

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Wiesław Kawiak

BARBARA ADACH

*Wpływ mieszanki polaryzującej KIG (potas+insulina+glukoza)
na niektóre metabolity przemiany glukozy u pacjentów
z niedokrwiennymi udarami mózgu
w najwcześniejszym okresie choroby*

The effect of polarizing mixture (potassium+insulin+glucose) on some metabolites
of glucose transformation in patients with ischaemic stroke
in the earliest period of illness

Postępowanie terapeutyczne w niedokrwiennych schorzeniach CUN ma na celu ochronę neuronu przed skutkami niedokrwienia oraz ograniczenie obszaru zawału mózgu, poprzez poprawę przepływu krwi w sferze go otaczającej (*ischemic penumbra*) (13, 4). Dotychczas opracowano wiele metod farmakologicznego leczenia udaru mózgu. Skuteczność wielu tradycyjnie stosowanych leków nie znalazła potwierdzenia w ustaleniach wynikających z rzetelnie przeprowadzonych badań klinicznych.

Inspiracją do oceny wpływu mieszanki polaryzującej KIG na zaburzoną homeostazę organizmu w zakresie przemiany glukozy w warunkach ostrego niedokrwienia mózgu (1, 2, 10) były liczne badania wielu autorów wykazujące jej korzystne działanie u chorych z zawałem serca (14, 16, 5). Mieszanka KIG hamuje niekorzystne efekty nadmiernej aktywności układu podwzgórze-przysadka-nadnercze (9). Stwierdzono jej pozytywną rolę korygującą zaburzoną homeostazę organizmu w ostrej martwicy serca poprzez ułatwienie penetracji glukozy i K⁺ do komórki przy czynnym współdziałaniu insuliny, stabilizację wewnątrzkomórkowego K⁺, działanie hiperosmolarne glukozy, wzrost zawartości glikogenu wewnątrzkomórkowego oraz stymulację syntezy białkowej (14). Przedłużające się niedotlenienie zarówno w zawałe serca, jak i w zawałe mózgu zaburza czynność pompy sodowo-potasowej, prowadząc do obrzęku cytotoksycznego. Wykazano, że mieszanka KIG uspraw-

nia te procesy biochemiczne w zawałe serca. Biorąc pod uwagę poznane dotychczas zaburzenie gospodarki węglowodanowej występujące u pacjentów z niedokrwienymi udarami mózgu oraz fakt, że synergistyczne działanie glukozy, insuliny i potasu wyraźnie normalizuje zaburzenie gospodarki węglowodanowej w zawałe serca, wydawało się uzasadnione przeprowadzenie własnych badań dotyczących wpływu tego leku na metabolity przemiany glukozy u pacjentów z niedokrwienymi udarami mózgu.

MATERIAŁ I METODA

Grupa kontrolna składała się z podgrupy liczącej 20 osób z zawałem mózgu oraz podgrupy obejmującej 17 osób z ostrym przemijającym niedokrwieniem mózgu (średnia wieku 67 lat). Pacjenci ci nie byli leczeni mieszanką KIG, a oznaczenie KM i KP we krwi pacjentów z pierwszej podgrupy wykonano jednokrotnie w I, III i V dobie choroby, natomiast u osób należących do drugiej podgrupy – w I dobie obserwacji klinicznej. U 15 chorych z zawałem mózgu wykonano również oznaczenie zawartości KM i KP w płynie mózgowo-rdzeniowym w I dobie choroby.

Grupa chorych z zawałem mózgu leczonych mieszanką KIG liczyła 20 osób (średnia wieku 68 lat). W tej grupie oznaczenie KM i KP we krwi wykonano przed i po zastosowaniu mieszanki KIG w I, III i V dobie choroby. U 15 chorych spośród tej grupy przeprowadzono także oznaczenie zawartości tych metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Grupa chorych z przemijającym niedokrwieniem mózgu leczonych mieszanką KIG liczyła 16 osób (średnia wieku 60 lat). Oznaczenie zawartości KM i KP we krwi tych chorych wykonano przed i po zastosowaniu mieszanki KIG w I dobie choroby. Oznaczenie zawartości kwasu mlekowego i pirogroonowego we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym wykonano metodą enzymatyczną przy udziale dehydrogenazy mleczanowej LDH i dwunukleotydu nikotynoamido-adeninowego NAD. Rozpoznanie kliniczne ustalono na podstawie wywiadu stanu neurologicznego oraz wyników badań pomocniczych. U części chorych rozpoznanie zweryfikowano badaniem CT głowy. Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy pomocy testu t-Studenta dla zmiennych skorelowanych lub dla zmiennych niezależnych, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

W grupie kontrolnej chorych z zawałem mózgu nie leczonych KIG wyniki badań własnych okazały się zbieżne z wynikami innych autorów i wykazały zwiększenie zawartości KM i KP we krwi. Omawiane zaburzenia były największe w I dobie udaru mózgu, w III i V dobie – uległy istotnemu obniżeniu w porównaniu z dobą I.

W grupie chorych z zawałem mózgu (ZM) leczonych mieszanką KIG w I dobie choroby przed rozpoczęciem leczenia wyniki badań własnych nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej. Uznano je za właściwe od-

niesienie w ocenie wpływu mieszanki KIG na omawiane parametry przemiany glukozy.

Bezpośrednio po zakończeniu podawania mieszanki KIG średnie stężenia KM we krwi pacjentów z zawałem mózgu były niższe w I, III i V dobie choroby w porównaniu z odpowiadającymi im wynikami kontrolnymi oraz z wynikami uzyskanymi u tych chorych przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem. Różnice te jednak nie były statystycznie istotne.

Średnie stężenia KP po ukończeniu wlewu KIG w I, III i V dobie były wyższe w sposób statystycznie nieistotny od wartości kontrolnych.

Po upływie 2h od zakończenia wlewu KIG średnie stężenia KM i KP okazały się niższe od wyników stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem w I, III i V dobie zawału mózgu. Istotnie statystycznie obniżenia tych stężeń wykazano w I i V dobie i dotyczyły one poziomów KM (ryc. 1).

Średnia zawartość KM w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie chorych z ZM w I dobie choroby po zastosowaniu leczenia mieszanką KIG obniżyła się w sposób statystycznie nieistotny w porównaniu z wynikiem ustalonym u chorych nie otrzymujących takiego leczenia. Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie podwyższenie średniej zawartości KP w płynie mózgowo-rdzeniowym po zastosowaniu wlewu KIG (ryc. 2).

W grupie chorych z przemijającym niedotlenieniem mózgu średnie stężenia KM i KP we krwi w I dobie choroby były wyższe niż u osób zdrowych i zbliżone do wartości uzyskanych we krwi chorych z zawałem mózgu. Po zastosowaniu leczenia mieszanką KIG średnie stężenia KM i KP okazały się nieistotnie wyższe niż w grupie kontrolnej.

Badania własne wskaźników KM/KP we krwi chorych z zawałem mózgu okazały się zbliżone do wartości stwierdzonych u tego rodzaju chorych przez innych autorów. W III dobie choroby wartość średnia tego wskaźnika obniżyła się istotnie w porównaniu z wartością stwierdzoną w dobie I, natomiast w V dobie – nie różniła się istotnie od wartości uzyskanej w dobie I i III.

Po zastosowaniu mieszanki KIG istotnie statystycznie obniżenie wskaźnika KM/KP obserwowano w III i V dobie choroby tuż po zakończeniu podawania tego leku wobec wartości stwierdzonych u tych chorych przed leczeniem.

Wartość wskaźnika mleczan/pirogronian w płynie mózgowo-rdzeniowym po zastosowaniu mieszanki KIG u chorych z zawałem mózgu okazała się niższa w sposób statystycznie istotny od wartości wykazanej u chorych z ZM, którzy nie otrzymywali takiego leczenia.

W krwi chorych z przemijającym niedokrwieniem mózgu średnia wartość wskaźnika KM/KP przed leczeniem mieszanką KIG była nieistotnie wyższa od wartości kontrolnej. Bezpośrednio po zastosowaniu tego leczenia obniżyła się nie-

istotnie wobec wartości kontrolnej, natomiast znamienne – w porównaniu z wartością tego wskaźnika przed leczeniem.

Po następnych 2h wartość tego wskaźnika podwyższyła się w sposób istotny statystycznie zarówno w porównaniu z wartością kontrolną, jak też wartością stwierdzoną przed leczeniem mieszaną KIG w tej grupie.

OMÓWIENIE

Narastające niedokrwienie i niedotlenienie mózgu, obserwowane w ostrych naczyniowych uszkodzeniach CUN, wyprzedza zaburzenie metabolizmu energetycznego i powoduje przesunięcie glikolizy w kierunku beztlenowym. Prowadzi to do gromadzenia się mleczanów i pirogronianów w obszarze niedotlenionych i niedokrwnionych neuronów mózgowych.

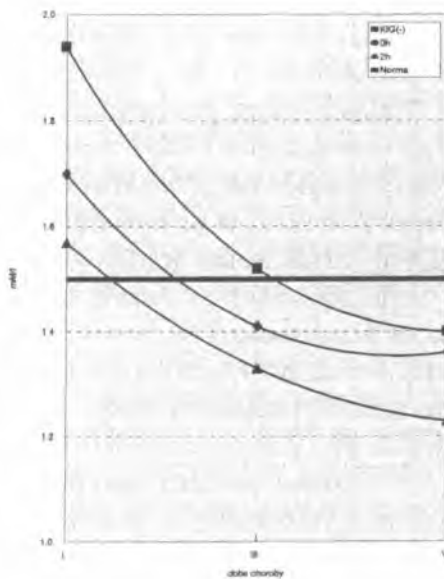
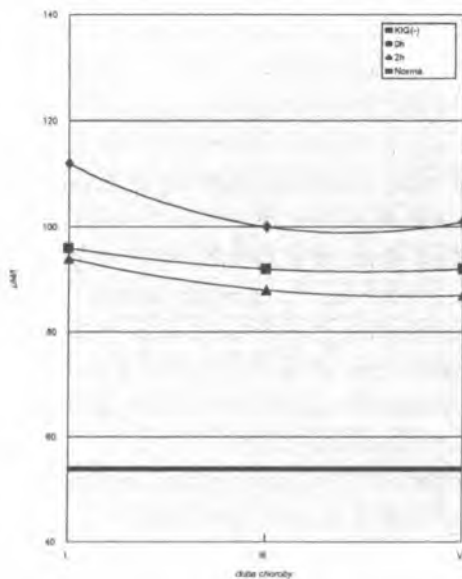
Badania własne potwierdziły wzrost stężenia tych metabolitów glukozy we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym w ostrych naczyniowych uszkodzeniach mózgu.

Obserwowano zwiększenie zawartości kwasu mlekowego i kwasu pirogronowego we krwi chorych z zawałem mózgu, przy czym wyraźniejszy był wzrost kwasu pirogronowego. Omawiane zaburzenia okazały się największe w I dobie udaru mózgu. W III i V dobie choroby zawartości omawianych metabolitów we krwi były nadal wyraźnie większe niż u osób zdrowych, natomiast w porównaniu z I dobą – uległy istotnemu obniżeniu. Wiadomo, że zmiany zawartości kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym są wykładnikiem metabolicznych zaburzeń występujących w mózgu (6). Wyniki badań własnych przeprowadzonych w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zawałem mózgu okazały się zbliżone do wyników uzyskanych przez innych autorów (11, 12, 15).

Ocena wskaźnika mleczan/pirogronian informuje dokładniej o stopniu nasilenia i efektywności glikolizy i jest podstawą do oceny przebiegu procesów oksydo-redukcyjnych.

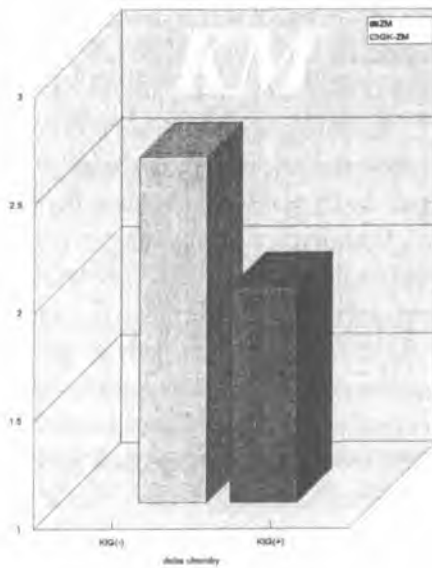
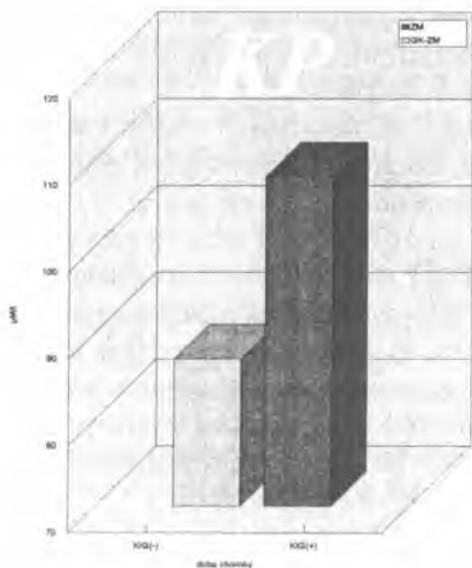
Szczególnie cennych informacji dotyczących istnienia hypoksji mózgowej dostarcza ocena wskaźnika KM/KP w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stanowi odbicie stanu oksydacyjno-redukcyjnego cytoplazmatycznego układu NADH/NAD⁺ (6, 7, 17). Miejscowa kwasica mleczanowa prowadzi do kwasicy wewnątrzkomórkowej, co zaburza metabolizm komórki nerwowej, m.in. na drodze destrukcji enzymów, głównie mitochondrialnych (8).

Badania własne wskaźników KM/KP we krwi chorych z zawałem mózgu w I dobie choroby wykazały ich istotny wzrost wobec wartości stwierdzonych w płynie mózgowo-rdzeniowym u tych samych chorych. Wartość średnia wskaźnika



Ryc.1. Stężenia KP i KM we krwi chorych z zawałem mózgu ZM przed rozpoczęciem wlewu KIG i po jego ukończeniu

KP and KM level in blood before and after KIG infusion – patients with ischaemic stroke



Ryc. 2. Stężenia KP i KM w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zawałem mózgu

KP and KM level in cerebro-spinal fluid – patient with ischaemic stroke

KM/KP we krwi chorych z zawałem mózgu w III dobie istotnie obniżyła się w porównaniu z odpowiadającą jej wartością stwierdzoną w I dobie, natomiast w V dobie choroby – okazała się zbliżona do tej, którą stwierdzono w I dobie choroby.

Badania własne przeprowadzone u chorych z ostrym przemijającym niedokrwieniem mózgu w I dobie choroby wykazały wyższe zawartości kwasu mlekowego i pirogronowego we krwi niż u osób zdrowych i okazały się zbliżone do wartości uzyskanych we krwi chorych z zawałem mózgu. Uzyskane wyniki przemawiały za nasileniem beztlenowej przemiany glukozy u chorych obydwu grup.

Wielokierunkowe działanie korygujące zaburzoną homeostazę ustroju przez składniki mieszanki KIG, łatwość i bezpieczeństwo jej stosowania oraz wykazany przez innych autorów korzystny efekt terapeutyczny u chorych z zawałem serca, uzasadniały przesłedzenie wpływu takiego leczenia na niektóre przejawy przemiany glukozy u chorych z niedokrwieniami schorzeniami mózgu.

Po zastosowaniu mieszanki KIG zawartości KM we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym obniżyły się w najwcześniejszym okresie zawału mózgu.

Podobne wyniki po zastosowaniu leczenia mieszanką KIG wykazali Dłużewski i wsp. (5) we krwi chorych z zawałem serca.

Autorzy ci, poza obniżeniem zawartości mleczanów, stwierdzili normalizację wskaźnika KM/KP, spadek stężenia glukozy oraz wzrost stężenia insuliny.

W badaniach własnych dożylnie zastosowanie mieszanki polaryzującej KIG u chorych z zawałem mózgu spowodowało niestały wzrost stężenia kwasu pirogronowego we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Być może, na uzyskaniu takich wyników zaważył fakt, że w tej grupie chorych stwierdzono wysokie współczynniki zmienności, co świadczy o dużej zmienności osobniczej.

Interesujące okazało się wykazanie statystycznie istotnego obniżenia wartości wskaźnika mleczan/pirogronian w płynie mózgowo-rdzeniowym tej grupy chorych, który jest wykładnikiem utylizacji tlenu przez tkankę mózgową.

U chorych z przemijającym niedokrwieniem mózgu w I dobie choroby po zastosowaniu mieszanki KIG zawartości KM i KP we krwi okazały się nieistotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Być może, brak korzystnego efektu działania mieszanki KIG tłumaczy krótkie, jedynie jednorazowe jej stosowanie. Interpretacja uzyskanych wyników badań jest trudna głównie z tego powodu, że badani pacjenci byli leczeni podczas przeprowadzania badań innymi lekami, chociaż wybranymi i zawsze identycznymi, to jednak zgodnie z zasadami postępowania terapeutycznego. Zaniechanie takiego postępowania byłoby niezgodne z etyką lekarską.

Stosowanie mieszanki KIG u chorych z niedokrwieniami, naczyniowymi schorzeniami mózgu wydaje się zachęcające, ale bardziej miarodajna ocena jej wpływu na zaburzoną gospodarkę węglowodanową powinna być dokonana na bazie liczniejszego materiału, z uwzględnieniem dłuższego czasu tego rodzaju terapii.

WNIOSKI

1. U większości chorych z niedokrwiennymi naczyniowymi schorzeniami mózgu w najwcześniejszym okresie choroby występuje zwiększenie zawartości kwasu mlekowego i pirogronowego we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy czym wyższe stężenia tych metabolitów glukozy dotyczą chorych z zawałem mózgu niż chorych z przemijającym niedokrwieniem mózgu. Nie ma jednak stałej i dodatniej korelacji pomiędzy zawartością kwasu mlekowego a zawartością kwasu pirogronowego we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z niedokrwiennymi naczyniowymi schorzeniami mózgu.

2. Dożylnie zastosowanie mieszanki polaryzującej KIG u chorych z zawałem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby powoduje obniżenie zawartości kwasu mlekowego we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym tych chorych do wartości zbliżonych do normy, natomiast stężenie kwasu pirogronowego w wymienionych płynach ustrojowych wzrasta w sposób niestąły pod wpływem tego rodzaju leczenia.

3. Zawartości kwasu mlekowego i pirogronowego we krwi chorych z ostrym przemijającym niedokrwieniem mózgu po zastosowaniu mieszanki KIG w I dobie choroby okazały się wyższe niż u osób kontrolnych.

4. Wartość wskaźnika mleczan/pirogronian w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zawałem mózgu leczonych mieszanką KIG ulega istotnemu obniżeniu, co może być wykładnikiem zmniejszenia obrzękotwórczej roli kwasu mlekowego wobec mózgu.

5. Z obserwacji własnych wynika, że wydłużenie czasu stosowania mieszanki polaryzującej KIG może wpłynąć na uzyskanie korzystniejszych efektów tego rodzaju leczenia w zakresie poprawy przemiany glukozy u chorych z niedokrwiennymi naczyniowymi schorzeniami mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. Bieniowa A.: Poziom cukru we krwi chorych po udarze mózgowym. *Neur. Neurochir. Pol.*, 4, 145, 1970.
2. Burd G. S., N. A. Sergeeva: Funkcjonalnoje sostojanie hipofizernadpoczecznikowej sistemy u bolnych z mozgovom insultom. *Z. Nevropath. Psihiatr.*, 1, 60, 1981.
3. Ceremużyński L.: Catecholamines in blood and urine, thyreoid and adrenocortical function and insulin level in myocardial infarction with mild and severe course. *Ann. Med. Sec. Pol. Acad.*, 15, 111, 1970.
4. Członkowska A.: Leczenie farmakologiczne w początkowym okresie udaru niedokrwiennego. *Neur. Neurochir. Pol.*, 1-2, 69, 1990.
5. Dłużniewski M. i wsp.: Ocena skuteczności klinicznej mieszanki polaryzującej. *Pol. Tyg. Lek.*, 38, 48, 1983.

6. Eklof B., Siesjö B. K.: The effect of bilateral carotid artery ligation upon the blood flow and energy state of the brain. *Acta Physiol. Scand.*, 86, 155 1972.
7. Fujishima M. i wsp.: Cerebrospinal fluid and arterial lactate, pyruvate and acid-base balance in patients with intracranial haemorrhages. *Stroke*, 6, 707, 1975.
8. Hall I. H.: Effectiveness of THAM in preventing cellular damage resulting from oxygen lack. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 122, 1240, 1966.
9. Hanzlik J. i wsp.: Wpływ stosowania mieszanki polaryzującej KIG (potas, insulina, glukoza) na aktywność adrenergiczną u chorych we wczesnym okresie zawału serca. *Kard. Pol.*, 23, 10, 854, 1980.
10. Kawiak W.: Badanie aktywności układu podwzgórze-przysadka-nadnercza i niektórych regulacji przemian we wczesnym okresie ostrych zaburzeń krążenia mózgowego. *Rozprawa habilitacyjna*, AM Lublin 1969.
11. Kawiak W. i wsp.: Stężenie glukozy, kwasu pirogronowego i kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z zawałem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.*, 4, 373, 1978.
12. Kawiak W. i wsp.: Stężenia glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z cukrzycą i zawałem mózgu. *Wiad. Lek.*, 40, 14, 967, 1987.
13. Lindley R. I., P. A. G. Sandercock: Treatment for stroke. *Lancet*, 11, 337, 1991.
14. Maroko P. R. i wsp.: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary occlusion. *Circulation*, 6, 1160, 1972.
15. Nowicki J.: Zachowanie się ciał ketonowych i niektórych wskaźników przemiany węglowodanowej w krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z różnymi postaciami udarów mózgu. *Praca doktorska AM Lublin*, 1979.
16. Oliver M. F.: Glucose, insulin, potassium in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol. Suppl.*, 17, 257, 1973.
17. Zupping R. i wsp.: Cerebrospinal fluid, metabolic acidosis and brain oxygen supply. *Arch. Neurol.*, 25, 33, 1971.

Otrz.: 1997.03.22

SUMMARY

The purpose of the study was to investigate the effect of polarizing mixture on the level of lactic and pyruvic acids in blood and cerebro-spinal fluid of patients with acute ischaemic stroke in the earliest phase of illness. The investigation was done in 20 patients with completed stroke and 16 with TIA, which were treated with polarizing mixture. The diminution of the level of lactic acid in blood and cerebro-spinal fluid near to normal values was found in patients with completed stroke after treatment with intravenous infusions of polarizing mixture, but the level of pyruvic acid in body fluids mentioned above was increased in unsteady way after this treatment. The concentrations of lactic and pyruvic acids in blood of patients with TIA after treatment with polarizing mixture in the first twenty-four hours of illness were insignificantly elevated in comparison with the control group. The significant diminution of the lactate/pyruvate ratio in cerebro-spinal fluid found in patients with completed stroke treated with polarizing mixture may be an index of reduction of lactic acid cedemogenic effect on the brain.