

## بررسی تأثیر اریترپوئین بر روی پیامدهای سکته‌های مغزی ایسکمیک حاد

دکتر علی باقرپور<sup>۱\*</sup>، دکتر بهادر اسدی<sup>۲</sup>، دکتر مجید قاسمی<sup>۳</sup>، دکتر محمد کریمی<sup>۴</sup>، دکتر فرزاد محرابی<sup>۵</sup>، دکتر سیامک مهدی زاده<sup>۶</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۸۹/۹/۲۱

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۹/۶/۱۶

### چکیده

**سابقه و هدف:** سکته‌های ایسکمیک دو سوم موارد سکته‌های مغزی را تشکیل می‌دهند و عوارض ناشی از آن‌ها بار زیادی به فرد و جامعه وارد می‌کند. این مطالعه تأثیر اریترپوئین را بر روی پیامدهای سکته‌های مغزی ایسکمیک با توجه به تغییرات national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) بررسی می‌کند.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده با کد اخلاق ۱۰۳۰ می‌باشد. بیمارانی که با علائم سکته‌ی مغزی به مراکز درمانی مورد طرح مراجعه نموده بودند پس از تأیید سکته ایسکمیک توسط CT اسکن و MRI و داشتن معیارهای ورود به مطالعه، به صورت تصادفی در دو گروه شاهد و مداخله قرار گرفتند. گروه مداخله در کوتاه‌ترین زمان ممکن (قبل از ۲۴ ساعت) اولین دوز اریترپوئین به میزان ۱۶۰۰۰ واحد را به صورت داخل وریدی در مدت ۱۰ دقیقه دریافت نمودند، پس از آن بیمار هر ۱۲ ساعت ۸۰۰۰ واحد از دارو را تا ۵ نوبت دریافت نمود (در مجموع ۵۶۰۰۰ واحد در طی مدت ۳ روز). ارزیابی بیماران از نظر پاسخ به درمان به صورت بالینی و به کمک NIHSS در روزهای ۰، ۱۴ و ۲۸ بعد از وقوع سکته انجام گرفت و در نهایت تغییرات NIHSS در دو گروه شاهد و مداخله با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند. ارزیابی داده‌ها به کمک روش‌های t-test و ANOVA صورت گرفت.

**یافته‌ها:** بررسی‌ها نشان داد که در پیگیری‌های هفته‌های دو و چهارم، اریترپوئین بر روی NIHSS (p-value=۰/۰۰۳) مؤثر بوده است. این تأثیر در موارد فلج صورت (p-value=۰/۰۴۳ و p-value=۰/۰۳۰) حرکت اندام فوقانی (p-value=۰/۰۰۱ و p-value<۰/۰۰۱) و حرکت اندام تحتانی (p-value=۰/۰۰۲ و p-value=۰/۰۰۱) معنی‌دار بوده است.

**بحث و نتیجه‌گیری:** تجویز اریترپوئین در سکته‌های ایسکمیک مغزی می‌تواند سودمند واقع شود.

**کلمات کلیدی:** اریترپوئین، سکته مغزی ایسکمیک، NIHSS

### مقدمه

نوع هموراژیک (از جمله SAH) می‌باشند (۴).  
سکته سندر می‌است که با شروع حاد اختلالات نوروزنیک به مدت حداقل ۲۴ ساعت مشخص شده، انعکاسی از گرفتاری موضعی سیستم عصبی-مرکزی است و نتیجه اختلال در گردش خون مغز می‌باشد. در صورتی که علائم و نشانه‌ها در مدت ۲۴ ساعت (اغلب

سکته مغزی بعد از بیماری‌های قلبی و سرطان، سومین علت مرگ می‌باشد. در ایالات متحده آمریکا هر ساله نزدیک به ۷۰۰۰۰۰ سکته مغزی رخ می‌دهد. در حدود ۲۰۰۰۰۰ مورد از سکته‌ها منجر به مرگ می‌شوند. (۵-۱) ۸۰ درصد از سکته‌ها ایسکمیک و بقیه از

۱- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پزشکی، پزشک عمومی

۲- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پزشکی، گروه داخلی اعصاب، متخصص داخلی اعصاب (نویسنده مسول)  
تلفن: ۰۹۱۲۶۰۱۵۷۶۴ آدرس الکترونیک: Dr-asadi@armyums.ac.ir

۳- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه داخلی اعصاب، متخصص داخلی اعصاب

۴- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه داخلی اعصاب، متخصص داخلی اعصاب

۵- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پزشکی، گروه داخلی اعصاب، متخصص داخلی اعصاب

۶- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، پزشک عمومی

به دنبال حمله دچار نقص عصبی کانونی شده و برای آنها تشخیص سکته مغزی ایسکمیک داده شده بود، در صورت داشتن معیارهای ورود برای مطالعه انتخاب شدند. معیار ورود به صورت تایید سکته مغزی از نوع ایسکمیک با کمک روش های تصویربرداری تعریف گشت؛ وجود پاتولوژی داخل جمجمه‌ای، سابقه سکته مغزی قبلی، سن بیشتر از ۸۰ سال، شروع علائم بیش از ۲۴ ساعت قبل از پذیرش بیمار، وضعیت ناپایدار بالینی مانند فشار خون بالا و دیابت کنترل نشده، وجود پلی سبتمی و دیگر اختلالات میلوپرولیفراتیو؛  $Cr>3$ ؛ وجود سابقه DVT و اینکه بیمار به هر دلیلی اخیراً اریترپوئیتین دریافت کرده باشد، معیارهای خروج را تشکیل دادند.

بعد از اخذ مجوز کمیته اخلاقی از دانشگاه علوم پزشکی ارتش ایران (به شماره‌ی ثبت ۱۳۸۱/۹۱۵۸/۱/۶۶ الف) و اجازه معاونت درمان بیمارستان‌های میلاد، گلستان، پیامبران، کاشانی و امام رضا، مطالعه بر روی بیماران آغاز شد. بیمارانی که با علائم سکته مغزی از جمله فلج صورت، اندام‌ها یا اختلالات گفتاری به این مراکز مراجعه نموده بودند با شک اولیه به سکته مغزی تحت روش های تشخیصی تصویربرداری قرار گرفتند. CT اسکن و MRI به منظور تایید سکته انجام شد.

بیماران در دو دسته مورد و شاهد قرار گرفتند؛ گروه شاهد درمان معمول سکته مغزی را دریافت نمودند، در حالی که مداخله بر روی گروه دیگر به صورت تجویز اریترپوئیتین (PDpoetin)، ساخت شرکت پویش دارو) علاوه بر دریافت درمان روتین بود. بیماران در گروه مداخله در کوتاه ترین زمان ممکن از شروع علائم حداکثر تا ۲۴ ساعت اولیه، اولین دوز اریترپوئیتین به میزان ۱۶۰۰۰ واحد را به صورت داخل وریدی در مدت ۱۰ دقیقه دریافت نمودند، پس از آن، بیمار هر ۱۲ ساعت ۸۰۰۰ واحد از دارو را تا ۵ نوبت دریافت نمود. در واقع در مجموع ۵۶۰۰۰ واحد اریترپوئیتین طی مدت ۳ روز برای هر بیمار تجویز شد. تزریق داخل وریدی اریترپوئیتین بدون ترکیب با سایر داروها و یا مایعات داخل وریدی صورت گرفت. فشار خون بیمار حین تجویز دارو و سپس هر ۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت اندازه گیری شد. همچنین آزمایش های CBC, ReticCount, BUN, Cr, k, UricAcid برای بیماران درخواست گردید.

ارزیابی بیماران از نظر پاسخ به درمان به صورت بالینی و به کمک National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) در روزهای ۰،

در مدت ۳۰ دقیقه) کاملاً برطرف شوند، اصطلاح حمله‌ی گذرای ایسکمیک (TIA) در مورد آن به کار می‌رود (۶-۷).

سکته‌های مغزی در شدیدترین شکل خود می‌توانند موجب فلج اندام‌های یک سمت بیمار و یا حتی ایجاد حالت کوما در بیمار شوند. کرحتی، اختلالات حسی، گیجی، کنفوزیون، اختلالات ذهنی، اختلالات گفتار، اختلالات تکلم، اختلالات میدان بینایی و دوبینی از جمله دیگر تظاهرات بالینی سکته‌های مغزی می‌باشند. عوامل خطرزای سکته‌ی مغزی شامل هیپرتانسیون سیستمیک یا دیاستولیک، هیپرکلسترولمی، مصرف سیگار، مصرف مقادیر زیاد الکل و مصرف قرص‌های ضد بارداری است (۸-۱۳). بروز سکته همراه با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد. حدود دو سوم همگی موارد سکته در افراد بالای ۶۵ سال اتفاق می‌افتد و وقوع آن تا حدی در مردها بیشتر از زن‌ها و در افراد سیاه‌پوست بیشتر از افراد سفید پوست است (۱۴).

اریترپوئیتین به طور طبیعی در بدن انسان تولید می‌شود و خواص هماتوپوئیتیک دارد. به علاوه یافته‌های اخیر خواص آنژیوژنز و نوروژنز را برای این هورمون مطرح کرده‌اند، به طوری که مطالعاتی در این زمینه در حال انجام است (۱۵). اریترپوئیتین یک گلیکو پروتئین تولید شده در کلیه است که تقسیم و تمایز گلبول‌های قرمز در مغز استخوان را تحریک می‌کند. PDpoetin اریترپوئیتین نو ترکیبی است که با تکنولوژی DNA نو ترکیب تولید شده و دارای ۱۶۵ اسید آمینه و وزن مولکولی ۳۴۰۰ دالتون است. به طور کلی این ترکیب در درمان آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی تحت همودیالیز به کار می‌رود (۱۶).

در این مطالعه ما در نظر داریم تاثیر اریترپوئیتین بر سکته مغزی ایسکمیک حاد را تعیین کرده و بررسی کنیم کدام ناتوانی ناشی از سکته با تجویز اریترپوئیتین بیشتر بهبود می‌یابد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است پس از مشاوره با کارشناس آمار و شورای پژوهشی دانشگاه حجم نمونه در هر گروه حداقل ۳۰ بیمار تعیین گشت. تعداد بیمار وارد شده به این مطالعه بیشتر از این میزان بود اما به دلایلی که در ادامه ذکر خواهد شد، در گروه مورد ۳۷ بیمار و در گروه کنترل ۴۳ بیمار باقی ماندند. بیمارانی که

امتیاز نهایی NIHSS بعد از ۲ هفته در گروه مورد به  $3/35 \pm 2/17$  و در گروه شاهد به  $7/95 \pm 5/65$  کاهش پیدا کرد که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشت. (p-value=0/0001)

امتیاز نهایی NIHSS بعد از ۴ هفته در گروه مورد به  $2/11 \pm 1/61$  و در گروه شاهد به  $4/87 \pm 6/05$  رسید که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشت. (p-value=0/0001)

امتیاز دستورات سطح هوشیاری (LOC commands score) در ارزیابی ابتدایی در گروه اریتروپویتین  $0/716 \pm 0/35$  و در گروه شاهد  $0/827 \pm 0/51$  بود. بعد از ۲ هفته امتیازات به ترتیب به  $0/164 \pm 0/03$  و  $0/680 \pm 0/33$  کاهش یافت. (p-value=0/008)

بعد از ۴ هفته امتیازات به  $0/001 \pm 0/001$  در گروه اریتروپویتین و  $0/324 \pm 0/12$  در گروه شاهد رسید. (p-value=0/024)

در ابتدا امتیاز فلج صورت در گروه اریتروپویتین  $1/16 \pm 0/958$  و در گروه کنترل  $1/16 \pm 0/814$  بود. بعد از ۲ هفته امتیازات به ترتیب به  $0/599 \pm 0/59$  و  $1/09 \pm 0/781$  کاهش یافت. (p-value=0/002)

بعد از ۴ هفته امتیازات به  $0/492 \pm 0/38$  در گروه اریتروپویتین و  $0/814 \pm 0/84$  در گروه شاهد رسید. (p-value=0/003)

۱۴ و ۲۸ بعد از وقوع سکنه انجام گرفت و در نهایت تغییرات NIHSS در دو گروه شاهد و مداخله با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند. برای آنالیز این مطالعه آزمون‌های t-test و ANOVA توسط برنامه‌ی SPSS ۱۵ استفاده شده است.

### یافته‌ها

۶۷ بیمار تحت درمان با اریتروپویتین قرار گرفتند که ۳۰ نفر از آنها از مطالعه خارج شدند. علت اصلی خروج بیماران از مطالعه ایجاد عفونت‌های سیستمیک ناشی از سکنه به ویژه پنومونی، زخم بستر، سپسیس و سکنه مغزی دوم بود. ۳۷ بیمار از گروه مورد و ۴۳ بیمار از گروه شاهد مطالعه را به پایان رساندند.

میانگین سن بیماران در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $64/19 \pm 10/75$  و  $67/56 \pm 9/12$  است. گروه مورد و شاهد از نظر جنس در جدول ۱ مورد مقایسه قرار گرفته‌اند.

امتیاز نهایی اول NIHSS در گروه اریتروپویتین  $9/03 \pm 4/83$  و در گروه شاهد  $5/82 \pm 9/70$  بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نداشت.

جدول ۱- بررسی گروه مورد و شاهد از نظر جنس

		sex			
Total	Male	Female	Count	Case	
37	16	21	Count	Case	
100%	43/2%	56/8%	% within Group		
43	16	27	Count	Control	
100%	37/2%	62/8%	% within Group		
80	32	48	Total	Count	
100%	40/0%	60/0%	%		

جدول ۲- مقایسه امتیاز نهایی NIHSS بین گروه مورد و شاهد

P-Value	Std. Deviation	Mean	N	Group	
0/580	4/833	9/03	37	Initial Total Score	Case
	5/821	9/70	43	Control	
0/0001	2/176	3/35	37	Second Total Score	Case
	5/652	7/95	43	Control	
0/0001	1/612	2/11	37	Third Total Score	Case
	4/874	6/05	43	Control	

امتیاز تحرک اندام فوقانی در ارزیابی ابتدایی در گروه اریتروپویتین  $1/44 \pm 1/44$  و در گروه شاهد  $2/44 \pm 1/053$  بود. بعد از ۲ هفته امتیازات به ترتیب به  $0/763 \pm 1/03$  و  $1/109 \pm 2/23$  کاهش یافت. (p-value=0/0001) بعد از ۴ هفته امتیازات به  $0/65 \pm 0/588$  در گروه اریتروپویتین و  $1/236 \pm 1/74$  در گروه شاهد رسید که اختلاف معنادار داشت. (p-value=0/0001)

امتیاز تحرک اندام تحتانی در ابتدا در گروه اریتروپویتین  $0/435 \pm 0/24$  و در گروه شاهد  $0/757 \pm 0/37$  بود. بعد از ۲ هفته امتیازات به ترتیب به  $0/001 \pm 0/001$  و  $0/747 \pm 0/33$  کاهش یافت. (p-value=0/007) بعد از ۴ هفته امتیازات به  $0/001 \pm 0/001$  در گروه اریتروپویتین و  $0/666 \pm 0/28$  در گروه شاهد رسید که اختلاف معنادار داشت. (p-value=0/009)

جدول ۳- مقایسه‌ی اجزای NIHSS در دو گروه مطالعه در بدو ورود

P-Value	Std. Deviation	Mean	N	Group	
0/143	0/725	0/41	37	Level of consciousness (1)	EPO
	0/752	0/65	43	NO EPO	
0/086	0/716	0/35	37	LOC Questions (1)	EPO
	0/813	0/65	43	NO EPO	
0/361	0/716	0/35	37	LOC Commands (1)	EPO
	0/827	0/51	43	NO EPO	
0/620	0/229	0/05	37	Best Gaze (1)	EPO
	0/426	0/09	43	NO EPO	
0/007	0/000	0/00	37	Visual (1)	EPO
	0/747	0/33	43	NO EPO	
0/997	0/958	1/16	37	Facial Palsy (1)	EPO
	0/814	1/16	43	NO EPO	
0/969	1/144	2/43	37	Motor Arm (1)	EPO
	1/053	2/44	43	NO EPO	
0/569	1/292	2/32	37	Motor Leg (1)	EPO
	1/233	2/16	43	NO EPO	
0/364	0/435	0/24	37	Sensory (1)	EPO
	0/757	0/37	43	NO EPO	
0/739	0/968	0/70	37	Best Language (1)	EPO
	1/024	0/63	43	NO EPO	
0/102	0/780	0/95	37	Dysarthria (1)	EPO
	0/558	0/70	43	NO EPO	
0/160	0/229	0/05	37	Extinction and Inattention(1)	EPO
	0/000	0/00	43	NO EPO	

جدول ۴- مقایسه‌ی اجزای NIHSS در دو گروه مطالعه در پیگیری هفته‌ی دوم

P-Value	Std. Deviation	Mean	N	Group
۰/۰۱۰	۰/۱۶۴	۰/۰۳	۳۷	Level of consciousness (۲) EPO
	۰/۴۱۲	۰/۲۱	۴۳	NO EPO
۰/۰۲۴	۰/۳۲۹	۰/۰۵	۳۷	LOC Questions (۲) EPO
	۰/۶۸۰	۰/۳۳	۴۳	NO EPO
۰/۰۰۸	۰/۱۶۴	۰/۰۳	۳۷	LOC Commands (۲) EPO
	۰/۶۸۰	۰/۳۳	۴۳	NO EPO
۰/۱۶۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۳۷	Best Gaze (۲) EPO
	۰/۲۱۳	۰/۰۵	۴۳	NO EPO
۰/۰۰۷	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۳۷	Visual (۲) EPO
	۰/۷۴۷	۰/۳۳	۴۳	NO EPO
۰/۰۰۲	۰/۵۹۹	۰/۵۹	۳۷	Facial Palsy (۲) EPO
	۰/۷۸۱	۱/۰۹	۴۳	NO EPO
۰/۰۰۰۱	۰/۷۶۳	۱/۰۳	۳۷	Motor Arm (۲) EPO
	۱/۱۰۹	۲/۲۳	۴۳	NO EPO
۰/۰۰۰۱	۰/۷۸۲	۱/۰۰	۳۷	Motor Leg (۲) EPO
	۱/۱۹۴	۲/۰۵	۴۳	NO EPO
۰/۰۰۷	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۳۷	Sensory (۲) EPO
	۰/۷۴۷	۰/۳۳	۴۳	NO EPO
۰/۰۴۷	۰/۳۹۷	۰/۱۹	۳۷	Best Language (۲) EPO
	۱/۰۳۲	۰/۵۳	۴۳	NO EPO
۰/۶۵۳	۰/۵۰۲	۰/۴۳	۳۷	Dysarthria (۲) EPO
	۰/۵۹۲	۰/۴۹	۴۳	NO EPO

است، لذا توجه به پیشگیری از وقوع آن با حذف ریسک فاکتورهای قابل برطرف کردن نظیر مصرف الکل، سیگار، قرص‌های ضد بارداری خوراکی و سایر عوامل قابل کنترل از جمله هیپرتانسیون، هیپرکلسترولمی و... حائز اهمیت است. اما زمانی که سکتة رخ داد چه درمانی وجود دارد؟ تاکنون درمان‌های متعددی برای این منظور پیشنهاد شده‌اند. در این‌جا منظور ما درمان سکته‌های مغزی ایسکمیک می‌باشد که با توجه به علائم بالینی شک به وقوع آن‌ها ایجاد شده است و با توجه به روش‌های تصویربرداری از جمله CT اسکن و MRI تایید گشته‌اند، چرا که TIA نیز می‌تواند علائم بالینی مشابه سکته‌ی مغزی کامل ایجاد کند، اما علائم آن ظرف مدت کمتر از ۲۴ ساعت ناپدید شده یا کاهش زیادی نشان خواهند داد و لذا

در نهایت، بهترین امتیاز تکلم در گروه اریتروپویتین  $0/968 \pm 0/70$  و در گروه شاهد  $1/024 \pm 0/63$  بود. بعد از ۲ هفته امتیازات به ترتیب به  $0/397 \pm 0/19$  و  $1/032 \pm 0/53$  کاهش یافت. ( $p\text{-value}=0/047$ ) بعد از ۴ هفته امتیازات به  $0/277 \pm 0/08$  در گروه اریتروپویتین و  $0/757 \pm 0/37$  در گروه شاهد رسید که اختلاف معنادار داشت. ( $p\text{-value}=0/023$ ) بقیه اجزای NIHSS اختلاف معناداری بین دو گروه بعد از ۴ هفته نشان نداد.

### بحث و نتیجه‌گیری

همان‌گونه که بیان گردید سکته سومین علت شایع مرگ و میر

جدول ۵- مقایسه‌ی اجزای NIHSS در دو گروه مطالعه در پیگیری هفته‌ی چهارم

P-Value	Std. Deviation	Mean	N	Group	
۰/۳۲۴	۰/۱۶۴	۰/۰۳	۳۷	Level of consciousness (۳)	EPO
	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۴۳	NO EPO	
۰/۰۷۵	۰/۱۶۴	۰/۰۳	۳۷	LOC Questions (۳)	EPO
	۰/۵۴۶	۰/۱۹	۴۳	NO EPO	
۰/۰۲۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۳۷	LOC Commands (۳)	EPO
	۰/۳۲۴	۰/۱۲	۴۳	NO EPO	
۰/۰۰۷	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۳۷	Visual (۳)	EPO
	۰/۷۴۷	۰/۳۳	۴۳	NO EPO	
۰/۰۰۳	۰/۴۹۲	۰/۳۸	۳۷	Facial Palsy (۳)	EPO
	۰/۸۱۴	۰/۸۴	۴۳	NO EPO	
۰/۰۰۰۱	۰/۵۰۲	۰/۵۷	۳۷	Motor Arm (۳)	EPO
	۱/۲۱۹	۱/۸۸	۴۳	NO EPO	
۰/۰۰۰۱	۰/۵۸۸	۰/۶۵	۳۷	Motor Leg (۳)	EPO
	۱/۲۳۶	۱/۷۴	۴۳	NO EPO	
۰/۰۰۹	۰/۰۰۰	۰/۰۰	۳۷	Sensory (۳)	EPO
	۰/۶۶۶	۰/۲۸	۴۳	NO EPO	
۰/۰۲۳	۰/۲۷۷	۰/۰۸	۳۷	Best Language (۳)	EPO
	۰/۷۵۷	۰/۳۷	۴۳	NO EPO	
۰/۵۲۳	۰/۴۹۲	۰/۳۸	۳۷	Dysarthria (۳)	EPO
	۰/۵۸۸	۰/۳۰	۴۳	NO EPO	

هستند؛ (۱۷-۲۰) به طوری که این درمان در ۹۰ درصد از بیماران قابل انجام نیست. آمار دقیقی از استفاده از این دارو در کشور ما وجود ندارد اما به طور قطع می‌توان گفت درصد بسیار ناچیزی از بیماران این درمان را دریافت می‌کنند، چرا که با احتساب زمان طول کشیده تا مراجعه‌ی بیمار به مرکز درمانی، حضور پزشک بر بالین بیمار، انجام روش‌های تشخیصی از جمله روش‌های تصویربرداری و تهیه و تجویز دارو به بیمار توسط سیستم پرستاری بیمارستان، زمانی بیش از ۳ ساعت خواهد برد و لذا عملاً این دارو سودمندی خود را نخواهد داشت.

درمان‌هایی که بتوانند مقاومت سلول‌های مغز را در برابر آسیب‌های ایسکمیک بالا ببرند، می‌توانند در انواع آسیب‌های ایسکمیک و عوارض ناشی از آنها تأثیر گذار باشند. اریترپروئین ماده‌ای است که

رویکرد درمانی به آن متفاوت از سکت‌های ایسکمیک خواهد بود. از جمله‌ی این درمان‌ها استفاده از داروهای ضد پلاکتی که سردستی آن‌ها آسپیرین است و نیز داروهای ضد انعقاد نظیر هپارین و وارفارین می‌باشد. درمان‌های دیگری از قبیل استفاده از ویتامین‌های E و C، سی‌تی‌کولین، مینوسیکلین، اسید فولیک و... نیز مطرح شده‌اند که در درجه‌ی کمتری از اهمیت قرار دارند. در حال حاضر t-PA وریدی برای آن دسته از بیمارانی که در سه ساعت ابتدایی شروع علائم مراجعه نمایند و حجم ضایعه بسیار کوچک یا بسیار بزرگ نباشد به کار می‌رود. ریسک بالای خونریزی، نامشخص بودن زمان شروع علائم در فردی که در خواب دچار سکت شده است، عمل جراحی اخیر، بالا بودن فشار خون، خونریزی داخل جمجمه‌ای قبلی، تشنج در آغاز علائم و... از جمله موانع تجویز t-PA

است بر روی کدام یک از موارد ۱۳ گانه‌ی NIHSS بیشترین تأثیر خود را اعمال می‌کند؟ بررسی انجام شده بر روی بیماران توسط تیم ما -در بدو ورود و هفته‌های دوم و چهارم پس از وقوع سکنه- نشان داد که اریتروپوئین بر روی مجموع نمرات NIHSS مؤثر است. انجام آنالیز بر روی هریک از موارد ۱۳ گانه‌ی NIHSS نشان‌دهنده‌ی تأثیر این دارو به ویژه بر روی حرکات موتور از جمله فلج صورت، اندام فوقانی و اندام تحتانی بود که این امر در مورد بهبود فلج اندام فوقانی در بیشترین میزان نسبت به سایرین است. بررسی‌ها تأثیر این دارو را بر روی اختلالات حسی و همچنین اختلالات تکلم و گفتار نشان ندادند و اختلاف معنی‌داری در این زمینه دیده نشد. محدودیت اصلی مطالعه حاضر خروج تعداد زیادی از بیماران حتی پس از دریافت دوره کامل اریتروپوئین از مطالعه بود که بیشتر به علت بعضی عوارض ناخواسته مانند عفونت‌ها بود. همچنین بیماران با امتیاز NIHSS بالا بدحال تر بوده و در نتیجه بیشتر در خطر عفونت و خروج از مطالعه بودند. بنابراین اکثر بیماران باقی مانده در طرح دارای امتیاز NIHSS پایین بودند. گرچه هنوز باید مطالعات دیگری انجام شوند تا نشان دهند که اریتروپوئین باید با چه دوزی تجویز شوند تا علاوه بر بیشترین تأثیر برای بیمار، کمترین عوارض را به همراه خود داشته باشد؛ اما تجویز این دارو به میزان ۵۶۰۰۰IU در طی سه روز نشان دهنده‌ی تأثیر مناسب آن به ویژه بر روی اختلالات موتور بود.

به طور طبیعی در بدن انسان تولید می‌شود و خواص هماتوپوئیک دارد. در مطالعات متعدد انجام شده، نشان داده شده است که مسیرهای خاصی برای اریتروپوئین و رسپتور آن نه فقط در سیستم عصبی-مرکزی، بلکه در اعصاب محیطی، مایع مغزی نخاعی و رتین نیز وجود دارد. به نظر می‌رسد اریتروپوئین، سیتوکینی با اثرات نوروتروفیک و نوروپروتکتیو در سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. برخی مطالعات نشان دهنده‌ی عملکرد نوروپروتکتیو اریتروپوئین هستند؛ در حالی که مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می‌دهند اریتروپوئین در تسهیل رژنراسیون اعصاب محیطی بعد از آسیب نقش دارد. (۲۱-۲۹)

مطالعات جدید نشان دادند تجویز همزمان اریتروپوئین و t-PA باعث افزایش مرگ و میر می‌گردد. Zecharia و همکاران وی شکست DNA سلولی را در نمونه‌هایی که t-PA پس از تجویز اریتروپوئین در مدل حیوانی دریافت کردند، گزارش کردند. (۳۰) در مطالعه‌ی دیگری که توسط Ehrenreich و سایر همکاران وی انجام شد، سودمندی تجویز همزمان اریتروپوئین و t-PA ثابت گشت (۳۱) در حالی که مطالعه وی در سال ۲۰۰۲ نشان داد اریتروپوئین با دوز بالا در سکنه مغزی حاد بی خطر و موثر است. (۳۲)

در مطالعه‌ای که توسط گروه ما انجام گرفت، ما به دنبال این موضوع بودیم که آیا اریتروپوئین بر روی سیر علائم بالینی بیمار پس از رخ دادن سکنه‌ی مغزی ایسکمیک تأثیر دارد یا خیر؟ و اگر مؤثر

## References

- 1- Baldwin K, Orr S, Briand M, Piazza C, Veydt A, McCoy S. Acute ischemic stroke update. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (5): 493. PMID: 20412000 [PubMed - in process].
- 2- James K T, Stuart P, Mary Beth Th, Shawn B, Daniel JR, Dexter L M. Et al. Cardiac glycosides provide neuroprotection against ischemic stroke: Discovery by a brain slice-based compound screening platform. *PNAS*. 2006;103: 27.10461.
- 3- Anthony M, Sallar P, Bassey W, Ademola M. Omishakin Debra P L. Stroke Prevention: Awareness of Risk Factors for Stroke Among African American Residents in the Mississippi Delta Region. *Journal of the national medical association*. 2010;102: (2), 84.
- 4- Meyers PM, Schumacher HC, Alexander MJ, Derdeyn CP, Furlan AG, Higashida RT et al. Performance and Training Standards for Endovascular Ischemic Stroke Treatment. *AJNR*. 2010;31 (8).
- 5- Kelly DF, Robert D, Brown Jr. secondary prevention strategies in ischemic stroke: identification and optimal management of modifiable risk factors. *Mayo clin proc*. 2004; 79 (10) : 1330.
- 6- Albers GW, Caplan Lr, Easton JD. Transient ischemic attack- proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347 (21): 1713
- 7- Louis R. Transient ischemic attack: Definition and natural history. *Current atherosclerosis reports*. 2006; (8) 4: 276.
- 8- William ML, Causes of Stroke; *Annals of Neurology*. 1992; 32 (4): 596-597.
- 9- Si-Hoon P and Ji Min J. Risk Factors for Acute Cardioembolic Brain Stroke in Acute Myocardial Infarction. *Korean*

- Circulation J 2005;35: 353-356.
- 10- Tetsuya O, Eyal Sh, Lloyd E, Chambless Wayne D, RosamondThomas H, Mosley Jr, Aaron RF. Risk Factors for Ischemic Stroke Subtypes, The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2006;37: 249.
  - 11- Ong TZ, Raymond A. Risk Factors for Stroke and Predictors of One-Month Mortality. Singapore Med J 2002 ;43 (10): 517.
  - 12- Mumtaz AM, Muhammad U, Muhammad H. Stroke and its Relationship between to Risk Factors. Gomal Journal of Medical Sciences, 2009; 7 (1): 17-20.
  - 13- Ivica B, Gordan D, Iva L, Meri M and Kresimir C. Risk Factors and Outcome Differences between Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Acta Clin Croat, 2009; 48: 399-401.
  - 14- Michael JA, David A, Greenberg Roger P. Clinical Neurology. Sixth edition. Mc Graw Hill. 2005;285
  - 15- Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhan R, Chopp M. Treatment of stroke with Erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological functions in Rats. 2004.;35 (7): 1732-7. Epub.PMID: 1517882.
  - 16- Bohdan L. Erythropoietin in treatment of heart failure and ischemia. FAC- Federacion Argentina de Cardiologia. 5th Virtual congress of cardiology – QVCC.
  - 17- Thomas B, Julien B. Treatment of Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine. 2000;343: 10.
  - 18- Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. Stroke.2000; 31: 77-81.
  - 19- Wolf-Dieter Heiss. Systemic rTPA in Patients with Acute Ischemic Stroke. Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, Köln, Germany.
  - 20- BMJ Publishing Group Limited. Emergency treatment for a stroke. 2009
  - 21- Liu XB, Wang JA, Yu SP, Keogh CL, Wei L. Therapeutic strategy of erythropoietin in neurological disorders. 2008 ;7 (3): 227-34. PMID: 18673207.
  - 22- Tsai PT, Ohab JJ, Kertesz N, Groszer M, Matter C, Gao J, Liu X, Wu H, Carmichael ST. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post-stroke recovery. J Neurosci. 2006; 26: 1269–1274.
  - 23- Savopoulos C, Chatzinikolaou A, Hatzitolios AI. The neuroprotective role of Erythropoietin in the management of acut ischemic stroke: from bench to bedside. 2008;118 (6): 362-6. Epub. PMID: 18513348.
  - 24- Vander kooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A, Heijnen CJ, Van Bel F. Neuroprotective properties and mechanisms of Erythropoietin in in vitro and in vivo experimental model for hypoxia/ ischemia. 2008;59 (1): 22-33 PMID: 18514916.
  - 25- Iwai Masanori; Cao Guodong; Yin Wei; Stetler R Anne; Liu Jialing; Chen June. Erythropoetin promotes neural replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ ischemia in rats. Stroke: 2007;38 (10): 2795-2803.
  - 26- Paul A L, Agnete K, Justin A Z and Thomas N S. Therapeutic window for nonerythropoietic carbamylated-erythropoietin to improve motor function following multiple infarct ischemic strokes in New Zealand white rabbits. Brain Research. 2008; 21238: 208-214.
  - 27- Zhang W, Sun B, Yu z, Liu Q, Ren T. High dose erythropoietin promotes functional recovery of rats following facial nerve crush. J Clin Neurosci, 2009 ; 16 (4): 554-6. PMID: 19231194.
  - 28- Lykissas, Sakellariou E, Vekris. Axonal regeneration stimulated by erythropoietin. An experimental study in rats. J Neurosci Methods. 2007;164: 107–15.
  - 29- Kalialis LV, Olsen NV. Erythropoietin--a new therapy in cerebral ischemia?. 2003 ;165 (24): 2477-81. PMID: 12872467.
  - 30- Zechariah A, Elali A, Hermann DM. Combination of Tissue-Plasminogen Activator With Erythropoietin Induces Blood-Brain Barrier Permeability, Extracellular Matrix Disaggregation and DNA Fragmentation After Focal Cerebral Ischemia in Mice. Stroke. 2010;41: 1008. PMID: 20360548
  - 31- Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. Stroke. 2009; 40: 12.
  - 32- Hannelore E, Martin H, Cristoph D and others. Erythropoietin therapy for acut stroke is both safe and beneficial. Molecular medicine.2002;8 (8). 495-505.



## Does High Dose Erythropoietin administration reduce ischemic stroke complications?

Bagherpour. A; MD<sup>1</sup>, \*Asadi. B; MD<sup>2</sup>, Ghasemi. M; MD<sup>3</sup>, Karimi. M; MD<sup>4</sup>  
Mehrabi. F; MD<sup>5</sup>, Mehdizadeh. S; MD<sup>6</sup>

Received: 7 Sep 2010

Accepted: 12 Dec 2010

### Abstract

**Background:** Ischemic brain strokes consist two Third of all strokes and their complications bear a lot of cost and disability for the patient and society. In this study we seek for the effect of Erythropoietin on ischemic brain strokes' outcome according to NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) changes.

**Material and methods:** This study is a RCT. All patients with focal neurologic deficit with primary suspicion of brain stroke underwent neuroimaging evaluations. after confirmation of new ischemic brain stroke, the patients with inclusion criteria randomized into two groups of cases and controls. NIHSS was defined for each patient and all patients received a routine treatment protocol. Erythropoietin 16000 IU as a bolus intravenous dose was given to case patients as soon as neuroimaging study confirmed new ischemic stroke and continued as 8000 IU each 12hr up to total dose of 56000 IU during 3 days. Patients were re-evaluated at days 14 and 28 and NIHSS was assessed by another neurologist blinded to patient's group. Finally NIHSS changes of both groups were compared with each other.

**Results:** Evaluations revealed that in days 14 and 28 during follow up, Erythropoietin was effective in NIHSS (P-value: 0.0001). This effect is of value in LOC Commands (P: 0.024), facial palsy (P: 0.003), motor arm (P: 0.0001), motor leg (P: 0.0001), sensory (P: 0.009) and best language (P: 0.023).

**Conclusion:** Administration of High dose erythropoietin in first 24 hours can be effective on the reduction of ischemic stroke complication. However, a larger scale clinical trial is warranted.

**Keywords:** Erythropoietin, acute ischemic stroke, NIH stroke scale(NIHSS)

1- Researcher, Aja University of Medical sciences, Medical faculty, Tehran, Iran

2- (\*Corresponding author) Assistant Professor, Army University of Medical sciences, Medical faculty, Dept of Neurology, Neurologist, Tehran, Iran. Tel: 0912 6015764 E-mail: peiman-asadi@yahoo.com

3- Assistant Professor, Isfahan University of Medical sciences, Medical faculty, Neurologist, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Shaheed Beheshti University of Medical sciences, Medical faculty, Dept of Neurology, Neurologist, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Army University of Medical sciences, Medical faculty, Dept of Neurology, Neurologist, Tehran, Iran

6- Researcher, Tehran University of Medical sciences, Medical faculty, Tehran, Iran