

درمان انفارکتوس خلف مغزی با استفاده از هپارین، وارفارین، آسپیرین: گزارش ۳۵ مورد

دکتر مسعود اعتمادی فر^۱، شهرام اویس قرن، آنژلا حمیدیا

چکیده مقاله

مقدمه. با وجود آنکه مطالعات و کارآزماییهای بالینی زیادی در مورد انفارکتوس مغزی و درمانهای احتمالی آن انجام شده است ولی تعداد مطالعاتی که اختصاصاً در زمینه انفارکتوس خلف مغزی انجام شده باشد بسیار کم است.

روشها. این پژوهش یک مطالعه توصیفی است که بر روی بیماران مبتلا به انفارکتوس خلف مغزی (بر اساس یافته‌های بالینی و تأیید تشخیص به وسیلهٔ **Magnetic Resonance Imaging (MRI)**) انجام شده است. درمان با هپارین وریدی (با دوز ۱۰۰۰ واحد در ساعت) در بیمارستان شروع شد و تا ۳ ماه با مصرف وارفارین ادامه یافت. سپس برای بیماران آسپیرین (روزانه ۳۲۵ میلی‌گرم) تجویز گردید.

نتایج. در مجموع ۳۵ بیمار وارد مطالعه شدند که حداقل ۶ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند. هیچ مورد مرگ و میر، عود بیماری، خونریزی در زمینه انفارکتوس رخ نداد (حدود اطمینان ۹۵ درصد= صفر تا ۱۰ درصد).

بحث. این مطالعه نشان داد که رژیم مورد استفاده قادر به کاهش میزان مرگ و میر و عود انفارکتوس خلف مغزی بوده است بدون آنکه میزان خونریزی در زمینه انفارکتوس را (که می‌تواند ناشی از مصرف داروهای ضد انعقادها باشد) افزایش دهد.

● واژه‌های کلیدی: داروهای ضد انعقادی، انفارکتوس مغزی حاد، گردش خون خلفی، هپارین، وارفارین، آسپیرین.

مقدمه

هرچند مطالعات زیادی در زمینه انفارکتوس مغزی انجام شده ولی مطالعاتی که منحصراً در زمینه انواعی از انفارکتوس مغزی که به علت ایجاد ایسکمی در جریان خون خلفی ایجاد شده باشد پرداخته بسیار معدود است (۱). بنا به دلایل زیر به نظر می‌رسد انجام تحقیقاتی به صورت اختصاصی در زمینه انفارکتوس خلف مغزی لازم باشد.

میزان عود سالانه انفارکتوس مغزی در چهار زیرگروه آن متفاوت است، به طوری که در انفارکتوس کامل گردش خون قدامی مغز این میزان ۶ درصد، در انفارکتوس لا کونار ۹ درصد، در انفارکتوس گردش خون قدامی مغز ۱۷ درصد و در انفارکتوس گردش خون خلفی مغز این میزان ۲۰ درصد است (۲). بالاترین

میزان عود سالانه، در انفارکتوسهای گردش خون خلفی مغز دیده می‌شود. بیماران مبتلا به انفارکتوس گردش خون خلفی مغز بیشترین عود را بلافاصله پس از انفارکتوس اولیه دارند، هرچند که در طول سال اول نیز احتمال عود وجود دارد، بر خلاف بیماران مبتلا به انفارکتوس جزئی گردش خون قدامی مغز که احتمال عود فقط بلافاصله بعد از انفارکتوس اولیه وجود دارد یا در بیماران مبتلا به انفارکتوس لا کونار، که میزان عود در طول سال تقریباً ثابت است (۲). نکتهٔ دیگر اختلاف نظری است که در زمینه کاربرد درمانهای پیشنهادی متفاوت برای انفارکتوس مغزی مطرح است. هرچند تعدادی از کارآزماییهای بالینی تصادفی شده به اندازه کافی بزرگ بوده است که هرگونه اثر درمانی یا خطر بالقوه عمده را رد کند ولی هیچیک به آن اندازه گسترده نبوده است که به بررسی اثرات درمانی یا خطرات بالقوه در مقیاسهای متوسط بپردازد (۳). یک دلیل احتمالی در مورد اختلاف نتایج کارآزماییهای انجام شده شاید این باشد که در این مطالعات زیرگروههای متفاوت انفارکتوس مغزی یکسان درمان شده‌اند که هر یک به گونه‌ای متفاوت به این درمان پاسخ می‌دهند و لذا مطالعات، قدرت کافی برای شناسایی اثرات درمانی در مقیاسهای متوسط را نداشته‌اند. با توجه به این مطالب و نیز مشاهدات اولیه انجام شده یک مطالعه توصیفی طراحی شد و در آن به بررسی اثرات یک رژیم درمانی و پیشگیری‌کننده در بیماران مبتلا به انفارکتوس خلف مغزی پرداخته شد تا بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه در مورد طراحی یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده در این زمینه تصمیم‌گیری شود.

روشها

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی است که بر روی بیماران مشکوک به انفارکتوس مغزی ارجاع شده به مرکز پزشکی الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در فاصلهٔ زمانی سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۸ انجام شد. بیمارانی وارد مطالعه می‌شدند که علائم اختلال گردش خون خلفی مغز در طی ۴۸ ساعت گذشته در آنها ایجاد شده بود. علایمی که به عنوان اختلال گردش خون خلفی مغز در نظر

۱ - بخش داخلی اعصاب، مرکز پزشکی الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان.

بیماران به ترتیب ۱۰ و ۱۲/۵۷ ماه بود. ۲۱ نفر از بیماران کمتر از یک سال پیگیری شدند در صورتی که ۱۴ نفر از بیماران به مدت بیشتر از یکسال در مطالعه بودند. هیچگونه مرگ و میر یا عود انفارکتوس یا حوادث خونریزی دهنده علامت دار در زمینه انفارکتوس رخ نداد. هیچیک از بیماران در طول پیگیری از مطالعه خارج نشدند.

بحث

هرچند که مصرف هپارین در درمان انفارکتوس حاد مغزی به طور معمول توصیه نمی شود ولی از آنجایی که بنا بر منابع موجود، انفارکتوسهای خلف مغزی میزان عود نسبتاً بالایی بلافاصله بعد از بهبودی اولیه دارند (۲)، لذا کاربرد هپارین در درمان مرحله حاد انفارکتوس خلف مغزی و جایگزینی آن با وارفارین توجیه پذیر به نظر می رسد. با توجه به آنکه بیشترین فایده وارفارین در انفارکتوسهای مغزی در ۲ تا ۴ ماه اول بعد از انفارکتوس ذکر شده است (۵) لذا مصرف وارفارین تا ۳ ماه برای کلیه بیماران تجویز شد. پس از ۳ ماه برای پیشگیری از عود انفارکتوس مغزی برای کلیه بیماران آسپیرین تا پایان عمر تجویز شد.

برجسته ترین یافته این تحقیق میزان بقای بیماران است که ۱۰۰ درصد بوده است. چنانچه بخواهیم از این یافته چنین نتیجه گیری کنیم که رژیم درمانی و پیشگیری مورد استفاده قادر به جلوگیری از وقوع مرگ و میر در بیماران مبتلا به انفارکتوس خلف مغزی بوده بدون آنکه خطر حوادث خونریزی دهنده در زمینه این انفارکتوس را افزایش دهد موانع احتمالی چندی در برابر این تفسیر وجود خواهد داشت.

اولین احتمال، عدم پیگیری کافی بیماران است. به عبارت دیگر با توجه به آنکه این مطالعه از انواع مطالعات اندازه گیری بقا است، لذا به دلیل پیگیری ناکافی بیماران از نظر زمانی حادثه مورد انتظار (عود انفارکتوس) امکان وقوع را نیافته است. ولی این احتمال درست به نظر نمی رسد زیرا همانگونه که ذکر شد بیماران مبتلا به انفارکتوس خلف مغزی میزان عود نسبتاً بالایی بلافاصله پس از انفارکتوس اولیه دارند و سایر موارد عود نیز در طول سال اول پس از انفارکتوس رخ می دهد (۲) و حال آنکه کلیه بیماران این مطالعه حداقل به مدت ۶ ماه پیگیری شده اند و ۱۴ نفر از آنان به مدت بیشتر از یکسال پس از انفارکتوس اولیه پیگیری شده اند.

دومین احتمال، تعداد کم بیمارانی است که در این پژوهش مورد مطالعه قرار گرفته اند. برای بررسی اهمیت این موضوع از حدود اطمینان ۹۵ درصد نسبت یافته شده در این طرح (صفر درصد) استفاده شد. از آنجایی که تمام بیماران حداقل به مدت ۶ ماه پیگیری شده اند لذا میزان مرگ و میر پس از یک هفته، یک ماه و ۶ ماه از وقوع انفارکتوس اولیه همگی برابر صفر درصد می باشد که حدود اطمینان ۹۵ درصد آن بین صفر تا ده درصد می باشد. به علاوه

گرفته شد عبارت بودند از سرگیجه، آتاکسی، استفراغ، دوبینی، پاراستزی اندامها و صورت و علائم مشابه. به علاوه، تمام بیماران باید هیچ منع مصرفی در مصرف هپارین نمی داشتند و سابقه مصرف روزانه آسپیرین یا داروی ضد انعقاد را ذکر نمی کردند.

اگر در بیماری معیارهای بالا وجود داشت، بستری می شد و برای رد کردن انفارکتوس مغزی هموراژیک برای وی سی تی اسکن مغز انجام می شد. سپس هپارین وریدی با دوز ۱۰۰۰ واحد در ساعت برای وی شروع می شد و پس از آن بر اساس زمان ترومبوپلاستین فعال شده (Activated Partial Thromboplastin Time) دوز هپارین تعدیل می شد (۲). پس از تثبیت بیمار با Magnetic Resonance Imaging (MRI) مغزی انجام می شد و تنها بیمارانی که تشخیص آنها به وسیله MRI تأیید می شد وارد مطالعه می شدند.

تمام بیماران به مدت ۱ تا ۲ هفته در بیمارستان بستری می شدند. ۵ روز پس از شروع بستری بیمار در بیمارستان، وارفارین خوراکی با دوز روزانه ۱۰ میلی گرم شروع و سپس بر اساس International Normalized Ratio (INR) این دوز تعدیل می شد (۲). البته قبل از شروع وارفارین شمارش کامل گلبولی، تعداد پلاکتها، INR پایه و تستهای کبدی برای بیماران چک می شد. ۵ روز پس از شروع وارفارین، تزریق هپارین متوقف می شد. تجویز وارفارین تا ۳ ماه ادامه می یافت و سپس با تجویز آسپیرین خوراکی روزانه ۲۲۵ میلی گرم جایگزین می شد. برای هر بیمار چک لیستی شامل اطلاعات مربوط به علائم حین مراجعه، سن، جنس، ابزارهای تشخیصی مورد استفاده مانند سونوگرافی داپلر، شمارش کامل گلبولی، تعداد پلاکتها، INR پایه و تستهای کبدی، مدت زمان پیگیری بیمار تکمیل می شد.

حدود اطمینان ۹۵ درصد یک نسبت که صورت آن صفر می باشد بر اساس فرمول Blyth محاسبه شد (۴).

نتایج

سی و پنج بیمار وارد مطالعه شدند. متوسط سنی بیماران ۶۳/۲۳ سال و خطای انحراف از میانگین آن ۱/۴۲ سال بود (جدول ۱). شایعترین تظاهرات حین مراجعه بیماران سرگیجه و آتاکسی و نادرترین آنها وزوز گوش و افتادن بود (جدول ۲). از عوامل خطر شناخته شده انفارکتوس در برخی از بیماران هیچ موردی وجود نداشت. ۲۴ نفر از بیماران مبتلا به پرفشاری خون بودند، ۱۲ نفر دیابت داشتند. ۹ نفر مبتلا به هیپرلیپیدمی بوده و تنها ۲ نفر سابقه سکته قلبی در گذشته را ذکر می کردند. برای ۱۳ نفر از بیماران سونوگرافی داپلر انجام شد. از این تعداد ۸ نفر گرفتاری شریان ورتبرال چپ و ۲ نفر گرفتاری شریان ورتبرال راست داشتند و در ۳ نفر شریانهای ورتبرال کاملاً سالم بود.

بیماران حداقل به مدت ۶ ماه پیگیری شدند. میانه و میانگین پیگیری

قرار گرفته بود در ۸ بیمار از ۱۰۶ بیمار مورد مطالعه این حوادث رخ داده است (۶) (۷/۷۵ درصد با حدود اطمینان ۹۵ درصد ۲/۳ تا ۱۴/۳۳ درصد). با توجه به این مطالعات در مورد میزان وقوع حوادث خونریزی دهنده بعد از انفارکتوس خلف مغزی با این رژیم درمانی - پیشگیری قضاوت صحیحی نمی توان انجام داد. پارامتر دیگری که در این مطالعه می توان آن را محاسبه نمود میزان عود انفارکتوس است. میزان عود سال اول انفارکتوسهای خلف مغزی حدود ۲۰ درصد برآورد شده است (۲). با این رژیم درمانی - پیشگیری میزان عود سال اول انفارکتوس خلف مغزی صفر درصد بوده است که حدود اطمینان ۹۵ درصد آن بین صفر تا ۲۳/۲ درصد می باشد.

در نهایت به نظر می رسد بتوان گفت این رژیم درمانی - پیشگیری احتمالاً قادر به کاهش میزان مرگ و میر و عود ناشی از انفارکتوس بوده بدون آنکه ریسک وقوع حوادث خونریزی دهنده در زمینه انفارکتوس را بالا ببرد ولی تأیید این یافته نیاز به طراحی کارآزماییهای بالینی تصادفی شده با تعداد بیشتری بیمار دارد.

همانگونه که ذکر شد تنها ۱۴ نفر از بیماران به مدت یک سال پیگیری شدند، لذا هرچند که این نسبت مرگ و میر نیز صفر درصد می باشد ولی حدود اطمینان ۹۵ درصد آن از صفر تا ۲۳/۲ درصد محاسبه می شود. در یک مطالعه بر روی ۱۲۹ بیمار مبتلا به انفارکتوس خلف مغزی در مدت یک هفته ۵ درصد بیماران فوت نمودند. این درصد تا پایان ماه اول به ۷ درصد، تا پایان ۶ ماه به ۱۴ درصد و تا پایان یکسال به ۱۹ درصد رسید (۳). با توجه به این یافته ها می توان گفت که رژیم درمانی مورد استفاده حداقل میزان مرگ و میر ۶ ماهه را کاهش داده است ولی در مورد سایر میزانها قضاوتی نمی توان کرد.

احتمال سوم، تعداد نا کافی بیماران برای شناسایی حوادث خونریزی دهنده در زمینه انفارکتوس می باشد. بار دیگر یک نسبت صفر درصد دیده می شود که حدود اطمینان ۹۵ درصد آن بین صفر تا ده درصد می باشد. در یک مطالعه از ۲۹۶ بیمار مورد مطالعه که با هپارین درمان می شدند در ۴ بیمار حوادث خونریزی دهنده رخ داد (۲) (۱/۳۵ درصد با حدود اطمینان ۹۵ درصد ۰/۳۷ تا ۳/۳۹ درصد) یا در مطالعه دیگری که باز هپارین در درمان بیماران مورد استفاده

مراجع

- 1- The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar stenosis. *Stroke* 1998; 29(7): 1389-92.
- 2- Warlow CP, et al. *Stroke a practical guide to management*. Blackwell Science; 1996.
- 3- Adams RD, Victor M. *Principles of neurology*. Philadelphia: Mc Graw Hill 1997.
- 4- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-26.
- 5- Zar J. *Biostatistical analysis*. Prentice Hall International 1996.
- 6- Sandercock PAG, Van den Belt AGM, Lindley RI, Slaterry J. Antithrombotic therapy in acute ischemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 17-25.