

مطالعه تاثیر مصرف لووستاتین بر افزایش قدرت عضلانی بیماران سکته مغزی ترومبوتیک در مسیر شاخه فوقانی شریان مغزی میانی، بستری در بیمارستان گلستان اهواز

نسترن مجدی نسب^{*}، ناصر شرف الدین زاده^{*}

چکیده

هدف: سکته مغزی پس از بیماریهای قلبی و سرطانها سومین علت مرگ و میر در افراد مسن می باشد و شایعترین و مهمترین بیماری نرولوژی است. این بیماری به علت اختلال در قدرت عضلانی و فشارهای روحی و روانی و اقتصادی که به بیمار، خانواده و اجتماع وارد می کند حائز اهمیت است. لذا نظر به اینکه درمانهای موجود عمدتاً در جهت پیشگیری از سکته مغزی است داروهایی که سبب بهبود سکته مغزی می شوند بسیار اندک است لذا داروی لووستاتین که اثر بخشی آن در بهبود قدرت عضلانی بیماران سکته مغزی در چند مطالعه ثابت شده است بررسی گردید.

روش بررسی: این تحقیق حاصل مطالعه روی ۱۰۰ بیمار (۵۰ زن و ۵۰ مرد) مبتلا به سکته مغزی ترومبوتیک در مسیر شریان مغزی میانی (شاخه فوقانی) است که بر اساس شرح حال و معاینه بالینی و سی- تی اسکن مغز تشخیص داده می شدند و در آزمایشات روتین چربیهای خون طبیعی داشتند و از قبل داروی استاتین مصرف نمی کردند. تمام بیماران تحت درمان با داروهای معمول سکته مغزی (آسپرین ۳۲۵ میلیگرم روزانه و دی پیریدامول ۲۵ میلیگرم سه بار در روز) قرار گرفتند و به صورت راندوم به دو دسته تقسیم شدند. در گروه از ۴۹ نفر (۲۷ زن و ۲۲ مرد) علاوه بر درمان معمول تحت درمان با دوز معمول لووستاتین (۲۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۳۰ روز قرار گرفتند و گروه کنترل (۵۲ نفر) به عنوان کنترل در نظر گرفته شدند. قدرت عضلانی در بدو مراجعه به اورژانس، پس از یک هفته و پس از یکماه از بروز سکته مغزی بر اساس جدول NIHSS اندازه گیری و امتیاز بندی شد و نتایج در دو گروه با هم مقایسه شد. بیماران در شرایط مساوی از نظر فیزیوتراپی قرار گرفتند.

یافته‌ها: هر دو گروه در پایان یکماه بهبود قابل قبولی نسبت به بدو مراجعه داشتند ولی در گروه تحت درمان با لووستاتین این بهبودی بارزتر بود ($p=0/001$). در بین بیماران درمان شده افرادی که (۶۵-۵۱ سالگی) داشتند پاسخ قابل قبولی داشتند ولی با وزن و جنسیت رابطه قابل قبولی بدست نیامد.

نتیجه گیری: همانطور که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است در این مطالعه نیز تاثیر مثبت لووستاتین در بهبود قدرت عضلانی تایید شد.

کلید واژه‌گان: سکته مغزی ترومبوتیک، لووستاتین، قدرت عضلانی م ع پ ۱۳۸۷؛ ۷(۱): ۱۰۵-۱۰۰

* استادیار گروه اعصاب دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسؤل : Email: n. majdinasab@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۲/۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۸/۱۶ اعلام قبولی: ۱۳۸۶/۱۲/۴

مقدمه

ضمن به این علت که به عنوان یک داروی ژنریک در آمده است قیمت آن نسبت به دیگر داروهای این گروه، کاهش بارزی داشته است. این داروها عموماً به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شوند و عوارض آنها نادر می‌باشد که شامل عوارض گوارشی، درد عضلانی و کرامپ، راش وزرد شدن پوست یا چشم می‌باشد (۲۳). از دیگر عوارض بسیار مهم استاتینها، نارسایی کبدی می‌باشد که شایع نمی‌باشد عارضه مهم دیگر میوپاتی (میوزیت) است که معمولاً چندین ماه پس از شروع درمان با سیر کاملاً آهسته ایجاد می‌شود و شامل ضعف پیشرونده منتشر در قسمت پروگزیمال بازو و پا (خفیف تا متوسط)، درد عضلانی (میالژی)، خستگی می‌باشد. این عارضه وابسته به دوز می‌باشد و معمولاً پس از قطع دارو کاملاً برطرف می‌شود. (۲۷-۲۸-۲۹)

این داروها از طریق مکانیسم های زیر موثر می‌باشند:

- ۱- عمل ضد التهابی: درمان با استاتین باعث سرکوب فعالیت سلول T و مهار آزاد شدن سیتوکین های پیش التهابی (۴-۵-۶) که واسطه اصلی پاسخهای التهابی و ایمنولوژیک در مغز در سلولهای گلایال، نورونها، و اندوتلیوم می‌شود (۷). مصرف استاتین همچنین باعث کاهش CRP که یک مارکر مهم التهاب و یک ریسک فاکتور غیر وابسته به پیشرفت سکنه مغزی ایسکمیک است، می‌شود. (۸-۹).
- ۲- درمان با استاتین ها باعث بهبود عملکرد اندوتلیال می‌شود (۱۰-۱۱-۱۲-۱۳-۱۴) همچنین این داروها سبب افزایش نیتریک اکسید می‌شوند که به نوبه خود باعث تسهیل عملکرد اندوتلیال از طریق تون عروق و حفظ مقاومت خون ورگها در برابر ایجاد لخته می‌شود (۱۵).

سکنه مغزی پس از بیماریهای قلبی و سرطانها سومین علت مرگ و میر در افراد مسن می‌باشد و شایعترین و مهمترین بیماری نروولوژی است. میزان بروز آن بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت در سال است. به طور کلی میزان مرگ و میر سکنه مغزی بین ۵۰ تا ۱۰۰ نفر جمعیت در سال است. بیشترین میزان مورتالیتی متعاقب سکنه مغزی به فاصله زمانی کوتاه بعد از سکنه است به طوری که در ۳۰ روز اول حدود ۸ تا ۲۰ درصد می‌باشد. این بیماری بر اساس شریان درگیر و منطقه ای که توسط آن خونرسانی می‌شود علائم متفاوتی ایجاد می‌کند که بر اساس شرح حال و معاینه بالینی و سی-تی اسکن مغز تشخیص داده می‌شود. یکی از علایم سکنه مغزی ضعف نیمه بدن است که از علایم درگیری شریان مغزی میانی بشمار می‌رود و الگوی خاصی دارد که باعث تشخیص آن از دیگر علل ضعف می‌شود. (۱-۲-۳) این اختلال حرکتی نیاز به بستری، درمان، مراقبت و صرف هزینه های گزافی برای بیمار است.

بدیهی است هر عاملی که باعث تسریع در بهبود بیمار و کاهش عوارض ناشی از آن شود حائز اهمیت می‌باشد و ارزش تحقیق پیدا می‌کند. تحقیقاتی در مورد تاثیر داروهای گروه استاتین در بهبود علایم بیماران مبتلا به سکنه مغزی صورت گرفته است. این داروها از طریق مکانیسم های مختلفی موثر می‌باشند. ولی هنوز تاثیر این داروها به طور قطعی بر سکنه مغزی تأیید نشده و جزء درمانهای روتین جهت سکنه مغزی نمی‌باشند. استاتینها یک گروه از داروهای کاهنده لیپیدهای خون هستند که با مهار آنزیم ۳-متیل ۳- هیدروکسی گلو تاریل کو آنزیم-آر دوکتاز باعث کاهش چربیها می‌شوند. در میان این گروه، تاثیر داروی لووستاتین به طور موثری در مطالعات تأیید شده است. در

الدین زاده

مطالعه می شدند ولی از نظر سایر ریسک فاکتورها نظیر دیابت، فشارخون، سیگار، بیماری قلبی و وضعیت اجتماعی و اقتصادی همسازی شده بود بنحوی که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. کلاسترول زیر ۲۴۰ و تری گلیسیرید زیر ۲۰۰ نرمال تلقی می شد (۵). تمام بیماران تحت درمان با داروهای تأیید شده سکنه مغزی (آسپرین ۳۲۵ میلیگرم و دی پیریدامول ۲۵ میلیگرم سه بار در روز) قرار می گرفتند (۱) یک گروه از این بیماران علاوه بر درمان معمول تحت درمان با دز لووستاتین (۲۰ میلی گرم در روز) قرار می گرفتند و گروه دوم به عنوان کنترل در نظر گرفته شدند (روش کور سازی دو سویه). به تمام بیماران عوارض احتمالی لووستاتین گوشزد شد و فرم رضایت نامه اخذ گردید. بیماران به مدت یکماه (قبل از شروع اثر ضد لیپید لووستاتین) تحت درمان قرار گرفتند. جهت ارزیابی عملکرد حرکتی و تغییر آن، دربدو مراجعه به اورژانس، یک هفته بعد و پس از یکماه از بروز سکنه مغزی قدرت عضلات بر اساس جدول NIHSS^۱ اندازه گیری و امتیاز بندی شد در این جدول هر گونه تعریف شده است و امتیاز آن نیز بیان شده است. امتیاز بندی برای حرکات صورت از (۰-۳)، اندام فوقانی (۰-۴) و اندام تحتانی (۰-۴) می باشد که قدرت نرمال امتیاز صفر و فلج کامل بالاترین امتیاز، ۱۱ را به خود اختصاص می دهد. مجموع امتیازات بیمار در هر معاینه محاسبه می شد.

تمام بیماران تحت فیزیوتراپی یکسان (توسط فیزیوتراپیست بیمارستان محل تحقیق) با دستگاه (FES)^۲ با مشخصات زمان ۱۵ - ۱۲ دقیقه، سرعت ۴ ثانیه، و فرکانس ۱۳۰ هرتز با ماکزیمم انقباض ارادی در حد ۴۰ درصد، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه نیم ساعت به صورت تکنیکهای تمرین درمانی شامل تمرینات تعادلی و هماهنگی، الگوهای تسهیل نوروماسکولار از طریق حس پروپریوسپتو (PNF)^۳ بر روی اندام مبتلا و عمدتاً با فوکوس بر گروههای عضلانی

۳- پایدار کردن پلاک عروقی و کاهش ایجاد ترومبوز توسط پلاک: مطالعات نشان داده است که استاتین باعث کاهش ماکروفازها و کاهش گسترش فاکتور بافتی و متالوپروتئینهای ماتریکس در داخل پلاک می شود (۲۰-۶). همچنین استاتین باعث افزایش محتوای سلولهای عضله صاف عروق می شود، در نتیجه باعث کاهش تخریب کلاژن و افزایش پایداری پلاک می شود (۱۶ - ۱۸).

۴- اثر بر پلاکتها: استاتین با اثر بر پلاکتها و تعادل بین روند ترومبوز/ ترومبولیز باعث کاهش سکنه مغزی می شود (۱۷). مصرف استاتین باعث کاهش فعالیت پلاکتها و تجمع آنها و در نتیجه کاهش شانس ترومبوز می شود (۲۲-۲۱-۲۰-۱۹). استاتین ممکن است باعث افزایش فعالیت آنزیم فعال کننده پلاسمینوژن شود و در نتیجه باعث تسهیل فیبرینولیز گردد (۲۶-۲۵). لذا با توجه به تحقیق آقای میچل اس.وی. الکیثند و همکاران که دردانشگاه کلمبیا انجام شد و نشان داده شد که افراد مبتلا به سکنه مغزی ترومبوتیک که تحت درمان با یک داروی استاتین قرار گرفته اند نسبت به افرادی که دارو نگرفته اند عملکرد بهتری پس از ۱۲ هفته داشته اند (۲۳) و نیز نتایج مشابهی که امین هنجنی و همکارانش بر موشها بدست آوردند (۲۴) تحقیق زیر صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به سکنه مغزی مراجعه کننده به بیمارستان گلستان اهواز بر اساس شرح حال و معاینه و سی تی اسکن مغز مورد بررسی قرار می گرفتند و افرادی که تشخیص سکنه مغزی ترومبوتیک در مسیر شریان مغزی میانی (شاخه فوقانی) برایشان مسجل می شد و در آزمایشات روتین چربیهای خون طبیعی داشتند و از قبل داروی استاتین مصرف نمی کردند وارد این مطالعه شدند و بیماران انتخابی به صورت راندوم (تصادفی ساده) به دو دسته تقسیم شدند. بیماران بدون محدودیت سن و جنس وارد

نفر ۱۲ درصد) و ۷ درصد سابقه سکته قلبی (گروه کنترل ۴ نفر ۷ درصد و گروه مورد ۳ نفر ۶ درصد) داشتند. در هر دو گروه حداکثر امتیاز ۹ و حداقل امتیاز ۴ در بدو مراجعه و پس از یک ماه در گروه کنترل حد اکثر ۷ و حداقل ۲ و در گروه مورد حداکثر ۶ و حداقل ۲ بود. متوسط امتیاز در گروه تحت درمان ۶/۵۵ و در گروه کنترل ۶/۶ در شروع و بعد از یک ماه در گروه مورد ۳/۵۱ و در گروه کنترل ۴/۳۵ بود. ۳ بیمار در گروه کنترل پس از یک هفته بدون تغییر بودند و در هر دو گروه در پایان یک ماه کاهش امتیاز دیده شد. در بررسی آماری این تحقیق در مقایسه بیماران درمان شده و درمان نشده با لووستاتین در هر دو گروه بهبودی ایجاد شده است و این مطلب در جدول ۱ با حضور $p < 0.05$ تایید می شود ولی گروه مورد بهبود بهتری داشته اند. این اختلاف قابل توجه حاکی از تاثیر مثبت دارو در مقایسه با گروه کنترل است. در شروع درمان و پس از یک هفته اختلاف بارزی بین دو گروه وجود ندارد $p = 0.138$ ولی در پایان یک ماه $p = 0.001$ می باشد که رقمی امیدوار کننده است جدول ۲. در مورد تاثیر وزن و جنس رابطه معنی داری بین این موارد و تاثیر دارو دیده نمی شود ولی در مورد تاثیر سن هر چه سن پایین تر باشد تاثیر دارو بیشتر می باشد

اکستنسورهای ارنج، مچ و انگشتان قرار گرفتند. آنالیز آماری نیز بدلیل اینکه مقیاس ارزیابی رتبه‌ای بود از تست (Npar)^۴ استفاده شد.

- 1- National Institute of Health Scaling Stroke
- 2- Functional Electrical Stimulation
- 3- Neuromuscular Facilitation Proprioception
- 4- Non Parametricnon

یافته ها

این مطالعه بر روی ۱۱۳ بیمار انجام شد که ۱۳ نفر از مطالعه حذف شدند و از ۱۰۰ نفر باقی مانده ۵۰ نفر مرد و ۵۰ نفر زن بودند. ۴۹ نفر تحت درمان با لووستاتین (۲۲ مرد ۴۵ درصد، و ۲۷ زن ۵۵ درصد) و ۵۱ نفر به عنوان گروه کنترل (۲۸ مرد ۵۴ درصد، و ۲۴ زن ۴۶ درصد) بودند. متوسط سن ۶۸ سال و متوسط وزن ۶۶ کیلو گرم بود کمترین سن ۵۱ سال و بیشترین ۸۵ سال بود. ۸۵ درصد بیماران سابقه فشار خون بالا (گروه کنترل ۴۵ نفر ۸۸ درصد و گروه مورد ۴۰ نفر ۸۱ درصد). ۳۷ درصد بیماران دیابت ملیتوس (گروه کنترل ۲۰ نفر ۳۹ درصد و گروه مورد ۱۷ نفر ۳۴ درصد) و ۱۷ درصد سابقه بیماری ایسکمیک قلب (گروه کنترل ۸ نفر ۱۵ درصد و گروه مورد ۹ نفر ۱۸ درصد) ۱۵ درصد سابقه سکته مغزی قلبی که کاملاً خوب شده بودند (گروه کنترل ۸ نفر ۱۵ درصد و گروه مورد ۷ نفر ۱۴ درصد) ۱۲ درصد سابقه مصرف سیگار (گروه کنترل ۶ نفر ۱۱ درصد و گروه مورد ۶

جدول ۱: مقایسه تاثیر استاتین بر قدرت عضلانی در گروه کنترل و هدف

P.value	حداکثر	حداقل	انحراف معیار	متوسط قدرت عضلانی	تعداد	روز	استاتین
	۹	۴	۱/۳۹۱	۶/۶۰	۵۱	۰	عدم دریافت
۰/۰۰۲	۷	۲	۱/۳۰۹	۴/۳۵	۵۱	۳۰	
	۹	۴	۱/۳۰۸	۶/۵۵	۴۹	۰	دریافت
۰/۰۰۱	۶	۲	۱/۲۷۷	۳/۵۱	۴۹	۳۰	

جدول ۲: مقایسه تاثیر استاتین بر قدرت عضلانی در روز هفتم و سی ام

روز	دریافت استاتین	تعداد	میانگین امتیاز
۰	خیر	۵۱	۴۳/۴۴
	بلی	۴۹	۵۰/۲۳
۷	خیر	۵۱	۴۶/۴۱
	بلی	۴۹	۴۸
۳۰	خیر	۵۱	۶۰/۴۵
	بلی	۴۹	۴۰/۱۴
جمع		۱۰۰	

بحث

با در نظر گرفتن هزینه پایین داروی لووستاتین و بهبود نسبی که ایجاد می کند به صرفه می باشد که از این دارو و موارد مشابه استفاده شود ضمن آنکه توصیه می گردد در تحقیقات بعدی اثر دارو در مورتالیته بررسی گردد.

در مجموع یافته های این تحقیق با تحقیقات خارج از کشور هماهنگی داشته مضافا تاثیر موارد جانبی مانند وزن، سن و جنسیت نیز در این تحقیق لحاظ شده است و همچنین با حذف بیمارانی که سابقه مصرف استاتین داشتند، احتمال تاثیر ناشی از مصرف مزمن این داروها از بین رفته است. لذا

منابع

- 1- Adams and Victor's, Maurice Vhctor ,Allan H. Ropper, Cerebrovascular Diseases. Principles of neurology. 2005; 821.
- 2- Lewis P. Rowland. Vascular Diseases. Merritt's Neurology. 2002; 441-444.
- 3- Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Vascular Diseases of the Nervous System. Neurology in Clinical Practice. Volume 2, 2005; 339.
- 4- Di Napoli P, Taccardi AA, oLiver M, ET AL. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. Eur Heart J. 2002; 23: 1908-1921.
- 5- Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effect beyond lipid lowering. Am J Cardiol. 2003; 91: 23B-29B.
- 6- Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in management of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2000; 35: 1-10.

- 7-Engstrom G, Lind P, Hedblad P, ET AL. Effect of cholesterol and inflammation- sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation*. 2002;105:2632-2637.
- 8- Ridker PM , Rifai N, Rose L, ET AL. Comparison of C-reactive protein and low -density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-1565.
- 9-Ridker PM , Rifai N, Clearfield M, et al. for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for The targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-1965.
- 10-Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation*. 2003;107: 2805-2809.
- 11-Vogel RA. Head and heart: The endothelial connection. *Circulation*. 2003;107:2766- 2768.
- 12-Crouse JR. Effects of statins on carotid disease and stroke. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10:535-541.
- 13-Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:543-559.
- 14-Egashira K, Hirooka Y, et al. Pravastatin improves endothelium vasomotion. *Circulation*. 1994;89:2519-2524.
- 15-Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke*. 1999;30:1969-1973.
- 16-Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol*. 2003;91:4B-8B.
- 17-Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol*. 2003;26:111-114.
- 18-Rogler G, Lackner KJ, Schmitz G. Effects of statins on human vascular smooth muscle cell. *Am J Cardiol*. 1995;76:114-116A.
- 19-Vaughan CJ, Delanty N, Basson CT. Statin therapy and stroke prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:219-224.
- 20-Rosenstock RS, Tangney C. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA*. 1998; 279:1643-1650.
- 21-Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E. Effects of statin therapy. *Circulation*. 2002;106: 399-402.
- 22-Lacose L , Lam JYT, Hung J, et al. Correction of the increased thrombogenic potential. *Circulation*. 1995;92:3172-3177.
- 23-M.S V. Elkind, A. C. Flint, R.R. Sciacca. Lipid- lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality. *Neurology*. 2005;65:253-258.
- 24-Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M. Mevastatin , reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxid synthase in mice. *Stroke*. 2001;32:980-986.
- 25-Sironi L, Cimino M, Guerrini U. Treatment with statins after induction of ischemia in rats reduces the extent of brain damage. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*. 2003;23: 322-327.
- 26- Adrian Burton. Previous treatment with statins improves outcome in Non -lacunar ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32:990-995.
- 27- Majaz Moonis, Kevin Kane, Ute Schwiderski. HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve acute ischemic stroke outcome. *Stroke*. 2005;36:1298
- 28-Ghirlanda G, Oradei A, Manto A. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: *J Clin Pharmacol*. 1993;33:226-229.
- 29-London SF, Gross KF, Ringel SP. Cholesterol-lowering agent myopathy (CLAM). *Neurology*. 1991;41:1159-1160.