

## Evaluation of Intravenous Magnesium Sulphate for Clinical Improvement of Patients with Acute Stroke in MCA Territory in Alavi Hospital

Fattahzadeh Ardalani Gh<sup>1\*</sup>, Ghasemi M<sup>2</sup>, Tarassoli N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of neurology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

<sup>2</sup>General practitioner, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

\*Corresponding Author: Tel: +989143047104 Fax: +984533237821 E-mail: Dr.fattahzade@gmail.com

Received: 11 Nov 2013

Accepted: 24 Dec 2014

### ABSTRACT

**Background & objectives:** This study evaluated the effect of intravenous magnesium sulphate on clinical improvement of the patients with acute stroke. There is a lot of information about the use of magnesium sulphate in different conditions of brain ischemia while the effect of magnesium sulphate as a neuroprotective agent has been demonstrated in focal and global brain ischemia in animal models. However, the effect of this agent is still unclear.

**Methods:** 80 patients (47 % female and 53 % male) with acute ischemic stroke signs and symptoms, lasting less than 12 hours of ischemia, were included in the study. Patients were divided into two groups; 40 patients received 4 g of MgSO<sub>4</sub> over 15 minutes and then 16 g over the next 24 hours, and the other 40 patients received serum normal saline as the placebo.

**Results:** The results showed that magnesium sulphate administrated group had better clinical improvement rate than control group. The number of patients with grade III decreased in magnesium received group and patients with grade II, I were increased. After 2 weeks, patients with Grade III decreased to 12.5% and the patients with grade II and I increased to 50% and 37.5%, respectively (based on NIHSS score).

**Conclusion:** According to this study, magnesium sulphate can be used as a neuroprotective agent in patients with acute stroke.

**Keywords:** Magnesium Sulphate; Ischemic Stroke; Neuroprotective

# ارزیابی تاثیر سولفات منیزیم وریدی در میزان بهبودی بالینی بیماران با سکته های ایسکمیک مغزی در شریان مغزی میانی در بیمارستان علوی اردبیل

قاسم فتاح زاده اردلانی<sup>۱\*</sup>، مسعود قاسمی<sup>۲</sup>، نسیم ترسلی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران <sup>۲</sup> پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\*نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۴۳۰۴۷۱۰۴ فاکس: ۰۹۱۴۳۳۳۷۸۲۱ پست الکترونیکی: Dr.fattahzade@gmail.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** هدف از پژوهش انجام شده ارزیابی تاثیر سولفات منیزیم وریدی در بهبود بالینی بیماران با استروک می باشد. در مطالعات مختلف اطلاعات زیادی در مورد استفاده از سولفات منیزیم به عنوان یک عامل نوروپروتکتیو در شرایط مختلف ایسکمی مغزی وجود دارد. در حالیکه تاثیر سولفات منیزیم به عنوان یک عامل نوروپروتکتیو در مدل های حیوانی، در ایسکمی های مغزی فوکال و گلوبال به اثبات رسیده است ولی اثر این ماده در نمونه های انسانی به روشنی مشخص نیست.

**روش کار:** در این مطالعه ۸۰ بیمار (۴۷٪ بیماران مؤنث و ۵۳٪ مذکر) که بر اساس علایم و نشانه های بالینی تشخیص سکته مغزی ایسکمیک برای آنها گذاشته شده بود (در کمتر از ۱۲ ساعت) وارد مطالعه شده و به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند. ۴۰ بیمار، ۴ گرم سولفات منیزیم وریدی را در ۱۵ دقیقه و سپس ۱۶ گرم در ۲۴ ساعت دریافت کردند. ۴۰ بیمار دیگر نیز به همان مقدار پلاسیبو دریافت کردند.

**یافته ها:** نتایج به دست آمده نشان داد که میزان بهبود بالینی بیماران در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است. در گروه مداخله با کاهش بیماران در گرید ۳ و افزایش بیماران در گرید ۲ و ۱ همراه بودیم، به طوری که ۲ هفته پس از دریافت سولفات منیزیم درصد بیماران گرید ۳ به ۱۲/۵ درصد کاهش و گرید ۲ و ۱ به ترتیب به ۵۰ و ۳۷/۵ درصد افزایش یافت (بر اساس اسکور بندى NIHSS)

**نتیجه گیری:** با توجه به مطالعات انجام شده سولفات منیزیم وریدی می تواند به عنوان یک عامل محافظت کننده عصبی به کار رود.

**کلمات کلیدی:** سکته مغزی، سولفات منیزیم، نوروپروتکتیو

دریافت: ۹۲/۸/۲۰ پذیرش: ۹۳/۱۰/۳

## مقدمه

سکته مغزی سومین علت شایع مرگ در ایالت متحده و شایعترین اختلال ناتوان کننده نورولوژیک است. بروز آن با افزایش سن بالا می رود و در مردان قدری شایعتر از زنان است. فاکتورهای خطر شناخته شده شامل هیپرتانسیون سیستمیک و دیاستولیک، هیپرکلسترولمی، سیگار، مصرف بالای الکل و استفاده از قرص های جلوگیری از بارداری است. سکته مغزی یکی از علل اصلی مرگ و میر و

سردسته ی علل ناتوانی در بالغین است [۱]. تشخیص و درمان زودرس استروک در پیش آگهی خوب این بیماران بسیار مهم است. پیشرفت علایم و نشانه ها در ۲۴ ساعت اول استروک پدیده شایعی است و در ۲۰٪ بیماران در ۲۴ ساعت اول رخ می دهد. به کار بردن داروهای نوروپروتکتیو، تا چندین ساعت پس از استروک، می تواند در کاهش میزان انفارکت مؤثر باشد و تأثیرات این داروها زمانی که زودتر شروع می شوند بسیار زیاد خواهد بود. ارزیابی عوامل

نوروپروتکتیو، از جمله سولفات منیزیم در استروک در حال پیشرفت است به کار بردن سولفات منیزیم باعث افزایش قدرت سیستم های آنتی اکسیدان می گردد و این علت اصلی به کار بردن آن در استروک است. این دارو به علت عوارض کم، در افراد پیر و در افرادی که بیماری کاردیواسکولار دارند کاربرد دارد [۲].

تشخیص زودرس و مدیریت صحیح سکنه های مغزی در پیش آگهی خوب بیماران اهمیت بسزایی دارد [۳] تلاش های بسیاری در جهت کاهش مرگ و ناتوانی بیمارانی که دچار سکنه مغزی ایسکمیک شده اند انجام شده است. یکی از این مطالعات تأثیر عوامل نوروپروتکتیو در بیماران استروکی است [۴].

سکنه های ایسکمیک حاد، باعث اختلالات عصبی- شیمیایی و متابولیکی می شوند که باعث مرگ سلولی به صورت یک نوار ایسکمیکی که دور ناحیه ی انفارکت شده را احاطه می نمایند، می شود [۶].

بیشترین تأثیر نوروپروتکتیوها زمانی است که در ساعات اولیه ایسکمی مغزی تجویز شوند [۸،۷].

استفاده از سولفات منیزیم در ایسکمی های کانونی باعث افزایش پتانسیل سیستم های آنتی اکسیدان مغزی می شود [۹،۴].

سولفات منیزیم سریع به پارانشیم مغزی نفوذ پیدا کرده و یک عامل محافظت کننده عصبی مهم در بیمارانی که مشکلات قلبی عروقی مزمن همراه دارند، می باشد [۱۰].

سطح سرمی پایین سولفات منیزیم همراهی بسیار زیادی با خطر استروک دارد [۵].

## روش کار

این مطالعه، یک مطالعه در قالب کارآزمایی بالینی است (IRCT: 2014060117945N1) که در طی سال ۹۲ در بیماران مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان علوی اردبیل انجام شده است.

این مطالعه بر روی ۸۰ بیمار انجام شده است که این ۸۰ بیمار در دو گروه ۴۰ نفری به عنوان گروه مورد مداخله و گروه شاهد، تحت مطالعه قرار گرفته است. نحوه ی انتخاب بیماران به این صورت بوده است که بیمارانی که با علایم عصبی موضعی که به صورت حاد شروع شده و کمتر از ۱۲ ساعت از شروع علایم آنها گذشته است بعد از انجام سی تی اسکن مغزی جهت رد خونریزی مغزی توسط متخصص نورولوژی برای آنها تشخیص (CVA)<sup>۱</sup> ایسکمیک گذاشته شده وارد مطالعه گردیده اند همچنین آزمایشات روتین جهت رد علل متابولیک درخواست گردید همه ی بیماران تحت درمان با آسپرین ۸۰ و آمپول سیتی کولین از اول قرار گرفتند. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل سن بیشتر از ۱۸ سال و کمتر از ۸۰ سال و شروع علایم بالینی کمتر از ۱۲ ساعت بوده است. معیار های خروج از مطالعه شامل بیمارانی با CRF (کراتینین بیشتر از ۲/۵)، بیماران حامله، بیماران با خونریزی مغزی، سن کمتر از ۱۸ سال، فشار خون سیستولیک بیشتر از ۲۲۰ و دیاستولیک کمتر از ۹۰ (بعد از کنترل فشار خون وارد مطالعه می شدند)، بیمارهای تنفسی شدید همراه، بیماران با بلوک قلبی، بیماران دارای بیماری سیستمیک پیشرونده یا بیماری نورولوژیک موجود از قبل که امکان ارزیابی عصبی را مختل میکند.

در مرحله بعدی با همکاری پرسنل محترم بخش اورژانس و بدون دخالت مجری طرح؛ به پرونده های هر کدام از بیماران، به صورت کاملاً تصادفی کارت های رنگی (آبی و قرمز) الصاق شده و وارد مطالعه می شدند. بیمارانی که پرونده آنها دارای کارت قرمز بودند وارد گروه مداخله شده و بیمارانی که پرونده آنها دارای کارت آبی بودند در گروه شاهد قرار می گرفتند. سپس با این روش گروه شاهد و گروه مورد مداخله انتخاب شده و تحت مطالعه و بررسی قرار گرفتند. ابتدا بیماران

<sup>1</sup>Cerebrovascular Accident

قرار گرفته و از جداول فراوانی و آماری مختلف برای هر دو گروه مورد مداخله ی دارویی و گروه شاهد، استفاده شده است.

### یافته ها

در این مطالعه ۴۷٪ بیماران زن و ۵۳٪ آنها مرد بودند از نظر عوامل خطر و سن و جنس هر دو گروه مشابه جدول ۲ می باشد

جدول ۲. مقایسه ی ریسک فاکتورها و سن و جنس در بین گروه مداخله و شاهد

|               | گروه شاهد | گروه مداخله |
|---------------|-----------|-------------|
| سن سال        | ۶۱        | ۶۶          |
| جنس مرد به زن | ۱/۳       | ۱/۱         |
| NIHS Scale    | ۱۲/۶      | ۱۱/۱        |
| فشار خون      | ۵۱٪       | ۵۳٪         |
| دیابت         | ۳۰٪       | ۲۸٪         |
| ایسکمی قلبی   | ۳۲٪       | ۳۶٪         |
| سیکاری        | ۱۲٪       | ۱۳٪         |

بررسی تفاوت نمرات اسکور در بین گروه مداخله و کنترل قبل از دریافت سولفات منیزیم به ترتیب ۱۱/۱ و ۱۲/۶ (میانگین) بوده است. نمرات میانگین نشان میدهد نمرات اسکور با میانگین ۱۲/۶ در گروه کنترل بالاتر از نمرات اسکور با میانگین ۱۱/۱ در گروه مداخله است. با توجه به اینکه سطح معنی دار آزمون یا خطای آزمون کمتر از حد انتظار یعنی ۰/۰۵ است آزمون معنادار است.

بررسی تفاوت نمرات اسکور بین گروه مداخله و کنترل، ۳ روز بعد از دریافت سولفات منیزیم به ترتیب ۸/۹ و ۱۲/۷ بوده است که نشاندهنده کاهش در اسکور در گروه مداخله است. بررسی تفاوت نمرات اسکور بین گروه مداخله و کنترل، ۲ هفته بعد از دریافت به ترتیب ۸/۹ و ۱۱/۲ بوده است.

یافته های پژوهش حاصل نشان می دهد که در گروه مداخله با کاهش بیماران در گرید ۳ و افزایش بیماران در گرید ۲ و ۱ مواجه بوده ایم. بطوریکه درصد بیماران از زمان دریافت تا ۸ ساعت بعد از

گروه مورد مداخله ۴ گرم سولفات منیزیم در طی ۱۵ دقیقه و سپس ۱۶ گرم در طی ۲۴ ساعت دریافت کردند بیماران گروه شاهد به همان مقدار سرم نرمال سالین دریافت کردند. بیماران با تکمیل پرسش نامه هایی که در روز اول، ۳ روز بعد و ۲ هفته پس از دریافت سولفات منیزیم پر می شدند مورد بررسی قرار گرفتند و بر اساس علایم بالینی و شدت ضایعه مغزی در Brain-CT Scan تحت بررسی قرار گرفتند. البته ذکر این نکته حائز اهمیت است که هر دو گروه مورد مطالعه در طرح، تحت درمان با آسپرین ۸۰ و آمپول سیتی کولین قرار گرفتند و گروه مورد مداخله، علاوه بر درمان های روتین، درمان مورد نظر در مطالعه با اخذ رضایت کتبی از همراهان بیمار دریافت می کردند.

اطلاعات خام، در پرسشنامه NIHSS که توسط نگارنده و زیر نظر استاد محترم راهنما، جمع آوری گردیده است.

لازم به یادآوری است NIHSS SCORE بیماران گروه مداخله و گروه شاهد در شروع مطالعه تقریباً نزدیک به هم بوده است، در این مطالعه با توجه به اهمیت، قدرت عضلانی و قدرت تکلم به صورت مجزا مورد بررسی قرار گرفت.

در این مطالعه شدت استروک بر اساس NIHSS بر اساس جدول ۱ مشخص شد.

جدول ۱. شدت استروک بر اساس NIHSS

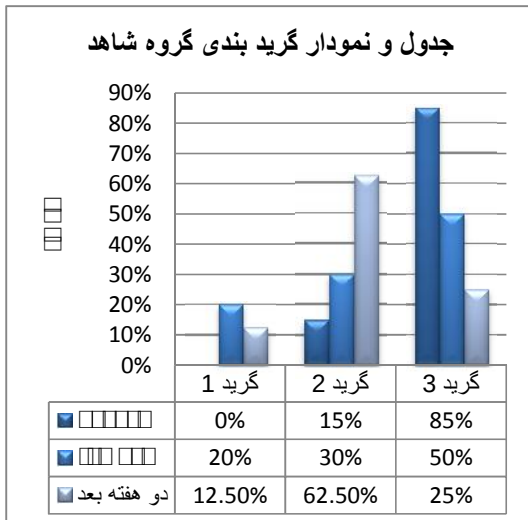
| grade | score | Stroke severity           |
|-------|-------|---------------------------|
| 1     | 0     | No stroke symptom         |
| 2     | 1-4   | Minor stroke              |
| 3     | 5-15  | Moderate stroke           |
| 4     | 16-20 | Moderate to severe stroke |
| 5     | 21-42 | Severe stroke             |

در این مطالعه در شروع تمام بیماران با استروک حاد ایسکمیک وارد مطالعه شد و در CT SCAN ۳ روز بعد بیمارانی که انفارکت در مسیر شریان MCA داشتند انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند.

داده ها پس از کدگذاری وارد کامپیوتر شده و با نرم افزار SPSS تحت ویندوز مورد تجزیه و تحلیل

دریافت تا ۴۸ ساعت بعد، از ۱۵٪ به ۳۰٪ و طی دو هفته بعد از آن، به ۶۲٪ افزایش یافته است. بیماران گرید ۱ از صفر درصد به ۲۰٪ و از آن به ۱۲٪ رسیده است.

نمودار و جدول تغییرات در روز اول، سوم و دو هفته بعد گروه شاهد بر اساس نمره ی گرید بندی NIHSS



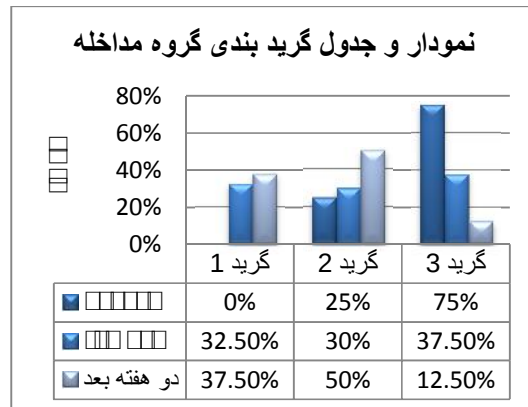
در مقایسه گروه شاهد و مداخله در می یابیم که کاهش بیماران در گرید ۳ در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد و افزایش بیماران در گرید های ۱ و ۲ در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است.

### بحث

یافته های پژوهش انجام شده نشان می دهد که میزان کاهش اسکور بندی بر اساس پرسش نامه و کاهش گرید بندی بیماران از ۳ به ۲ و از ۲ به ۱، در ۴۸ ساعت بعد و دو هفته پس از دریافت، در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی داری را نشان می دهد که موید این نظر است که سولفات منیزیم در پیشرفت بالینی بیماران موثر بوده است. با توجه به اینکه پیشرفت علایم و نشانه ها در ۲۴ ساعت اول استروک امری شایع است و در ۲۰٪ بیماران رخ می دهد، به کار بردن سولفات منیزیم به

دریافت، از ۷۵٪ به ۳۷٪ و طی دو هفته بعد از آن، از ۳۷٪ به ۱۲٪ رسیده است. درصد بیماران گرید ۲ از زمان دریافت تا ۴۸ ساعت بعد، از ۲۵٪ به ۳۰٪ و طی ۲ هفته از ۳۰٪ به ۵۰٪ افزایش یافته است. بیماران گرید ۱ از صفر درصد به ۳۲٪ و از آن به ۳۷٪ رسید.

نمودار و جدول تغییرات در روز اول، سوم و دو هفته بعد گروه مداخله بر اساس نمره ی گرید بندی NIHSS



آغازی شدید در حد ۲۷٪ بیماران قبل از دریافت سولفات منیزیم وجود داشت. هیچ مورد آغازی گلوبال وجود نداشت. ۳ روز بعد از دریافت سولفات منیزیم هیچ مورد پلژی وجود نداشت. قدرت اندام ها بین ۳/۵ تا ۵/۵ متغیر بود که بیشترین میزان در حد ۳/۵ بوده است. در گروه مداخله آغازی در حد خفیف تا متوسط، بعد از ۳ روز بیشترین میزان بوده است.

از نظر سطح هوشیاری، ۲ هفته بعد از دریافت سولفات منیزیم همه بیماران گروه مداخله ای هوشیار و اوربانته بوده اند. در ۱۲٪ بیماران قدرت اندام تحتانی در حد ۰/۵ (۵-۴) بوده است. ۷٪ بیماران ۲ هفته بعد آغازی نداشتند.

در گروه شاهد با کاهش بیماران در گرید ۳ و افزایش بیماران در گرید ۲ و ۱ همراه بوده ایم. بطوریکه درصد بیماران گرید ۳ از زمان دریافت تا ۴۸ ساعت بعد، از ۸۵٪ به ۵۰٪ و ۲ هفته بعد از آن، به ۲۵٪ رسیده است. درصد بیماران گرید ۲ از زمان

بیماران در طی ۲۴ ساعت سولفات منیزیم دریافت کردند و نشان داده شد که پی آمد عصبی بهتر بوده است [۶]. در مطالعه دیگر که Muir و همکاران در ۱۹۹۸ بر روی ۲۵ بیمار با استروک ایسکمیک انجام دادند نشان دادند که این دارو در پی آمد عصبی بیماران تاثیر ندارد [۵]. در مطالعه IMAGES در حدود ۲۵۸۹ بیمار با استروک بررسی گردیده است نشان داده شده است که در کاهش مرگ و ناتوانی تاثیر نداشته اما در انفارکت لاکونر موثر بوده است [۴]. در مطالعه حاضر نیز بیماران این دارو را به خوبی تحمل کردند همچنین نشان داده شد بهبودی واضح در ضعف عضلانی دیده شد.

### نتیجه گیری

با توجه به پژوهش انجام شده وبا توجه به اینکه پیشرفت علایم و نشانه ها در ۲۴ ساعت اول سکنه مغزی در بیشتر بیماران اتفاق می افتد، استفاده از سولفات منیزیم، می تواند به عنوان یک عامل نوروپروتکتیو مهم، جهت بهبود بالینی بیماران بکار رود. به خصوص زمانی که این عامل نوروپروتکتیو در زمان کمتر از ۱۲ ساعت از شروع سکنه مغزی به کار برده شود. و بیشترین تاثیر سولفات منیزیم، در بهبود بالینی بیماران، مربوط به بازیابی و بهبود قدرت عضلانی در اندام بیماران و بهبود اختلال تکلم می باشد.

علت عوارض کم به عنوان یک نوروپروتکتیو، تا چندین ساعت پس از استروک موثر خواهد بود.

بیشترین ارتباط سولفات منیزیم وریدی به عنوان یک عامل نوروپروتکتیو در بیماران، مربوط به ارزیابی قدرت عضلانی در اندام های فوقانی و تحتانی و اختلال تکلم بوده است.

به طوریکه میزان آفازی شدید در گروه مداخله قبل از دریافت سولفات منیزیم در حد ۲۷/۵٪ بوده است که ۲ هفته بعد ۷/۵٪ از بیماران آفازی نداشتند.

در بررسی اختلال تکلم در ۲ هفته پس از دریافت، بالاترین فراوانی در گروه کنترل مربوط به گزینه آفازی شدید، بوده است. در حالیکه در گروه مداخله کاهش چشمگیری داشت.

در بررسی قدرت عضلات در دو هفته پس از دریافت، بالاترین فراوانی در گروه مداخله مربوط به گزینه انحراف مختصر، ۵۲/۵٪ و کمترین فراوانی در گزینه نمی تواند پاها را بالا ببرد، با ۷/۵٪ بوده است ( $p = ۰/۰۱۲$ ).

در بررسی پاسخ به حرکت بازو دو هفته پس از دریافت سولفات منیزیم، بالاترین فراوانی مربوط به گزینه انحراف مختصر در گروه مداخله به صورت ۴۶/۴۲٪ و کمترین فراوانی مربوط به گزینه هیچ حرکتی ندارد، بوده است ( $p = ۰/۰۳۵$ ).

با توجه به یافته های آماری سولفات منیزیم می تواند به عنوان یک عامل نوروپروتکتیو مورد استفاده قرار بگیرد. در مطالعه Muir و همکاران در سال ۱۹۹۵ که ۶۰ بیمار با استروک ایسکمیک بررسی شدند این

### References

- 1- Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. J diabetes complicat (JDC). 1996 Jul-Aug; 10(4): 228-42.
- 2- Sacco RL. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease. Merritt's Text book of Neurology. 2000. page 268.
- 3- El-Tantawy AEH. Megnesium sulphate in management of acute ischemic cerebral stroke, stroke unit of emergency hospital and neurology department of mansoura university hospital. Neurosurg.(ejnpn). 2005 Jul; 42(2): 429-440.

- 4- Bradford A, Lees K. Design of the intravenous magnesium efficacy in acute stroke (IMAGES) trial [ISRCTN19943732]. *Trials*. 2000 Dec;1(3):184.
- 5- Aslanyan S, Weir CJ, Muir KW, Lees KR. Magnesium for treatment of acute lacunar stroke syndromes: further analysis of the IMAGES trial. *Stroke*. 2007 Apr;38(4):1269-73..
- 6- Muir KW. Magnesium for neuroprotection in ischaemic stroke. *CNS drugs*. 1981 Nov-Dec;12(6):723-725
- 7- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013oct; 44(3):870-947.
- 8- Sacco RL, DeRosa JT, Haley Jr EC, Levin B, Ordonneau P, Phillips SJ, et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001 Apr; 285(13):1719-28.
- 9- Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Jan-Feb; 24(1):11-5
- 10- Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener H-C, Kaste M, et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000 Jun 3; 355(9219):1949-54.