ایسکمیک می‌تواند شدت آسیب اولیه در بیماران را بکاهد اما تأثیر چندانی بر بهبود تدریجی علائم ندارد. موضوع قابل توجه دیگر تأکید هر کدام از این

– **ایسکمی مغزی (Brain Ischemia):** کاهش موضعی جریان خون به بافت مغز به علت انسداد شریان یا کاهش جریان خون سیستمیک، ایسکمی طول کشیده با انفارکتوس مغز در ارتباط است.

– **عوامل محافظت کننده عصبی (Neuroprotective agents):** داروهایی که تمایل دارند مانع آسیب به مغز یا طناب عصبی ناشی از ایسکمی، سکنه مغزی، تشنج یا تروما شوند. برخی از آنها باید قبل از واقعه تجویز شوند. اما بقیه ممکن است چند ساعت بعد موثر باشند. آنها با مکانیسم‌های مختلفی عمل می‌کنند، اما اغلب بصورت مستقیم یا غیر مستقیم ضایعه تولید شده توسط آمینواسیدهای درون زاد تحریکی را به حداقل می‌رسانند.

– **سربرولایزین (Cerebrolysin):** ترکیب دارویی حاصل از هیدرولیز مغز خوک محتوی آمینو اسیدها، و پپتیدهای کوچک. Modified Rankin Scale (mRS) یک مقیاس پذیرفته شده عمومی جهت اندازه گیری شدت ناتوانی و از کار افتادگی و میزان نیاز به دیگران در انجام کارهای روزانه در بیماران به دنبال سکنه مغزی میباشد. این مقیاس در ۶ مرحله میزان خودکفایی و محدودیت‌های بیمار را اندازه گیری میکند که نمره ۰ معادل سلامت کامل و نمره ۶ برای بیمار مرده در نظر گرفته میشود.

National Institutes of Health Stroke Scale که به اختصار به آن NIHSS میگویند مقیاسی است که توسط National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) طراحی گردیده اختلالات نورولوژیک متفاوت در زمینه سکنه مغزی را به هم پیوند میدهد. این مقیاس بین ۰ تا ۴۲ نمره تعریف شده است که نمره بیش از ۲۵ نمایانگر سکنه وسیع میباشد. نمرات پایین نمایانگر شدت کمتر درگیری میباشد

Barthel Scale یا Barthel Index معیاری جهت اندازه گیری توانایی انجام فعالیت‌های پایه و اولیه زندگی روزمره می‌باشد. این مقیاس اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Barthel بصورت معیاری ۲۰ نمره‌ای تعریف شد کسب نمره بالاتر در این روش بیانگر خودکفایی بیشتر بیمار در انجام امور روزمره و عدم نیاز به حمایت اطرافیان میباشد. معیار Orogozo در سال ۱۹۸۳ توسط یک پزشک به همین نام جهت بررسی ناتوانی‌های فیزیکی و سطح هوشیاری به دنبال سکنه مغزی تدوین شده و همچنان بصورت گسترده‌ای مورد استفاده میباشد.

می‌توان نتیجه گرفت که داروی سربرولایزین در بیماران مبتلا به سکنه مغزی حاد ایسکمیک کارآمد بوده و از شدت آسیب بافتی در این بیماران می‌کاهد. از سوی دیگر، احتمالاً می‌تواند ناتوانی بعدی ناشی از این بیماری را نیز کاهش دهد.

اما شناخت دقیق تر و کامل تر دارو و نتایج مثبت درمانی با آن نیازمند مطالعات گسترده‌تر و تحقیقات بیشتر در این خصوص می‌باشد.

### پیشنهادات

– پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده با حجم نمونه گسترده‌تر تأثیر دارو در دو گروه مورد و شاهد بوسیله معیارهای بیشتری که در بدو مراجعه هم کارکرد شناختی و هم توانایی فیزیکی بیمار را بسنجند مقایسه شود. همچنین در پایان ماههای اول و سوم نیز به همین روش تأثیر دارو بررسی گردد تا کارایی آن بیشتر آشکار گردد.

– پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده بیماران از لحاظ محل درگیری در سکنه مغزی یکسان سازی شوند و پاسخ به درمان با سربرولایزین از طریق MRI در کنار اندکسهای فیزیکی و شناختی بررسی شود.

– پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده تأثیر مدت زمان شروع درمان به پاسخ بافتی و کارکردی به داروی سربرولایزین بررسی گردد.

– پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده تأثیر سربرولایزین، rtpa در بیماران با سکنه مغزی حاد ایسکمیک مورد مقایسه قرار گیرد.

– پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده داروی سربرولایزین در چند گروه بادوزهای مختلف و مدت زمان متفاوت مورد تجویز قرار گیرد تا پروتکل درمانی جامع‌تری برای این دارو تعریف شود.

### تعریف واژه‌ها

– **سکنه مغزی حاد (Acute stroke):** مجموعه‌ای از شرایط پاتولوژیک که با کاهش یا از دست رفتن ناگهانی عملکرد عصبی به علت ایسکمی مغزی یا خونریزی داخل جمجمه‌ای مشخص می‌شود. سکنه مغزی از روی چگونگی نکرروز بافتی از جمله موقعیت آناتومیک، درگیری عروقی، اتیولوژی، سن فرد درگیر و طبیعت خونریزی دهنده یا غیر خونریزی دهنده تقسیم بندی می‌شود.

## References

- 1- Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011; 76(6 Suppl): S85-90.
- 2- Mirzaei M, Truswell AS, Arnett K, Page A, Taylor R, Leeder SR. Cerebrovascular disease in 48 countries: secular trends in mortality 1950-2005. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2): 138-45.
- 3- Lipsanen A, Jolkkonen J. Experimental approaches to study functional recovery following cerebral ischemia. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(18): 3007-17.
- 4- Hajjar K, Kerr DM, Lees KR. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Surg* 2011; 54(3): 901-7.
- 5- Abou-Chebl A. Intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 2011; 8(3): 400-13.
- 6- Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 105(3): 225-32.
- 7- Bajenaru O, Tiu C, Moessler H, Antochi F, Muresanu D, Popescu BO, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in patients with hemorrhagic stroke. *J Med Life* 2010; 3(2): 137-43.
- 8- Skwortsova VI, Stakhovskaia LV, Shamalov NA, Kerbikov OB. [Results of the multicenter prospective study of cerebrolysin safety and efficacy in acute stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2006; Suppl 16: 41-5.
- 9- Ladurner G, Kalvach P, Moessler H, Cerebrolysin Study G. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112(3): 415-28.
- 10- Shamalov N, Stakhovskaia L, Burenchev D, Kichuk I, Tvorogova T, Botsina AI, et al. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova/Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov* 2010; 110(12 Pt 2): 34-7.

## The Cerebrolysin efficacy in acute ischemic stroke

Aminianfar M<sup>1</sup>, \*Salehi H<sup>2</sup>, Saidi A<sup>3</sup>, Ranjbar naeeni A<sup>4</sup>, Rastgo F<sup>5</sup>

Received: 18 Jul 2012

Accepted: 17 Nov 2012

### Abstract

**Background:** Cerebrolysin, a preparation of low molecular weight neuropeptide and free amino acids, has been shown to have a great affect against excitotoxicity, inhibiting free radical formation, microglia activation and additionally neurotrophic action, promoting neuronal sprouting, and improving cellular survival and stimulating neurogenesis following stroke. The aim of this study was to determine the efficacy of Cerebrolysin on acute ischemic stroke.

**Materials and Methods:** The present study was a randomised double blind clinical trial. The sample was 89 patients with confirmed the diagnosis of acute ischemic stroke. The patients divided in the intervention or control group with simple randomization. Patients in intervention group received 50ml cerebrolysin diluted in 100ml normal saline solution (totally 150 ml) infused over a time period of 30 minutes for 7 days and for control group patients, administered just 150ml normal saline infusion. Patients were assessed on days 1, 30 and 90 by Orgogozo, barthel index, MRS and NIHSS score.

**Results:** The findings indicated that the mean of scores at the end of the first month was increased in comparison with the first day, 1.68 in intervention and -10.95 in intervention and case groups respectively and these differences were meaningful statistically ( $p < 0.05$ ). The comparison of scores at the end of three month treatment to the first day reported meaningful too ( $p < 0.05$ ). The findings demonstrated that at the end of the third month as compared with the first day, added 1.68 to case group score and reduced -13.21 from the control group score.

**Conclusion:** Cerebrolysin is efficient in acute ischemic stroke patients and decreases the tissue damage severity in these patients. On the other hand, presumably it can reduces disability of the disease.

**Keywords:** Acute Ischemic Stroke, Cerebrolysin, Thrombolytic

---

1- Assistant Professor, Department of Infectious and Tropical Disease, Be'sat Hospital, Medical Faculty, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- (\*Corresponding Author) Assistant Professor, Department of Neurology, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Tel: +98 21 39955470 E-mail: hosein327@yahoo.com

3- Assistant Professor, Department of Neurology, Be'sat Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Neurology, Be'sat Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Medical Researcher, General Physician, Tehran, Iran