

محلول "گلوکز- انسولین- پتاسیم" در سکتۀ مغزی ایسکمیک: کارآزمایی بالینی

چکیده

حسین کهنوجی^{۱*}

عسکر قربانی^۲

ندا یوسفی^۳

علیرضا آلاله^۴

۱- گروه نورولوژی، بیمارستان امام خمینی

۲- گروه نورولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی

۳- گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۴- گروه رادیوتراپی انکولوژی، انستیتو کانسر

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، تهران انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی

تلفن: ۶۱۱۹۲۲۲۴

email: drhkahnouji@yahoo.com

کلمات کلیدی: سکتۀ مغزی، گلوکز، انسولین، پتاسیم، مرگ و میر، کارآزمایی بالینی

زمینه و هدف: هیپرگلیسمی یافته شایعی بعد از انفارکت‌های ایسکمیک می‌باشد و مطالعات نشان داده‌اند که هیپرگلیسمی وسعت منطقه ایسکمیک و انفارکت را بیشتر می‌کند. از طرفی انسولین به دلیل خاصیت ضدالتهابی ممکن است نقش neuroprotective در استروک داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر محلول "گلوکز، انسولین، پتاسیم" (GIK) در مرگ و میر و ناتوانی بیماران استروکی با هیپرگلیسمی بعد از استروک بود. **روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور ۹۸ بیمار وارد مطالعه شدند که ۴۸ بیمار محلول GIK را دریافت کردند (گروه مداخله) و به ۵۰ بیمار محلول نرمال سالین داده شد (گروه کنترل). میانگین نمرات ناتوانی بیماران پس از یک ماه و سه ماه در هر دو گروه با استفاده از پرسشنامه‌های MRS و Barthel محاسبه شد و همچنین میزان مورتالیتی بیماران بعد از یک ماه و سه ماه محاسبه گردید. **یافته‌ها:** میانگین نمرات دو گروه با پرسشنامه‌های MRS و Barthel پس از یک ماه اول و سه ماه سوم تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری نشان نداد. میزان مورتالیتی بین دو گروه نیز پس از یک ماه و سه ماه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. **نتیجه‌گیری:** گرچه در مدل‌های حیوانی و محیط آزمایشگاهی هیپرگلیسمی اثرات مضر روی بافت انفارکت و ایسکمیک دارد و از طرفی انسولین با توجه به خاصیت ضدالتهابی در مطالعات آزمایشگاهی اثرات مفیدی را نشان داده است اما در این مطالعه درمان هیپرگلیسمی و تجویز انسولین با محلول GIK تاثیر مفیدی روی مورتالیتی و موربیدیتی بیماران با استروک ایسکمیک را نشان نمی‌دهد.

مقدمه

استروک (Stroke) طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، به اختلال عملکرد مغزی با شروع ناگهانی که علت عروقی داشته و حداقل ۲۴ ساعت طول می‌کشد گفته می‌شود. این بیماری سومین علت مرگ و میر و همچنین یکی از علل اصلی ناتوانی در جوامع است و بار اقتصادی بسیار زیادی بر جوامع تحمیل می‌کند.^۱ افزایش قند خون (hyperglycemia) بیماران بعد از استروک یافته شایعی است. مطالعاتی نشان داده‌اند هیپرگلیسمی پس از استروک، ایسکمی مغزی و پروسه‌های تخریب متعاقب ایسکمی فوکال و گلوبال هر دو را بدتر می‌کند.^{۲،۳} در یک سری از حیوانات آزمایشگاهی توسط آمبولیزاسیون با خون اتولوگ در مغزشان، انفارکت به وجود آوردند، در گروهی از این حیوانات که پس از آن انسولین دریافت کرده بودند

حجم متوسط انفارکت کمتر از گروهی بود که انسولین دریافت نکرده بودند.^۳ با توجه به شواهدی که در مورد اثرات مفید احتمالی انسولین در مرحله پس از انفارکتوس بافتی و نیز شواهدی از اثربخشی آن در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد،^۴ احتمال مفید بودن آن در انفارکتوس مغزی انسان و نیز عملکرد مغزی بیماران پس از استروک وجود دارد. مطالعاتی که انجام شده است نشان داده‌اند که تزریق محلول Glucose- Insulin- Kalium (GIK) در بیماران مبتلا به سکتۀ مغزی حاد یک روش کاملاً ایمن می‌باشد و با آن می‌توان قند بیماران را در محدوده نرمال نگه داشت و از طرفی از خواص مفید احتمالی انسولین در درمان استروک نیز سود جست.^{۵،۶} همچنین با بررسی‌هایی که در بیماران با سکتۀ قلبی Myocardial Infarction (MI) انجام شده است نشان داده‌اند که انسولین خواص ضدالتهابی و نیز

ناتوانی بیماران استروک بر اساس پرسشنامه Barthel^۶ و MRS تعیین می‌شد. این دو پرسشنامه مورد تأیید، مطرح و بسیار مشهور در بررسی عملکرد بیماران استروکی هستند. نمره بیماران در پرسشنامه Barthel بین ۱۰۰-۰ و در پرسشنامه MRS بین صفر تا شش است. در پرسشنامه Barthel هر چه نمره فرد بالاتر باشد عملکرد بهتر بوده، میزان ناتوانی او کمتر است اما در پرسشنامه MRS هرچه نمره فرد بالاتر باشد نشانگر میزان ناتوانی بیشتر آن فرد است و نمره شش نمایانگر فوت بیماران می‌باشد. پرسشنامه‌ها برای کلیه بیماران توسط رزیدنت نورولوژی که از نحوه درمان بیماران اطلاعی نداشت، یک ماه و سه ماه بعد از بستری شدن، پر می‌شد. بیماران به درمانگاه نورولوژی مراجعه می‌کردند و یا اینکه از طریق تلفن با پرسش از خود بیمار یا خانواده وی، پرسشنامه تکمیل می‌شد (طراحی این پرسشنامه‌ها بر اساس عملکرد معمولی و روزانه بیمار می‌باشد و ارتباطی با معاینه و غیره ندارد و می‌توان آنها را تلفنی نیز با دقت تکمیل نمود). اگر بیماری به درمانگاه مراجعه نمی‌کرد، یا حاضر به پاسخگویی به سوالات ما نمی‌شد و یا اینکه بعد از سه بار تلفن با منزل یا همراه بیماران نمی‌توانستیم تماس برقرار کنیم این بیماران را به عنوان missing در مطالعه منظور می‌کردیم. روش آنالیز مورد استفاده intention to treat بود. جهت مقایسه دو گروه از نظر سنی از آزمون t-test و جهت مقایسه دو گروه از نظر جنس، نحوه درمان با داروهای آنتی‌ترومبوتیک/آنتی‌کوآگولانت یا هر دو از آزمون χ^2 استفاده شد. در بررسی تفاوت دو گروه از نمرات آزمون‌های بارتل و MRS آزمون Repeated measure Analysis of variance استفاده گردید. داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

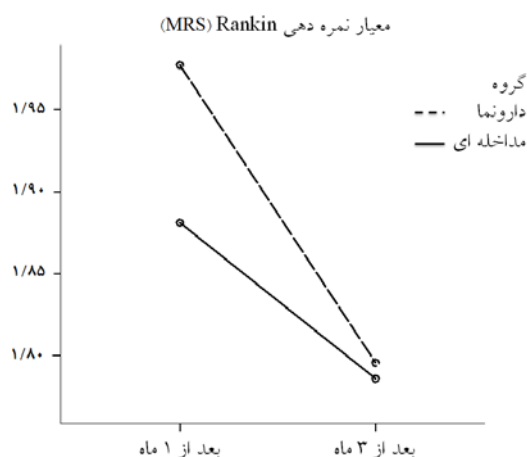
یافته‌ها

تعداد ۹۸ بیمار وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۵۰ بیمار در گروه پلاسبو و ۴۸ بیمار در گروه درمانی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران گروه پلاسبو (۶۴/۰۸ \pm ۹/۹۷) با میانگین سنی بیماران گروه درمانی (۶۴/۹۸ \pm ۱۰/۲۵) تفاوت معنی‌داری نداشت (p=۰/۶۶). بیماران گروه پلاسبو ۵۶٪ زن بودند در حالی که تنها ۳۳/۳٪ بیماران گروه درمانی را زنان تشکیل می‌دادند (p<۰/۰۵). بین دو گروه درمانی از نظر نحوه درمان با داروهای آنتی‌ترومبوتیک/آنتی‌کوآگولانت تفاوت معنی‌داری

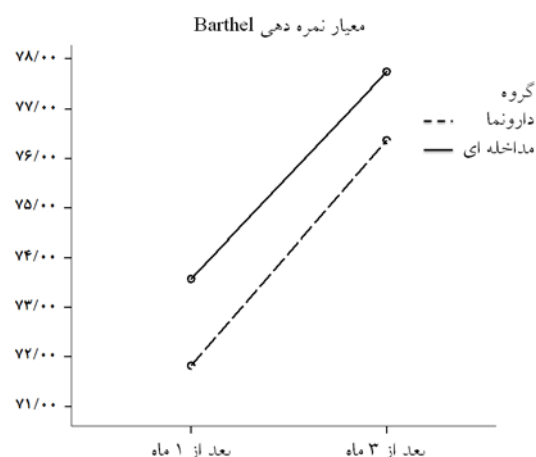
اثرات Profibrinolytic دارد که ممکن است در پیامد استروک مفید باشد.^۷ بنابراین مطالعه‌ای طراحی کردیم تا اثربخشی محلول GIK را بر میزان ناتوانی و مرگ و میر بیماران سکته مغزی تعیین نموده و در صورت مفید بودن این روش ارزان قیمت و بدون عارضه، آنرا در مرحله حاد استروک برای بیماران کشورمان به کار ببریم.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور اجرا شده است. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک بودند که طی کمتر از ۲۴ ساعت از شروع علائم به اورژانس بیمارستان شریعتی در سال‌های ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ مراجعه می‌کردند. ایسکمیک بودن نوع سکته و منشاء عروقی آن با انجام سی‌تی‌اسکن مغزی و در موارد لزوم تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مشخص می‌شد. بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک که کمتر از ۲۴ ساعت از شروع علائم آنها گذشته بود و در بدو ورود قندخون بین ۱۱۰ تا ۳۰۰ داشتند وارد مطالعه می‌شدند. رضایت بیمار و همراه وی پس از توضیح کامل طرح (در صورت موافقت آنها) جلب می‌شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل کما، دیابت وابسته به انسولین، نارسایی کلیه، نارسایی احتقانی قلب و ناتوانی شدید (بیمار قبل از ورود به مطالعه نمره چهار تا پنج در مقیاس Modified Rankin Scale (MRS) داشته باشد بود. کلیه بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند وارد این مطالعه شده و به صورت تصادفی (simple Randomization) به دو گروه مداخله و پلاسبو تقسیم می‌شدند. گروه پلاسبو، محلول نرمال سالین و گروه مداخله محلول GIK را با سرعت ۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت دریافت نمودند. محلول GIK شامل گلوکز ۱۰٪ به اضافه ۲۰ میلی‌مول کلرید پتاسیم و دوزهای متغیری از انسولین رگولار انسانی (شروع با ۱۶ واحد) بود. قندخون بیماران در ساعت‌های ۸-۷ صبح و ۵-۴ عصر اندازه‌گیری می‌شد و مقدار انسولین به گونه‌ای کم یا زیاد می‌شد که سطح گلوکز خون بین ۷۲ تا ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تنظیم شود. بیماران بعد از گرفتن دو محلول مورد مطالعه (پلاسبو یا همان محلول نرمال سالین و محلول GIK)، درمان روتین استروک را که شامل: ۱- درمان آنتی‌پلاکت ۲- درمان آنتی‌کوآگولان و یا ۳- درمان آنتی‌پلاکت + آنتی‌کوآگولان می‌باشد طبق اندیکاسیون‌های خاص خود دریافت می‌کردند. نمره



نمودار-۲: تغییرات Modified Rankin Scale بیماران یک ماه و سه ماه پس از دریافت رژیم درمانی گلوکز- انسولین- پتاسیم در مقایسه با گروه پلاسبو



نمودار-۱: تغییرات نمره بارتل بیماران یک ماه و سه ماه پس از دریافت رژیم درمانی گلوکز- انسولین- پتاسیم در مقایسه با گروه پلاسبو

گروه درمانی ما نتوانسته است در مقایسه با گروه پلاسبو باعث تغییر معنی داری در میزان بهبودی شاخص نمره MRS بیماران شود. این نتایج پس از اضافه شدن فاکتور جنس به آنالیزهای یادشده همچنان دیده می شود. یک ماه پس از درمان در هر یک از گروه های بیماران، تنها یکی از بیماران فوت شده بود و پس از گذشت سه ماه از درمان در گروه پلاسبو در مجموع یک نفر و در گروه درمانی در مجموع دو نفر فوت نمودند که اختلاف معنی داری نداشت ($p=0/62$).

بحث

مطالعات مختلفی بر روی بیماران با انفارکتوس و ایسکمی میوکارد با استفاده از محلول انسولین، گلوکز، پتاسیم انجام شده است.^{۹،۱۰} در بیماران قلبی نشان داده شده است که پس از سکته حاد، انسولین نه تنها می تواند هایپرگلیسمی را کنترل کند بلکه می تواند هموستاز گلوکز را تنظیم کند و نیز ممکن است در حفاظت میوکاردیوم از آسیب های ناشی از پرفیوژن مجدد و ایسکمی نقش داشته باشد.^۹ همچنین در بیماران قلبی نشان داده شده است که با ایجاد سطح نرمان گلوکز (euglycemia) سایز انفارکت کوچکتر می شود.^{۱۰} در مورد استروک های مغزی مطالعه روی اثرات محلول GIK در مرحله حاد استروک و نیز تنظیم گلوکز و عوارض آن انجام شده است^{۱۱} اما مطالعات بالینی زیادی که پی آمد و یا میزان مورتالیتی و موربیدیتی بیماران را بررسی کند تاکنون انجام نشده است و اطلاع دقیقی از اینکه آیا انفوزیون این محلول می تواند سیر بالینی استروک

وجود نداشت ($p=0/11$). در نمودار ۱ تغییرات نمره بارتل در بیماران گروه پلاسبو و گروه درمانی نشان داده شده است. با توجه به آنالیز انجام شده: اختلاف معنی داری بین دو گروه بیماران وجود ندارد (Between subject effect، $p=0/71$) ولی در طول زمان، اختلاف معنی داری بین نمرات بارتل وجود دارد (Within subjects effects، $p<0/001$) که به صورت افزایش یابنده خطی است (linear contrast، $p<0/001$). به عبارت دیگر نمرات بارتل بیماران در طول زمان و تقریباً به صورت خطی افزایش می یابد. نکته مهم آن است که بین دو فاکتور یاد شده (دو گروه درمانی و نمرات بارتل در زمان های یک ماه و سه ماه) تعامل (interaction) معنی داری وجود ندارد ($p=0/73$). به عبارت دیگر گروه درمانی ما نتوانسته است در مقایسه با گروه پلاسبو باعث تغییر معنی داری در میزان بهبودی شاخص نمره بارتل بیماران شود. در نمودار ۲ تغییرات نمره MRS در بیماران گروه پلاسبو و گروه درمانی نشان داده شده است. با توجه به آنالیز انجام شده: اختلاف معنی داری بین دو گروه بیماران وجود ندارد (Between subjects effect، $p=0/81$) ولی در طول زمان اختلاف معنی داری بین نمرات MRS وجود دارد (Within subjects effects، $p<0/001$) که به صورت افزایش یابنده خطی است ($p<0/001$). به عبارت دیگر نمرات MRS بیماران در طول زمان و تقریباً به صورت خطی افزایش می یابد. نکته مهم آن است که بین دو فاکتور یاد شده (دو گروه درمانی و نمرات MRS در زمان های یک ماه و سه ماه) تعامل (interaction) معنی داری وجود ندارد ($p=0/25$). به عبارت دیگر

در گروه کنترل بود که اینها هم تفاوت آماری معنی‌داری ندارند. به طور کلی این درمان نتوانست اثرات مفید یا مضر روی میزان مورتالیتی یا ناتوانی بیماران استروکی از نوع ایسکمیک با هیپرگلیسمی پس از استروک، در طی مدت پی‌گیری داشته باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ بر روی ۵۳ بیمار انجام شد، اثرات محلول انسولین گلوکز پتاسیم را روی مرگ و میر و ناتوانی بیماران استروک ایسکمیک که هیپرگلیسمی پس از استروک داشتند بررسی شده است. در این مطالعه به ۲۵ بیمار در روز اول استروک ایسکمیک محلول GIK و به ۲۸ بیمار محلول نرمال سالین به مدت ۲۴ ساعت انفوزیون شد. در پی‌گیری پس از چهار هفته مورتالیتی دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین پس از این مدت نمرات Barthel دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده نشد. در این مطالعه فقط یک بیمار هیپوگلیسمی خفیف پیدا کرده و هیچ عارضه مهم دیگری رخ نداده است.^۶ مطالعه ما که روی تعداد بیشتری بیمار انجام شد و مدت زمان پی‌گیری نیز بیشتر بود با نتایج این مطالعه مطابقت دارد. به هر حال، براساس نتایج مطالعه ما، گرچه دادن این محلول بسیار ایمن می‌باشد و عوارضی در بیماران گروه مورد مطالعه دیده نشد و همچنین در مطالعه GIK^۵ که در سال ۲۰۰۴ انجام شده نیز عوارضی دیده نشده است و ایمنی این روش جهت تنظیم گلوکز بیماران تأیید گردیده است ولی با توجه به اینکه محلول GIK نتوانسته اثرات مثبت بارزی در مورتالیتی و ناتوانی بیماران استروکی ایجاد کند دادن این محلول به عنوان یک درمان کمکی جهت بیماران استروکی از نوع ایسکمیک در حال حاضر توصیه نمی‌شود.

را تغییر بدهد یا نه در دست نیست. هدف از طراحی این مطالعه بررسی اثرات بالینی این محلول بر روی استروک‌های ایسکمیک بود که هیپرگلیسمی پس از استروک داشتند. تغییرات نمرات Barthel بیماران در گروه شاهد و گروه مداخله تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند اما در طول زمان هر دو گروه میانگین نمراتشان افزایش خطی داشت. به عبارت دیگر نمرات بارتل بیماران در طول زمان و تقریباً به طور خطی افزایش یافته است که این نکته قابل انتظار بود زیرا بیماران استروکی بهبودی‌شان معمولاً تا چند ماه پس از نجات از مرحله حاد استروک ادامه دارد و این مسئله خود را به صورت افزایش نمرات بارتل نشان داده است. نکته مهم دیگر اینکه بین دو فاکتور یاد شده (دو گروه درمانی و نمرات بارتل در زمان‌های یک ماه و سه ماه) تعامل (interaction) معنی‌داری وجود ندارد ($p=0/۷۳$). به عبارت دیگر گروه درمانی ما نتوانسته است در مقایسه با گروه پلاسبو باعث تغییر معنی‌داری در میزان بهبودی شاخص نمره بارتل بیماران شود. همچنین بین دو گروه درمانی و پلاسبو نمرات MRS در ماه اول و ماه سوم اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌دهد و در طول زمان افزایش خطی در میانگین نمرات هر دو گروه مشهود است اما در طول زمان نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری از نظر نمرات MRS دیده نمی‌شود. به عبارت دیگر درمان با محلول گلوکز، انسولین، پتاسیم نتوانسته است تفاوت معنی‌داری در نمرات MRS این دو گروه ایجاد کند. در این نتایج پس از لحاظ کردن فاکتور سن نیز تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه دیده نمی‌شود. از لحاظ میزان مورتالیتی در مجموع سه نفر فوت نمودند که دو نفر در گروه مداخله و یک نفر

References

1. Biller J, Love BB, Yilmaz EY. Metabolic causes of stroke. In: Vascular disease of the nervous system. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001; 58: 1209-12.
3. Meden P, Andersen M, Overgaard K, Rasmussen RS. The effects of early insulin treatment combined with thrombolysis in rat embolic stroke. *Neurol Res* 2002; 24: 399-404.
4. Mantskava M, Pargalava N, McHedlishvili G. Direct beneficial effect of insulin on blood rheological disorders in the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 30: 431-3.
5. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE; GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35: 122-6.
6. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999; 30: 793-9.
7. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 375-83.
8. Pargalava N, Mantskava M, McHedlishvili G. Regional and systemic hemorheological disorders during feet diabetic gangrene. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 30: 457-9.
9. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Bollwein H, Ndrepepa G, Schühlen H, et al. A randomized evaluation of the effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am Heart J* 2004; 148: e3.
10. Castro PF, Larrain G, Baeza R, Corbalán R, Nazzari C, Greig DP, et al. Effects of glucose-insulin-potassium solution on myocardial salvage and left ventricular function after primary angioplasty. *Crit Care Med* 2003; 31: 2152-5.
11. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE; GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35: 122-6.

Glucose-Insulin-Potassium infusion for ischemic stroke: a placebo controlled randomized clinical trial

Abstract

Kahnouji H^{*1}
Ghorbani A²
Yousefi N.³
Alaleh A.⁴

1- Department of Neurology,
Tehran University of Medical
Science.

2- Department of Neurology,
Tehran University of Medical
Science.

3- Department of Dermatology,
Tabriz University of Medical
Science.

4- Department of Radiotherapy
Oncology, Tehran University of
Medical Science.

Background: Hyperglycemia after acute stroke is a common finding that has been associated with an increased risk of death. For the last several years, it was believed that post-stroke hyperglycemia may worsen brain infarction in animal models. According to previous studies, the anti-inflammatory effect of insulin has a protective role on ischemic tissues. Glucose-insulin-potassium (GIK) infusions can be safely administered to acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia producing a physiological but attenuated glucose response to acute stroke, the effectiveness of which remains to be elucidated. In this study, we compared the effects of GIK infusion vs. placebo in ischemic stroke patients.

Methods: In this double blind randomized controlled trial, the intervention group consisted of 48 patients who received GIK infusion for 24 hours and the control group included 50 patients who received normal saline infusion for 24 hours. All patients had been admitted to Shariati Hospital during the first 24 hours after the onset of ischemic stroke. At one and three months after the treatment, patients were examined for morbidity and mortality using the Bethel and Modified– Rankin-Scale (MRS) questionnaires.

Results: GIK infusions significantly reduced plasma glucose concentrations. Statistically significant differences between the two groups were observed for disability and mortality. However, in spite of the protective effects of insulin and adverse effect of hyperglycemia in ischemic tissues, we observed no significant therapeutic effect from the GIK solution on patient outcome.

Conclusions: Although hyperglycemia following acute stroke has been associated with subsequent mortality and impaired neurological recovery, the maintenance of euglycemia in the acute phase has not been shown to improve prognosis. According to this study, GIK infusion has no significant clinical benefit on the outcome of stroke patients. Thus, we cannot recommend routine use of GIK infusion in post-stroke hyperglycemia as an adjuvant treatment for ischemic stroke.

Keywords: Glucose- Insulin-Kalium, stroke, hyperglycemia.

*Corresponding author: Imam
Khomini Hospital, Keshavarz Blvd,
Tehran
Tel: +98-21- 61192424
email: drhkahnouji@yahoo.com