











## The effect of Edaravone on clinical symptoms and oxidative stress factors in patients with acute ischemic stroke: A clinical trial

Mojtaba Khazaei <sup>1</sup>, Fatemeh Saadati Pour <sup>1</sup>, Masoud Ghiasian <sup>1</sup>, Salman Khazaei <sup>2</sup>, Shahir Mazaheri <sup>1</sup>, Akram Ranjbar <sup>3</sup>, Sajjad Daneshyar <sup>\*</sup><sup>1</sup>, Mozhgan Nazifi <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Research Center for Health Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Department of Toxicology and Pharmacology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\*Corresponding author: Sajjad Daneshyar, Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Email: s.danshyar72@yahoo.com

Received: 20 January 2024 Revised: 29 February 2024 Accepted: 29 February 2024

### Abstract

**Background and Aim:** Edaravone is known for its efficacy in inhibiting free radical formation, activating microglia, and promoting neurogenesis and neuroprotection following acute ischemic stroke. This clinical trial aimed to investigate the effects of Edaravone on clinical symptoms and oxidative stress factors in patients with acute ischemic stroke.

**Methods:** In this clinical trial, fifty-two patients diagnosed with acute ischemic stroke were randomly assigned to receive either Edaravone (120 mg daily up to 3 doses intravenously) or a placebo in addition to standard treatment. Stroke severity was assessed using the NIH Stroke Scale (NIHSS) and Modified Rankin Scale (MRS) at hospitalization and three months post-stroke. Antioxidant capacity, protein oxidation, and lipid peroxidation levels were measured during hospitalization and three days later.

**Results:** Twenty-six patients were included in each group and were matched in terms of risk factors, neurological symptom severity, antioxidant capacity, protein oxidation, and lipid peroxidation at hospitalization. At the three-month follow-up, both groups showed a decrease in neurological symptom severity, with a slightly higher reduction observed in the Edaravone group, though not statistically significant ( $P=0.256$ ). A similar proportion of patients achieved an MRS score of  $\leq 2$  within three months post-stroke in both groups (23.1% in the placebo group vs. 30.8% in the Edaravone group,  $P=0.755$ ). All eight deaths within the first three months occurred in the placebo group. The most common side effect was intracerebral hemorrhage (13.5%), predominantly in the placebo group. Despite higher mean antioxidant capacities in the intervention group, no significant difference was observed post-intervention.

**Conclusion:** The study suggests that adding Edaravone to standard treatment for acute ischemic stroke may lead to improved patient outcomes. However, further research with larger sample sizes is needed to establish the efficacy of this medication.

**Keywords:** Acute ischemic stroke, Edaravone, Oxidative stress, Antioxidants



## تأثیر اداراوان بر علائم بالینی و فاکتورهای استرس اکسیداتیو در بیماران سکته حاد مغزی ایسکمیک: یک کارآزمایی بالینی

مجتبی خزایی<sup>۱</sup>، فاطمه سعادت پور<sup>۱</sup>، مسعود غیاثیان<sup>۱</sup>، سلمان خزایی<sup>۲</sup>، شهیر مظاهری<sup>۱</sup>، اکرم رنجبر<sup>۳</sup>، سجاد دانشیار<sup>۱\*</sup>، مژگان نظیفی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۲۶ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** از میان داروهای موثر در مهار تشکیل رادیکال‌های آزاد، فعالسازی میکروگلیا، تحریک نورونز و محافظت کننده عصبی به دنبال سکته مغزی ایسکمیک حاد میتوان به داروی اداراوان اشاره کرد. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر اداراوان بر علائم بالینی و فاکتورهای استرس اکسیداتیو در بیماران سکته حاد مغزی ایسکمیک انجام گردید.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی، ۵۲ بیمار با تشخیص سکته مغزی حاد ایسکمیک به‌طور برابر و تصادفی در دو گروه مداخله (۱۲۰mg) اداراوان روزانه تا ۳ دوز به‌صورت وریدی) یا دارونما همراه با درمان استاندارد تخصیص یافتند. شدت سکته مغزی با مقیاس‌های NIHSS و MRS، در زمان بستری و همچنین ۳ ماه بعد از وقوع سکته مغزی مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، اکسیداسیون پروتئینی و پراکسیداسیون لیپیدی در زمان بستری و ۳ روز بعد سنجش شد.

**یافته‌ها:** در هر گروه ۲۶ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که از نظر متغیرهای عوامل خطر، شدت علائم نورولوژیک، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، اکسیداسیون پروتئینی و پراکسیداسیون لیپیدی در زمان بستری همسان بودند. سه ماه پس از سکته مغزی شدت علائم نورولوژیک در هر دو گروه کاهش پیدا کرد که این شدت در گروه مداخله اداراوان بیشتر اما معنی‌دار نبود ( $P=0/256$ ). ۶ نفر (۲۳/۱٪) از بیماران گروه دارونما و ۸ نفر (۳۰/۸٪) از بیماران گروه مداخله نمره MRS طی ۳ ماه پس از سکته مغزی  $\geq 2$  داشتند ( $P=0/755$ ). ۸ نفر (۱۵/۶٪) از بیماران در سه ماه اول فوت نمودند که همگی در گروه دارونما بودند. بیشترین عارضه جانبی در بیماران، خونریزی داخل مغزی بود (۷ مورد، ۱۳/۵٪) که ۵ مورد دارونما دریافت کرده بودند. از نظر ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانی با وجود میانگین بیشتر در گروه مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری پس از مداخله در دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در بیماران سکته مغزی حاد، دریافت اداراوان علاوه بر درمان معمول، بر پیامد بهتر این بیماران تأثیرگذار است. با این حال انجام مطالعات بیشتر با حجم بزرگ‌تر برای استفاده این دارو ضرورت دارد.

**کلیدواژه‌ها:** سکته مغزی ایسکمیک حاد، اداراوان، استرس اکسیداتیو، آنتی‌اکسیدان

۲۰۱۸ در ژاپن داروی اداراوان به این منظور استفاده شد که نتایج مثبتی بر پیشامد بیماران مبتلا به سکتة مغزی داشت. این دارو به نظر می‌رسد در کاهش فاکتورهای التهابی مؤثر باشد و به طبع باعث کاهش میزان وسعت سکتة مغزی شود [۹]. این دارو به صورت آنیونی وجود دارد و در زمان انفارکت حاد سبب انتقال الکترون به رادیکال‌های آزاد می‌شود و سبب خارج‌سازی آنها از حالت رادیکالی می‌گردد. در این مطالعه بر آن شدیم تا تأثیر داروی اداراوان بر علائم بالینی و فاکتورهای استرس اکسیداتیو در بیماران سکتة حاد مغزی ایسکمیک را بررسی کنیم.

## روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی، تعداد ۶۰ نفر از بیمارانی که پس از تشخیص سکتة مغزی حاد ایسکمیک بر اساس علائم بالینی و CT scan مغز، که از ابتدای سال ۱۴۰۰ تا پایان سال ۱۴۰۱ به اورژانس بیمارستان بعثت همدان مراجعه داشتند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل علامت فوکال نورولوژیک زیر ۲۴ ساعت، سن بالاتر از ۱۸ سال، تایید سکتة مغزی توسط CT scan یا MRI، معیار NIHSS بیشتر از ۴ و امتیاز MRS قبل از سکتة مغزی کمتر از ۲ بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سکتة مغزی هموراژیک، سکتة مغزی گذرا، تومور مغزی، بیماری‌های التهابی و دمیالینیزان مغزی، سابقه کرانیوتومی، ترومای شدید مغزی قبلی، نارسایی کبدی - کلیوی و قلبی، حاملگی و شیردهی، بدخیمی سیستمیک و آلرژی به داروی اداراوان در نظر گرفته شد. بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند در روز اول بستری بعد از ذکر توضیحات و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از بیمار یا بستگان درجه یک، به صورت تصادفی بر اساس روش Balanced Block Randomization در یکی از دو گروه دریافت‌کننده درمان استاندارد بعلاوه پلاسبو یا گروه درمان استاندارد بعلاوه اداراوان قرار گرفتند. درمان استاندارد بر اساس زمان مراجعه و اندیکاسیون‌های دریافت داروی آلتپلاز به دو گروه درمان دارویی شامل دابل آنتی‌پلاکت یا گروه دریافت‌کننده آلتپلاز در طی ۴/۵ ساعت ابتدایی شروع علائم بیمار تقسیم شدند. لازم به ذکر است که اثرات مفید یا عوارض احتمالی برای بستگان بیمار توضیح داده شد. در گروه مداخله، بیماران تحت درمان اصلی سکتة مغزی در مراحل اولیه متناسب با زمان مراجعه، نمره NIHSS با آلتپلاز یا درمان دو دارویی آنتی‌پلاکت داشتند، در کنار درمان استاندارد، یک دوز اداراوان با دوز ۰/۱۶ mg/kg شروع و با دوز ۰/۴ mg/kg در ساعت، تا سه روز ادامه داده شد [۱۰]. روش انتخابی شامل تزریق وریدی ۳۶۰ mg داروی اداراوان طی ۳ روز بصورت تزریق روزانه ۱۲۰ mg می‌باشد. در گروه کنترل نیز درمان دارویی و مراقبتی استاندارد بعلاوه پلاسبو (شامل ویال حاوی نرمال سالین تزریقی) را هم‌زمان با گروه مداخله دریافت کردند. عوارض ناشی از تزریق از زمان تزریق تا ۳ ماه بعد پایش شد. منظور از درمان استاندارد هرگونه

بیماری‌های مغزی - عروقی مسئول ۷/۸ میلیون مرگ سالانه در جهان هستند و حدود ۱۳ درصد از کل علل مرگ را شامل می‌شوند. سکتة مغزی به صورت پیشرفت سریع نشانه‌های اختلال بالینی محدود یا منتشر در عملکرد مغزی، همراه با علائمی که ۲۴ ساعت یا بیشتر طول می‌کشد یا منجر به مرگ می‌شود، که علت آشکار دیگری جز منشأ عروقی ندارد، تعریف می‌شود [۱]. سکتة مغزی با چهار ویژگی اصلی مشخص می‌شود که شامل شروع ناگهانی، درگیری سیستم عصبی مرکزی (که با معاینه دقیق نورولوژیک و با مطالعات رادیولوژی CT اسکن یا MRI تشخیص داده می‌شود)، عدم بهبودی سریع و اتیولوژی عروقی است [۲،۳]. سکتة مغزی یک فوریت پزشکی است و می‌تواند موجب آسیب نورولوژیک دائم، ناتوانی و حتی مرگ شود. تقریباً دوسوم موارد سکتة در افراد بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد. بر طبق مطالعات American Heart Association میزان مرگ‌ومیر ناشی از سکتة مغزی در دو دهه اخیر ۱۲ درصد کاهش یافته است اما تعداد کلی سکتة‌های مغزی ممکن است مجدداً افزایش پیدا کند. سکتة‌های مغزی موجب ناتوانی‌های قابل‌ملاحظه جسمی، عاطفی و شناختی در میان بازماندگان می‌شود که شامل ۳/۶ درصد از مجموع سال‌های زندگی وابسته به ناتوانی (DALY) است و از این رو در میان ۱۰ علت منجر به ناتوانی در کشورها قرار می‌گیرد [۱-۳]. با وجود پیشرفت‌های اخیر که در درمان سکتة مغزی حاصل شده همچنان این بیماری از علل موربیدیتی و مورتالیتی است و بار اقتصادی سنگینی را به جامعه وارد می‌کند [۴]. سالانه حدود ۵ میلیون نفر در پی سکتة مغزی زندگی خود را از دست می‌دهند و ۵ میلیون نفر نیز دچار ناتوانی‌های دائمی می‌شوند [۵].

در فاز حاد سکتة مغزی، داروی ترومبولیتیک با یا بدون اقدامات داخل شریانی برای درمان به کار می‌رود. متأسفانه به علت وجود رادیکال‌های آزاد و اکسیژن فعال، علی‌رغم درمان، صدمات ماندگاری برای بیماران باقی می‌ماند. رادیکال‌های آزاد شامل گروه‌های مختلف از گروه اکسیژن راکتیو (ROS)، هیدروژن پراکسید، سوپراکسیدآنیون و هیدروژن پراکسید می‌باشد. با رها شدن این رادیکال‌های آزاد، فعالیت توتال آنتی‌اکسیدان (TAS) شروع می‌شود که یکی از راه‌های ارزیابی مقدار رادیکال‌ها تعیین همین سطح آنتی‌اکسیدان توتال است. از بین داروهای آنتی‌اکسیداتیو که در درمان اختلالات مغزی به خصوص انفارکت حاد به عنوان درمان کمکی مؤثر به کار گرفته می‌شود داروی اداراوان می‌باشد که در چندین مطالعه بررسی شده است. اداراوان باعث کاهش مرگ تأخیری نوروها [۶]، کاهش طولانی مدت التهاب [۷] و مهار آنزیم لیپواکسیژناز دخیل در تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود [۸].

از سال‌ها قبل، محققین جهت حذف این رادیکال‌ها داروهای متفاوتی را به کار برده‌اند که اکثر آنها بی‌اثر بوده است؛ اما در سال

بین دو گروه اختلاف معنادار داشته باشد از آزمون آماری آنالیز کوواریانس استفاده شد. در همه تست‌ها سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد IR.UMSHA.REC.1399.730 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان ثبت شد. اطلاعات بیماران کاملاً محرمانه نگهداری شد. رضایت نامه آگاهانه و کتبی از بیماران اخذ گردید. این مطالعه در سایت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20210602051472N1 ثبت شده است.

### نتایج

از بین ۶۰ بیمار، ۸ بیمار از مطالعه خارج شدند، لذا ۵۲ بیمار به طور مساوی و تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل تخصیص یافتند. میانگین سنی بیماران در مجموع  $66/4 \pm 12/7$  سال بود. میانگین سنی بیماران در گروه مداخله  $67/8 \pm 10/9$  سال و در گروه دارونما  $65/4 \pm 13/6$  سال بود ( $P=0/474$ ). بیماران هر دو گروه از نظر جنسیت تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ( $P=0/267$ ). بیشترین عامل خطر یا بیماری زمینه‌ای در هر دو گروه فشارخون بالا بود ( $P=0/375$ ). همچنین از نظر معیارهای MRS و NIHSS تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P>0/05$ ). بیشترین مداخله درمانی برای هر دو گروه بیماران دریافت داروهای آنتی پلاکت بود ( $P=0/523$ ). (جدول-۱).

در هر دو گروه شدت علائم نورولوژیک بیماران در بدو مراجعه و هنگام ترخیص از بیمارستان بر اساس معیار NIHSS امتیازدهی شد که طی معاینه مجدد بیماران ۳ ماه پس از سکتته مغزی، شدت علائم نورولوژیک کاهش پیدا کرد که این کاهش در گروه مداخله از نظر مقیاس MRS بیشتر از گروه دارونما بود اما تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. بر اساس آزمون تی زوجی در گروه مداخله مقیاس MRS نسبت به قبل از مطالعه کاهش معنی‌داری نشان داد ( $t=2.34, P=0/027$ ). سایر مقایسه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری در دو گروه نشان ندادند (جدول-۲)

درمانی که در فاز حاد سکتته مغزی استفاده می‌شود، از جمله داروهای ترومبولیتیک یا ترومبکتومی یا داروهای دیگر که شامل آنتی پلاکت یا آنتی کوآگولان می‌باشد.

در این کارآزمایی بالینی دو سویه کور، بسته‌های دارویی مورد استفاده (شامل ویال اداراوان و ویال نرمال سالین به‌عنوان پلاسبو) از نظر شکل کاملاً مشابه بودند و بیمار و مجری طرح از محتویات بسته‌ها آگاه نبودند. ضمناً جمع آوری اطلاعات، سنجش بیماران و تکمیل فرم‌ها توسط مجری طرح و دستیار وی انجام شد که از محتویات بسته‌ها آگاه نبودند.

برای اندازه‌گیری فاکتورهای التهابی-اکسیداتیو و فعالیت توتال آنتی‌اکسیدان، نمونه خون بیماران بلافاصله بعد از تشخیص سکتته مغزی ایسکمیک گرفته شد و در آزمایشگاه تحت سانتریفوژ قرار گرفت. نمونه بیماران در یخچال بیمارستان در دمای منفی ۲۰ درجه قرار داده شد و سپس در انتهای ۳ روز از زمان بستری مجدداً از بیماران نمونه خون به همان روش قبلی اخذ شد. نمونه‌ها به آزمایشگاه تحت زنجیره سرد منتقل گردید. در نمونه سرم، میزان پراکسیداسیون لیپیدی با استفاده از معرف TBA در طول موج ۵۳۲ نانومتر و ظرفیت آنتی‌اکسیدانهای تام خون با معرف TPTZ در طول موج ۵۹۳ نانومتر، میزان گروه‌های تیول خون با معرف DTNB در طول موج ۴۱۲ نانومتر و میزان فعالیت آنزیم کاتالاز و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز با کیت شرکت کیا زیست با دستگاه اسپکتروفوتومتر سنجیده شد.

### محاسبات آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata نسخه ۱۴ تجزیه و تحلیل شد. در آمار توصیفی از فراوانی نسبی و مطلق، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. در آمار استنباطی از آزمون تی زوجی جهت مقایسه متغیرهای کمی در یک گروه قبل و بعد از مداخله و آزمون تی مستقل (Independent T Test) یا معادل ناپارامتریک آن آزمون من‌ویتنی (Mann Whitney Test) جهت مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه و همچنین از آزمون‌های کای دو (Chi Square)، تست دقیق فیشر (Fisher's Exact Test) استفاده گردید. در مواردی که میانگین شاخص‌ها در قبل از مداخله

جدول-۱. مشخصات پایه در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه دارونما (۲۶ بیمار)	گروه مداخله (۲۶ بیمار)	P
سن (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$13/6 \pm 14/65$	$10/9 \pm 11/67$	۰/۴۷۴
MRS زمان بستری (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$0/8 \pm 4/4$	$4/0 \pm 3/8$	۰/۸۱۶
NIHSS قبل از مداخله (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$18/7 \pm 18/18$	$16/4 \pm 10/16$	۰/۹۵۵
مصرف سیگار (درصد)	۲ (۷/۹)	۲ (۷/۹)	۱/۰۰
فشارخون بالا (درصد)	۱۶ (۶۱/۵)	۱۹ (۷۳/۱)	۰/۳۷۵
دیابت نوع ۲ (درصد)	۷ (۲۶/۹)	۴ (۱۵/۴)	۰/۴۹۹
دیس لیپیدی (درصد)	۴ (۱۵/۴)	۵ (۱۹/۲)	۱/۰۰
بدون ریسک فاکتور (درصد)	۸ (۲۶/۷)	۴ (۱۳/۳)	۰/۳۳۳
مداخله درمانی	۱۸ (۶۹/۲)	۲۱ (۸۰/۸)	۰/۵۲۳
فراوانی (%)	۸ (۳۰/۸)	۵ (۱۹/۲)	
	ترومبکتومی و Rtpa		

t-test, Mann-Whitney, Fisher's exact, chi2

**جدول-۲.** مقایسه شدت علائم نورولوژیک در دو گروه پس از ترخیص

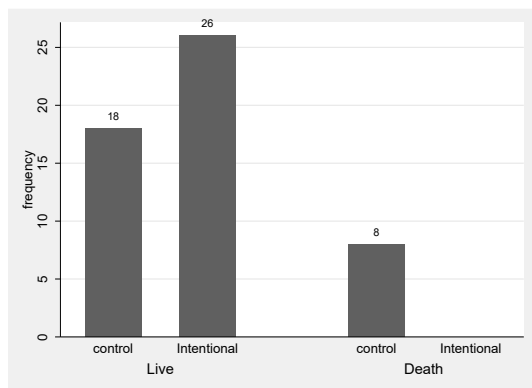
متغیر	گروه دارونما، (۲۶ بیمار)	گروه مداخله (۲۶ بیمار)	P (t-test)
mrs ۹۰ روز پس از سکتته مغزی (انحراف معیار ± میانگین)	۴/۰ ± ۱/۸	۱/۹ ± ۴/۳	۰/۲۵۶
NIHSS زمان ترخیص (انحراف معیار ± میانگین)	۸/۱ ± ۷/۱۳	۵/۹ ± ۵/۱۲	۰/۵۳۵

امکان بررسی آزمایشات آنتی‌اکسیدان به دلایل متعددی مانند فوت یا در دسترس نبودن بیمار، برای تمام بیماران فراهم نشد. هر دو گروه مورد مطالعه در تمام متغیرهای ظرفیت آنتی‌اکسیدانی قبل و پس از مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (جدول-۳).

**جدول-۳.** مقایسه متغیرهای آنتی‌اکسیدانی در شروع و ۳ ماه پس از مطالعه

متغیر	تعداد	گروه دارونما		گروه مداخله		P
		انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
SOD	۱۱-۲۲	شروع	۰/۲ ± ۴/۰	۰/۰ ± ۳/۲	** ۰/۳۷۶	
	۱۰-۲۲	سه روز بعد	۰/۲ ± ۳/۰	۰/۰ ± ۳/۲	** ۰/۴۰۰	
CAT	۲۴-۱۱	شروع	۱۷۷/۷ ± ۷/۴۴۳	۱۹۶/۹ ± ۶۴/۳۱۴	* ۰/۰۶۱	
	۲۴-۱۱	سه روز بعد	۲۰۷/۴ ± ۶/۳۰۸	۲۳۷/۹ ± ۵۱/۳۳۴	* ۰/۷۴۹	
MDA	۲۴-۱۱	شروع	۰/۷ ± ۵/۱	۰/۳ ± ۲/۱	* ۰/۱۳۷	
	۲۴-۱۱	سه روز بعد	۰/۵ ± ۰/۱	۱/۰ ± ۲/۶	* ۰/۳۵۷	
TAC	۲۴-۱۱	شروع	۰/۵ ± ۱/۱	۰/۴ ± ۳/۱	** ۰/۲۷۵	
	۲۴-۱۱	سه روز بعد	۰/۴ ± ۰/۱	۱/۱ ± ۰/۴	** ۰/۴۵۶	
TTG	۹-۱۸	شروع	۰/۰۳ ± ۰۵/۰	۰/۰۲ ± ۰۵/۰	** ۰/۷۴۸	
	۲۰-۱۰	سه روز بعد	۰/۰۳ ± ۰۶/۰	۰/۰۱ ± ۰۴/۰	** ۰/۶۴۳	
ESR	۱۱-۱۷	شروع	۲۳/۰ ± ۴/۲۶	۲۶/۱۸ ± ۲/۹	* ۰/۹۷۸	
	۱۱-۱۷	سه روز بعد	۲۹/۱ ± ۲/۳۹	۳۲/۲۴ ± ۷/۷	* ۰/۵۳۳	
CRP+, فراوانی (%)	۱۸-۲۱	شروع	۸ (۴۴/۴)	۷ (۳۳/۳)	† ۰/۵۲۵	
	۱۸-۲۱	سه روز بعد	۱۰ (۵۵/۶)	۱۱ (۵۲/۴)	† ۱/۰۰	

Note= I: intrventional, P: palsebo, \*: t-test, \*\*: Mann-Whitney, †: Fisher's exact, TAC: Total antioxidant capacity, SOD: superoxide dismutase; MDA: malondialdehyde; hs-CRP: High sensitivity C reactive protein



**شکل ۱.** فراوانی مرگ در سه ماه اول پس از مداخله در هر دو گروه

۴۰ نفر (۷۶/۹٪) از بیماران عارضه جانبی خاصی نداشتند. در ۱۲ بیمار (۲۳/۱٪) عوارض جانبی مشاهده شد که به ترتیب شامل خونریزی داخل مغزی در ۵ بیمار از گروه کنترل و ۲ بیمار از گروه مداخله و همچنین ترومبوسیتوپنی در ۳ بیمار از گروه مداخله و سردرد (مزمین) در ۲ بیمار از گروه مداخله رخ داد. ۸ نفر (۱۵/۴٪) از بیماران در ۹۰ روز اول پس از سکتته مغزی فوت کردند که همگی مربوط به گروه کنترل بودند. یافته‌ها نشان داد از این نظر تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه وجود دارد (P=۰/۰۰۴) (شکل-۱).

## بحث

برای بهبود این بیماران و کاهش علائم با توجه به بروز و شیوع بالای آن به دلایلی مثل افزایش میانگین سنی جامعه و افزایش عوامل خطر آن ضرورت دارد. اداراوان که نخستین بار توسط شرکت داروسازی Mitsubishi Tanabe معرفی شد، ابتدا در مطالعات حیوانی با نتایج سودمندی برای سکتته مغزی همراه بود [۷]. اگرچه در حال حاضر شواهدی که نشان دهد این دارو اثربخشی خوبی دارد با اطمینان در دسترس نیست اما این دارو به‌طور گسترده‌ای در ژاپن مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱،۹].

حوادث عروق مغزی یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر و ناتوانی در اغلب جوامع می‌باشد که در این میان، سکتته مغزی ایسکمیک حاد شیوع فراوانی دارد [۶]. علیرغم پیشرفت‌های که در درمان این بیماری حاصل شده، همچنان میزان بهبودی، بازگشت به زندگی عادی و شانس زنده ماندن در این بیماران در حد مطلوبی نمی‌باشد و مدیریت درمان این بیماران چالش برانگیز است. بنابراین تلاش‌ها

در ارتباط با استفاده از این داروها پرسش‌های فراوانی علاوه بر اثربخشی آن از جمله دوز مورد استفاده و زمان تجویز آن پس از سکتة مغزی وجود دارد. در ژاپن استفاده از این دارو در ۲۴ ساعت اول پس از سکتة مغزی مورد تأیید قرار گرفته است و بیمارانی که پس از ۲۴ ساعت مراجعه می‌کنند تحت درمان با این دارو قرار نمی‌گیرند [۱۸]. هرچند ایمنی این دارو در مطالعات متعددی مورد تأیید قرار گرفته است [۱۹،۲۰]، با این حال یکی از نگرانی‌ها در ارتباط با تجویز اداراوان اختلال عملکرد کبد و کلیه می‌باشد [۷]. از جمله محدودیت‌های این دارو می‌توان به حلالیت ضعیف در آب، پایداری کم آن اشاره کرد [۲۱]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر دو گروه مطالعه از نظر متغیرهایی که ممکن است بر پیش‌آگهی بیمارانی تأثیرگذار باشد باهم اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. هر دو گروه مطالعه از نظر جنسیت، میانگین سنی، عوامل خطر و درمان استاندارد همسان بودند.

این مطالعه دارای محدودیت‌های از جمله حجم کم بیمارانی، متغیرهای تأثیر دیگر بر پیامد بیمارانی مانند انجام فیزیوتراپی و مداخلاتی که پس از ترخیص ممکن است بر پیامد بیمارانی تأثیرگذار باشد.

## نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر بیمارانی سکتة مغزی ایسکمیک حاد که اداراوان علاوه بر درمان استاندارد دریافت کردند با خطر کمتر خونریزی داخل مغزی و مرگ‌ومیر کمتر مواجه بودند، با این حال مطالعات با حجم نمونه بزرگ‌تر برای تأیید اثربخشی آن ضرورت دارد.

## تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب

حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

## نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازرنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

## تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد

منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

## منابع

- Rowland LP, Pedley TA. Merritt's Neurology. 12 ed. Houston: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Greenberg D, Aminoff M, Simon R. Clinical Neurology. 8 ed. New York: McGraw Hill Professional; 2012.
- Ropper AH, Samuels MA, Victor's A. principles of neurology. 10 ed. New York: MC Graw Hill; 2013.
- Chapman SN, Mehndiratta P, Johansen MC, McMurry TL, Johnston KC, Southerland AM. Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که اضافه کردن داروی اداراوان به درمان استاندارد در بیمارانی سکتة مغزی ایسکمیک حاد می‌تواند باعث کاهش مرگ‌ومیر در این بیمارانی گردد. از نظر شدت علائم نورولوژیک در گروه مداخله، بهبودی علائم بیشتری مشاهده شد، هرچند از نظر آماری معنی‌دار نبود که ممکن است به دلیل حجم کم بیمارانی بررسی شده باشد. همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز این دارو می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و پراکسیدان لیپیدی را افزایش دهد هرچند از نظر آماری معنی‌دار نبود. در سال ۲۰۱۵ ژاپن، دستورالعمل برای مدیریت درمان سکتة مغزی حاد، استفاده از اداراوان را در گرید B قرار داد. این دارو در چین و سایر کشورهای آسیایی نیز استفاده می‌شود اما در کشورهای غربی هنوز مورد تأیید قرار نگرفته است. اگرچه در سال‌های قبل دو مطالعه متآنالیز از اثربخشی آن حمایت کرده‌اند [۱۲،۱۳] اما مطالعات کارآزمایی بالینی بررسی شده در این دو مطالعه دارای محدودیت‌هایی از جمله حجم کم نمونه و روشن نبودن نحوه اختصاص بیمارانی بوده است. نتایج مطالعات مشاهده‌ای در این زمینه به دلیل متغیرهای مخدوشگر بحث برانگیز می‌باشد. با این حال در یک متآنالیز، ۲۰۱۲ بیمار از ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی و ۴ مطالعه آینده‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که منوتراپی با این دارو با افزایش بهبود علائم نورولوژیک همراه است [۱۴]، اما برخلاف نتایج مطالعه حاضر تأثیر معنی‌داری بر میزان مرگ‌ومیر بیمارانی نداشت. متآنالیز دیگری از ۳۸ کارآزمایی بالینی، نشان داد که اداراوان باعث بهبودی نقص علائم نورولوژیک و بهبود فعالیت‌های روزمره می‌گردد [۱۵]. در یک کوهورت گذشته‌نگر بر روی ۱۳۶ بیمار سکتة مغزی ایسکمیک تحت درمان rtPA و ۱۳۲ بیمار درمان شده با اداراوان، مقیاس NIHSS در روزهای ۷ و ۱۴ پس از سکتة مغزی در گروه درمان شده با اداراوان با اختلاف آماری معنی‌داری کمتر بود و میزان خونریزی داخل مغزی کمتری داشتند [۱۶]. بر اساس نتایج متآنالیز دیگری از ۷ کارآزمایی بالینی با جمعیتی برابر ۲۰۶۹ بیمار مبتلا به سکتة مغزی ایسکمیک حاد، میزان بروز مرگ‌ومیر در بیمارانی که اداراوان دریافت کردند ۵۵ درصد کمتر بود. همچنین بهبود علائم نورولوژیک در این بیمارانی در پیگیری سه ماه بیشتر بود [۱۷].

یافته‌های مطالعه حاضر نیز نشان داد که به دنبال تجویز اداراوان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی افزایش می‌یابد، هرچند از نظر آماری معنی‌دار نبود که ممکن است متأثر از حجم نمونه می‌باشد.

- Vascular health and risk management. 2014; 10: 75-87. doi:10.2147/VHRM.S39213 PMID:24591838  
PMCID:PMC3938499
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, 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; a journal of cerebral circulation. 2013;44(3):870-947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a PMID:23370205



6. Sangi R, Sheikhshoei S. Emergency Medical Service (EMS) personnel's knowledge in diagnosing patients with cerebral stroke and necessary measures during transfer to hospital. *Novel Clin Med* 2022; 1(1): 44-49. doi:10.22034/nem.2022.140809
7. Abe K, Yuki S, Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(4):480-5. doi:10.1161/01.STR.19.4.480 PMID:2834836
8. Shakkour Z, Issa H, Ismail H, Ashekyan O, Habashy KJ, Nasrallah L, et al. Drug Repurposing: Promises of Edaravone Target Drug in Traumatic Brain Injury. *Curr Med Chem*. 2021; 28(12): 2369-91. doi:10.2174/0929867327666200812221022 PMID:32787753
9. Tanahashi N, Yamaguchi T, Awano H, Matsuda H. Outcome of Acute Ischemic Stroke after the Treatment with Edaravone and 0.6 Mg/Kg Alteplase in Japanese Patients with Diabetes. *J Stroke Cerebrovascular Dis*. 2018;27(5):1302-10. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.019 PMID:29373227
10. Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, Hirai M, Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2018:17-62. doi:10.3164/jcfn.17-62 PMID:29371752 PMID:PMC5773834
11. Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, Fukuhara S, Kobayashi S. Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1805-11. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024351 PMID:31164072
12. Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, et al. Edaravone for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (12): Cd007230. doi:10.1002/14651858.CD007230.pub2 PMID:22161410
13. Yang J, Cui X, Li J, Zhang C, Zhang J, Liu M. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Dev Neurorehabil*. 2015;18(5):330-5. doi:10.3109/17518423.2013.830153 PMID:24088023
14. Zhao K, Li GZ, Nie LY, Ye XM, Zhu GY. Edaravone for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2022; 44(12): e29-e38. doi:10.1016/j.clinthera.2022.11.005 PMID: 36473732
15. Qin M, Feng L, Yang C, Wei D, Li T, Jiang P, et al. Edaravone use in acute intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022; 13:935198. doi:10.3389/fphar.2022.935198 PMID: 36034840 PMID:PMC9412023
16. Lee XR, Xiang GL. Effects of edaravone, the free radical scavenger, on outcomes in acute cerebral infarction patients treated with ultra-early thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 167:157-61. doi:10.1016/j.clineuro.2018.02.026 PMID:29501045
17. Chen C, Li M, Lin L, Chen S, Chen Y, Hong L. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(4): 907-17. doi:10.1111/jcpt.13392 PMID: 33638896 PMID:PMC8359409
18. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15: 222-9. doi:10.1159/000069318 PMID:12715790
19. Xu J, Wang Y, Wang A, Gao Z, Gao X, Chen H, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2019; 4(3):109-14. doi:10.1136/svn-2018-000221 PMID:31709115 PMID:PMC6812637
20. Xu J, Wang A, Meng X, Yalkun G, Xu A, Gao Z, et al. Edaravone Dexborneol Versus Edaravone Alone for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Comparative Trial. *Stroke* 2021; 52(3): 772-80. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031197 PMID:33588596
21. Mozafari F, Rashidzadeh H, Bijani S, Zare-Molaei F, Islambulchilar Z, Danafar H, et al. Enhancing the Neuroprotection Potential of Edaravone in Transient Global Ischemia Treatment with Glutathione- (GSH-) Conjugated Poly(methacrylic acid) Nanogel as a Promising Carrier for Targeted Brain Drug Delivery. *Oxid Med Cell Longev*. 2023; 2023: 7643280. doi:10.1155/2023/7643280 PMID:36865347 PMID:PMC9974254

**How to Cite this Article:**

Khazaei M, Saadati Pour F, Ghiasian M, Khazaei S, Mazaheri S, Ranjbar A, et al. The effect of Edaravone on clinical symptoms and oxidative stress factors in patients with acute ischemic stroke: A clinical trial. *Fez Med Sci J*. 2024;28(2):167-173. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.167