

بررسی اثرات درمانی دگزامتازون بر روی بیماران مبتلا به سکته مغزی

دکتر محمد حسین چلبی^۱ - دکتر محمد حسن اسلامی^۲ - دکتر محمد علی حکیمی^۳

چکیده

سکته مغزی یکی از بیماریهای شایع نورولوژیک است که هم سبب مرگ و میر و هم باعث عوارض گوناگون میشود. جهت درمان ادم مغزی ایجاد شده در سکته های مغزی از داروهای مختلفی استفاده میشود که یکی از آنها دگزامتازون است. در سالهای اخیر در مورد سودمندی این دارو در سکته های مغزی اختلاف نظر وجود داشته است از همین رو بر آن شدیم اثرات دگزامتازون را در بیمارانی که برای اولین بار دچار سکته مغزی میشوند مورد بررسی قرار دهیم. در این طرح که به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور طی مدت ۳ سال از ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹ انجام شد ۲۱۰ بیمار در محدوده سنی ۸۰-۵۰ سال که برای اولین بار دچار سکته شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به دو گروه مساوی ۱۰۵ نفره به طور تصادفی تقسیم شدند. به گروه اول دگزامتازون و به گروه دوم پلاسبو تجویز شد. از نظر سایر درمانهای دارویی و غیر دارویی هر دو گروه از هر نظر مشابه بودند. میزان مرگ و میر، طول مدت بستری، سطح هوشیاری، اختلالات حرکتی وحسی در هر دو گروه مقایسه شد که اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد و فقط از نظر اختلال حرکتی در گروهی که دگزامتازون دریافت کرده بودند عوارض بیشتری دیده میشد که از نظر آماری هم معنی دار بود. با توجه به این نتایج و عوارض جانبی متعدد داروی دگزامتازون توصیه می گردد در بیماران دچار سکته مغزی از این دارو استفاده نشود و جهت کاهش ادم مغز از سایر روشها بهره گیری شود.

واژه های کلیدی: سکته مغزی، دگزامتازون، درمان بیماران

مقدمه

از عوارض سکته های مغزی در مراحل اولیه ادم مغزی می باشد که هم می تواند در صورت شدت ادم باعث مرگ بیمار شده و در غیر اینصورت سبب عوارض دیگری از جمله کاهش سطح هوشیاری، افزایش آسیب سلولهای مغزی و در نتیجه ایجاد عوارض نورولوژیک بیشتر در بیمار گردد.

جهت کاهش ادم مغز در این بیماران که بیشتر از نوع سیتوتوکسیک است^(۱). از داروهای گوناگونی استفاده شده است. یکی از این داروهای متداول در این زمینه دگزامتازون است که از دسته داروهای گلوکوکورتیکوئیدی میباشد.

با توجه به اینکه در چند سال اخیر در مورد کارآئی دگزامتازون در بیماران دچار سکته مغزی اختلاف نظر وجود داشته است و نیز این دارو دارای عوارض جانبی متعددی میباشد، بر آن شدیم در

حوادث عروقی مغز سومین علت مرگ و میر در جوامع غربی به دنبال سکته های قلبی و سرطانها می باشند^(۲) دسته عمده ای از حوادث عروقی مغز سکته های مغزی می باشد که معمولاً^(۳) بدنبال ترومبوز یا آمبولی ایجاد می شوند. سکته های مغزی علاوه بر ایجاد مرگ و میر (Mortality) باعث ناتوانی بیمار (Morbidity) در تمام طول عمر می شوند که می توانند به صورت اختلالات گوناگون حرکتی، حسی، تکلمی، حافظه و بینایی و غیره باشند که بستگی به محل آناتومیک عروق گرفتار

۱ و ۲ - استادیار گروه بیماریهای داخلی مغز و اعصاب
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
دارد^(۲).

وی کنترل گردید. بعضی از موارد بیماران جهت کنترل ادم مغزی نیاز به تجویز مانیتول پیدا میکردند که در هر دو گروه به بیمار داده میشد. فیزیوتراپی برای هر دو گروه انجام گردید.

روش جمع آوری اطلاعات: برای این تحقیق پرسشنامه ای در نظر گرفته شده که در موقع بستری شدن خصوصیات بیمار از نظر سن و جنس ثبت می گردید و همچنین علائم بیمار از نظر وضعیت حرکتی اندامها بر اساس درجه بندی بین صفر پنجم تا $\frac{5}{5}$ و سطح هوشیاری که به صورت هوشیار، خواب آلود، استوپور، سمی کوما، کوما و اختلالات حسی به صورت وجود دارد یا خیر ثبت می شد. در موقع ترخیص بیمار نیز در قسمت دوم پرسشنامه وضعیت حرکتی و حسی و سطح هوشیاری بیماران ثبت گردید. طول مدت بستری و مرگ و میر احتمالی نیز در پرسشنامه درج میگردد.

پس از پایان طرح تمام یافته های فوق به صورت کد مشخص وارد کامپیوتر شد و نتایج آن بصورت جداول و شاخصهای آماری ارائه گردید.

نتایج

در این تحقیق ۲۱۰ نفر بیمار مبتلا به سکته مغزی (C.V.A) شرکت نمودند که به دو گروه ۱۰۵ نفری تقسیم شدند. دامنه تغییرات سن این افراد از ۵۰ تا ۸۰ سال بود با میانگین 69.3 ± 8.5 سال (Means \pm S.D). از نظر جنسیت ۸۴ نفر مرد و ۱۲۶ نفر زن بودند.

از نظر وضعیت هوشیاری در هنگام مراجعه ۰/۵٪ در حالت کوما، ۷/۶٪ در حالت سمی کوما، ۶/۷٪ استوپور و ۱۸/۶٪ خواب آلود و بقیه هوشیار بودند. از نظر سیستم حسی هر دو گروه در هنگام مراجعه وضعیت یکسانی داشتند. در این تحقیق میزان مرگ کلی ۸/۶٪ (۱۸) مورد بود. دو گروه مورد بررسی از نظر سن وضعیتی یکسان داشتند. جدول (۱)، پارامترهای سن در دو گروه مورد

زمینه مصرف این دارو در بیماران سکته مغزی مطالعه ای بصورت کارآزمایی بالینی انجام دهیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تحلیلی بوده و به روش کارآزمایی بالینی (دوسوکور) Clinical trial انجام شد. بیمار و پزشک معاینه کننده از اینکه کدام بیمار دارونما یا دارو مصرف میکند مطلع نبودند. در این مطالعه طبق هدف، گروه مورد کسانی هستند که دگزامتازون دریافت نکرده و به آنها دارونما یا پلاسبو داده می شد و گروه شاهد کسانی بودند که دگزامتازون طبق روال معمول دریافت می کردند. متغیرهای مورد مطالعه در این طرح مرگ و میر، تغییرات سطح هوشیاری، تغییرات علائم حرکتی و حسی است. افراد مورد مطالعه در این تحقیق عبارت بودند از کلیه بیمارانی که برای اولین بار دچار سکته مغزی (C.V.A) شده و در گروه سنی ۵۰ تا ۸۰ ساله قرار داشته و جهت درمان در طول مدت مطالعه (بین سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹) به مرکز پزشکی راه آهن یزد که مرکز تخصصی مغز و اعصاب استان است مراجعه کرده بودند. افراد مورد مطالعه بطور تصادفی توسط مسئول پرستاری بخش به دو گروه A و B تقسیم و سپس به گروه A به عنوان شاهد داروی دگزامتازون و به گروه B بعنوان مورد دارونما تجویز می شد.

در طول دوره بستری در بیمارستان مراقبتها و سایر داروها یکسان بود و متغیرهای وابسته مثل میزان بهبودی توسط پزشک متخصص که از نوع دارو اطلاعی نداشت ارزیابی و در پرسشنامه ثبت می شد. تعداد نمونه طبق محاسبات آماری برای هر گروه ۱۰۵ نفر در نظر گرفته شد.

در این تحقیق فقط بیمارانی مورد مطالعه قرار گرفتند که دچار انفارکتوس مغزی شده اند و در مواردی که در حین تحقیق با انجام سی تی اسکن مغزی معلوم میشد بیمار دچار خونریزی مغزی است از طرح خارج میشد.

در جریان درمان تمام شرایط در هر دو گروه یکسان نگه داشته شد و هر بیماری که احتیاج به کنترل فشارخون و دیابت یا هیپرلیپیدمی داشته است، فشار خون بیمار و دیابت و هیپرلیپیدمی

در این جدول حرکت اندامهای راست و چپ را در موقع ورود و ترخیص بیمار مقایسه شده است که طبق این جدول افرادی که گرفتاری در سمت راست داشته اند و دگزامتازون گرفته اند نتیجه بدتری داشته اند تا آنهایی که نگرفته اند بطوری که در گروه شاهد ۳۹/۸٪ بهبودی و ۵۶/۱۱٪ بدون تغییر و ۴/۱٪ بدتر شده اند در حالی که در گروه مورد ۵۷٪ بهبودی و ۳۷/۴٪ تغییری نکرده اند و ۵/۶٪ بدتر شده اند و این تفاوت معنی دار است ولی در افرادی که اندامهای چپ گرفتار شده بوده است اختلاف بین دو گروه معنی دار نیست.

جدول ۱: پارامترهای سن در دو گروه مورد بررسی

گروه مورد بررسی	تعداد	X	S.D
شاهد	۱۰۰	۶۹/۲	۸/۶
مورد	۱۰۱	۶۹/۴	۸

P-Value=۰/۸۸۱

جدول ۲: توزیع فراوانی از نظر جنس دو گروه مورد بررسی

گروه جنس	شاهد		مورد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۳۹	۳۷/۱	۴۵	۴۲/۹
زن	۶۶	۶۲/۹	۶۰	۵۷/۱
جمع	۱۰۵	۱۰۰	۱۰۵	۱۰۰

P-Value= ۰/۴

جدول ۳: مقایسه سطح هوشیاری در دو گروه مورد بررسی

گروه	شاهد (دگزامتازون)		مورد (پلاسبو)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تغییرات سطح هوشیاری				
بدتر شده	۳	۷/۹	۳	۱۱/۱
فرقی نکرده	۸	۲۱/۱	۳	۱۱/۱
بهبتر شده	۲۷	۷۱	۲۱	۷۷/۸
جمع	۳۸	۱۰۰	۲۷	۱۰۰

بررسی را نشان می دهد (PValue= ۰/۸۸۱) و تفاوتی بین سن دو گروه مورد بررسی وجود ندارد.

تفاوت نسبت جنسی در دو گروه مورد بررسی به وسیله آزمون مجذور کای آزمون گردید که در هر دو گروه از نظر جنسیت تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

برای بررسی وضعیت سطح هوشیاری و تغییرات آن در دو گروه مورد بررسی متغیری بدین نحو معرفی شد که اگر در بیماری سطح هوشیاری بعد از درمان کاهش یافته باشد تحت عنوان بدتر شده و اگر سطح هوشیاری او بهتر شده باشد تحت عنوان بهتر شده و اگر سطح هوشیاری او پایین باشد و در اثر درمان تغییری نکرده باشد تحت عنوان بدون تغییر و اگر از اول سطح هوشیاری او کد ۵ یعنی هوشیار باشد و در آخر هم هوشیار مانده باشد در اینصورت چون نمی توانسته بهتر شده باشد به عنوان نمونه نامشخص وارد شد و نتایج در جدول (۳) منعکس است.

برای آزمون ارتباط بین تغییرات سطح هوشیاری و گروههای مورد بررسی، چون داده ها از نوع اسمی و رتبه ای بودند از آزمون Mann-Whitney استفاده گردید و با P-Value=۰/۶۴ (آزمون دو دامنه) تفاوت معنی داری وجود نداشت. توجه شود در این جدول افرادی که از اول، سطح هوشیاری کامل داشتند و تا آخر تغییری نکرده بودند حذف شدند که اگر آنها را جزء گروه فرقی نکرده ها به حساب بیاوریم (P-Value=۰/۶۸۹) در نتیجه فرقی ندارد.

در مورد وضعیت سیستم حرکتی بیماران در هر دو گروه بیماران به طور معنی داری بهبود یافته بودند یعنی نسبت بهبود یافته ها به بدتر شده ها به طور معنی داری بیشتر است این تفاوت به وسیله آزمون Wilcoxon signed Rank test آزمون شد و در هر دو گروه با $P-Value \leq 0$ معنی دار شده است. همچنین تفاوت میزان بهبودی در دو گروه مورد و شاهد با $P-Value = ۰/۰۴۲$ معنی دار است. توجه شود که در این جدول ((تعداد)) موارد اندامهایی هست که مشکل داشته اند و ملاحظه میشود که موارد یا اندامهای مشکل دار در دو گروه مورد و شاهد تقریباً یکسان است. اندامهای مشکل دار در ۴ بخش اندام فوقانی راست و چپ و اندام تحتانی راست و چپ تقسیم بندی شده است.

جدول ۴: مقایسه وضعیت سیستم حرکتی بیماران هنگام ترخیص نسبت به هنگام بستری

مورد (پلاسبو)		شاهد (دگزامتازون)		گروه	وضعیت سیستم حرکتی هنگام ترخیص نسبت به هنگام بستری
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۵۷/۱	۱۱۷	۴۴/۶	۹۱	بهبود شده بدون تغییر بدتر شده	
۳۹/۵	۸۱	۵۱	۱۰۴		
۳/۴	۷	۴/۴	۹		
۱۰۰	۲۰۵	۱۰۰	۲۰۴	جمع	
p=۰/۰۰۰		P=۰/۰۰۰			
p=۰/۰۴۲					

جدول ۵: وضعیت سیستم حرکتی هنگام ترخیص نسبت به هنگام بستری

P-Value	مورد (پلاسبو)		شاهد (دگزامتازون)		گروه	محل درگیری
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۰۲۷	۵۷	۶۱	۳۹/۸	۳۹	بهبود شده بدون تغییر بدتر شده	راست (بالا و پایین)
	۳۷/۴	۴۰	۵۶/۱	۵۵		
	۵/۶	۶	۴/۱	۴		
	۱۰۰	۱۰۷	۱۰۰	۹۸	جمع	
۰/۲۰۰ NS*	۵۷/۱	۵۶	۴۹/۱	۵۲	بهبود شده بدون تغییر بدتر شده	چپ (بالا و پایین)
	۴۱/۹	۴۱	۴۶/۲	۴۹		
	۱/۰۰	۱	۴/۷	۵		
	۱۰۰	۹۸	۱۰۰	۱۰۶	جمع	
	۰/۱۸۲ NS		۰/۳۶۷		P-Value	

* تفاوت معنی دار نیست (No significant).

جدول ۶: مقایسه وضعیت سیستم حسی بیماران هنگام ترخیص نسبت به هنگام بستری شدن

مورد (پلاسبو)		شاهد (دگزامتازون)		گروه	وضعیت سیستم حسی هنگام ترخیص نسبت به هنگام بستری
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۱۸/۸	۱۸	۱۱/۱	۱۰	بهبود شده (غیر طبیعی ← طبیعی) بدون تغییر بدتر شده (طبیعی ← غیر طبیعی)	
۷۹/۱	۷۶	۸۷/۸	۷۹		
۲/۱	۲	۱/۱	۱		
۱۰۰	۹۶	۱۰۰	۹۰	جمع	
۰/۰۰۰		۰/۰۰۷		P-Value داخل گروهها Wilcoxon signed Ranks test	
۰/۱۴۵ *				p-value بین گروهها X ²	

* برای ایجاد قابلیت آزمون (رسیدن حداقل تعداد نمونه در هر خانه جدول) سطر دوم و سوم با هم جمع شده است. در این جدول وضعیت حسی بیمار مورد مطالعه قرار گرفته که علیرغم اختلاف ظاهری بین این دو گروه و با توجه به P-Value محاسبه شده این اختلاف معنی دار نمی باشد

جدول ۷: میزان مرگ و میر در دو گروه مورد بررسی

گروه	تعداد کلی	تعداد مرگ	میزان مرگ*
شاهد (دگزامتازون)	۱۰۵	۸	۷۶
مورد (پلاسبو)	۱۰۵	۱۰	۹۵
جمع	۲۱۰	۱۸	۸۶

P-Value=۰/۶۲۲

* در هزار

اخیر اثر این دارو در کنترل ادم مغزی ناشی از سکته مغزی مورد سؤال قرار گرفته بطوری که توصیه شده از داروهای دیگری در کنترل ادم مغزی استفاده شود^(۱۱و۱۳) و در کتاب Principle of Neurology Adams که یکی از کتب معتبر نورولوژی است در چاپ قبلی^(۱) خود دگزامتازون را در درمان سکته مغزی توصیه میکرد ولی در چاپ ششم^(۲) خود آن صراحت را در مصرف دگزامتازون بکار نبرده است. مقالات گوناگون نیز در مورد اثر دگزامتازون روی سکته مغزی وجود دارد که نتایج آن شباهت نزدیکی به نتایج ما دارد^(۸و۷و۴).

«نورس» و «هاچینسکی» تجویز استروئیدها را با دوز بالا در سکته های مغزی مورد استفاده قرار داده که در آنجا تفاوت معنی داری بین دو گروه پیدا نشده است^(۹) از طرف دیگر تور و همکاران بر روی حیوانات مطالعه ای انجام دادند که نتیجه آن موثر بودن دگزامتازون بر ایسکمی مغزی حیوانات بوده است ولی مکانیسم این اثر در حیوانات به علت خاصیت ضد ادمی دگزامتازون نبوده بلکه به علت تحریک رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی محیطی یا مرکزی بوده که باعث پیدایش تغییراتی در مغز می شود که آسیب پذیری آن را نسبت به ایسکمی کاهش میدهد^(۱۰).

نتیجه گیری: این مطالعه گویای این است که دگزامتازون اثر درمانی برای سکته مغزی ندارد و حتی در بعضی موارد باعث بدتر شدن بیمار میشود که با توجه به مجموعه عوارض دارو و بی اثر بودن آن پیشنهاد میشود که از دگزامتازون در درمان بیماران سکته مغزی استفاده نشود.

پیشنهادها

با توجه به نتایج حاصله از این تحقیقات و نتایج قبلی و عوارض ناشی از دگزامتازون مثل خونریزی از دستگاه گوارش و افزایش قند خون و غیره پیشنهاد میشود:

- ۱- بطور اورژانسی سی تی اسکن مغزی انجام شود تا تشخیص قطعی سکته مغزی داده شود.
- ۲- در مواردی که سکته مغزی قطعی شد توصیه میشود از دگزامتازون استفاده نشود و برای کنترل ادم مغزی از سایر روشها مثل تجویز مانیتول یا گلیسرول استفاده شود.

در اینجا میزان مرگ و میر را در هر دو گروه مقایسه کرده و می بینیم که در گروه شاهد ۷۶ در هزار و گروه مورد ۹۵ در هزار مرگ و میر داشته ولی اختلاف میزان مرگ و میر بین دو گروه معنی دار نیست (p-value = ۰/۶۲۲).

جدول شماره ۸: پارامترهای طول مدت بستری در دو گروه مورد

بررسی

گروه	تعداد	X	S.D
شاهد (دگزامتازون)	۹۷	۹/۵	۴/۳
مورد (پلاسبو)	۹۵	۹/۸	۶/۸

تفاوت طول مدت بستری در دو گروه مورد و شاهد به وسیله آزمون آنالیز واریانس یکطرفه آزمون گردید و با P-Value = ۰/۷۳۵ مشخص شد که تفاوت معنی داری بین این دو گروه وجود ندارد.

همچنین وجود ناحیه انفارکتوس در سی تی اسکن مغز در این دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. در گروه شاهد ۷/۷٪ و در گروه مورد ۶۳٪ این وضعیت وجود داشت که با آزمون کای اسکوار آزمون گردید و با (P-Value= ۰/۲۰۸) مشخص شد که این نسبت در هر گروه یکسان است و تفاوت معنی داری ندارد. ضمناً از نظر وسعت انفارکتوس در اسکن مغز در گروه شاهد و مورد تفاوت معنی داری وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری

سکته مغزی باعث ایجاد ادم مغزی می شود که ممکن است باعث کاهش سطح هوشیاری و مرگ و میر برای بیمار شود. یکی از روشهای درمان ادم مغزی دادن دگزامتازون بوده است که از سالیان قبل مورد استفاده قرار می گرفته است در سالهای

سپاسگزاری:

این طرح تحقیقاتی با مساعدت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شد که بدینوسیله از آن معاونت محترم تقدیر و تشکر میشود. همچنین از کمک

های بیدریغ آقایان: مهندس محمدحسین احمدیه مشاور آماری طرح، حکاک مسئول پرستاری بیمارستان راه آهن و سرکار خانم پاریزی مسئول پرستاری بخش داخلی اعصاب سپاسگزاری میگردد.

References:

- 1- Adams R.D & victor M., **Cerebrovascular Diseases** , Adams and victor , principles of neurology ,New york , Mc Graw-Hill 1993, fifth edition :705-706
- 2- Adams R.D & victor M.& Ropper A.H, **Cerebrovascular Diseases** ,Adams and victor and Ropper, Principles of Neurology ,New york, McGraw-Hill, 1997, sixth edition :817-819.
- 3- Adams H.P.Jr.,Biller J.,**vascular Diseases of the Nervous system** ,Bradley W.G. et al, Neurology in clinical practice , Boston ,Butterworth-Heinmann, 1991, vol 2 first edition: 920-921
- 4- Adams H.P.Jr., Broth T.G,crowel R.M,etal. **Guidelines for the management of patients with acute ischemic** Stroke, Circulation 1994 ; 90 1588-1601
- 5- Bauer R., Tellez H.**Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease.A controlled study of acute cerebral Infuction.** Stroke 1973;4:547-555
- 6- Buchan A.M,Barnett H.J.M, **Cerebral vascular disease**, swash M.& oxbury J.clinical Neurology , London, churchill- Livingstone, 1991, vol.2, first edition: 941-942
- 7- Grotta J.C **Medical and surgical therapy for cerebrovascular disease.**N.Engl.J.Med 1987; 315: 1505-1516
- 8- Mulley G.,wilcon R.,Mitchell J.,etal. **Dexamethasone in acute stroke.**DMJ 1978; 2:994 -996.
- 9- Norris J.,Hachinski v. **High dose steroid treatment in cerebral Infarction.**BMJ 1986;292:21-23.
- 10- Tuor-UI, simon-cs, Barks –JD, post-M. **Dexamethasone Prevents cerebral Infarction without affecting cerebral Blood flow in neonatal rats** , Stroke .1993 Mar ; 24(3) : 452-7.
- 11- Fishman R.A , **Brain edema and disorders of intracranial pressure** , Rowland L.P , Merritts neurology , Philadelphial , Lippincott williams& wilkins 2000 Tenth edition: .284-286.