

نقش گلوکز - انسولین - پتاسیم در درمان انفارکتوس حاد میوکارد: مقاله مروری

مریم هاشمیان^۱، محمود شبستری^۲، فرحزاد جباری^۳، هدا عزیزی^۴

^۱ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

^۲ دانشیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ استادیار گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴ استادیار گروه طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، میدان ابن سینا، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش قلب و عروق، دکتر محمود شبستری

Email: shabestarimd@gmail.com

وصول: ۹۰/۱۲/۳، اصلاح: ۹۱/۲/۱۸، پذیرش: ۹۱/۳/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع بالا و مرگومیر بالای ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی باید به درمان آن توجه ویژه مبذول داشت. در حال حاضر درمان اصلی انفارکتوس میوکارد (MI) با بالارفتن قطعه ST، برقراری مجدد جریان خون از طریق حل لخته است. علاوه بر این درمان اساسی، عوامل فارماکولوژیک متعددی در طی سال‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این مقاله ضمن اشاره به درمان‌های کمکی که در سال‌های اخیر پیشنهاد شده است، مقالات کارآزمایی بالینی در خصوص محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم مورد بحث قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها: کلیه مطالعات منتشر شده در مجلات و ارائه شده در کنفرانس‌ها در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Elsevier، Cochrane و SID با کلید واژه‌های مرتبط مورد جست‌وجو قرار گرفتند و مقالات مرتبط که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند پس از کنترل کیفی وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه مروری نشان می‌دهد که نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر روی اثرات گلوکز انسولین پتاسیم بر مرگومیر، سطح آنزیم‌های قلبی، کسر جهشی بطن چپ، بازگشت قطعه ST، فاکتورهای التهابی و مارکرهاي اکسیداتیو متفاوت بوده است؛ ولی عموماً در مطالعاتی که جدیدتر انجام شده و روی تعداد بیشتری از بیماران صورت گرفته است GIK بی‌تأثیر بوده است.

نتیجه‌گیری: در حال حاضر درمان با گلوکز انسولین پتاسیم به‌عنوان درمان کمکی به ترومبولیتیک توصیه نمی‌شود. (مجله دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۱۹ / شماره ۳ / صص ۲۱۶-۲۰۶).

واژه‌های کلیدی: گلوکز، انسولین، پتاسیم، انفارکتوس میوکارد.

مقدمه

کشورهای در حال توسعه شیوع ریسک فاکتورهای IHD

(Ischemic Heart Disease) به شدت در این کشورها رو

به افزایش است. به نظر می‌رسد که تا سال ۲۰۲۰ شایع-

بیماری‌های ایسکمیک قلبی شایع‌ترین علت

مرگومیر در دنیا است. با افزایش شهرنشینی در

ترین علت مرگ در دنیا IHD باشد. مرگومیر ناشی از MI (Myocardial Infarction) در ماه اول پس از تقریباً ۳۰ درصد است. با توجه به شیوع بالا و مرگومیر بالای ناشی از آن توجه به درمان حایز اهمیت است (۱). درمان استاندارد برای MI برقراری مجدد جریان خون از طریق حل لخته است. با برقراری مجدد جریان خون پس از انفارکتوس میوکارد (MI) به وسیله داروهای ترومبولیتیک و یا Primary percutaneous coronary intervention (PCI) و مداخلات درمانی مناسب، میزان مرگومیر، ناتوانی و اندازه انفارکتوس به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۲,۳).

داروهای کمکی در درمان انفارکتوس: علاوه بر درمان اساسی ریپرفیوژن، عوامل فارماکولوژیک متعدد و استراتژی‌های مختلفی طی سال‌های گذشته بر روی مدل‌های حیوانی و انسانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند؛ تا بتوانند در درمان انفارکتوس حاد میوکارد کمک‌کننده باشند. ولی تعداد اندکی از آنها در کارآزمایی‌های بالینی مؤثر بوده‌اند. علاوه بر عواملی که باعث برقراری مجدد جریان خون می‌شوند (ترومبولیتیک‌ها، بالون‌ها، گذاشتن استنت، آسپرین، کلوپیدوگرل، مهارکننده‌های IIb / IIIa ، هپارین و) تنها عامل کمکی که نشان داده شده اگر سریعاً پس از انسداد کرونر تجویز شود اثر محافظتی بر میوکارد دارد، بتابلوکرها هستند. مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدود کننده‌های گیرنده آنژیو تانسین نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این داروها حتی تا یک هفته پس از انفارکتوس هم می‌توانند تجویز شوند و باید به مدت طولانی تجویز شوند تا تغییر شکل بطنی (remodeling) را کاهش دهند (۴). اخیراً آدنوزین نیز به عنوان درمان کمکی پیشنهاد شده است. به عنوان مثال، اگر تجویز آدنوزین با ریپرفیوژن سریع توأم شود موجب کاهش اندازه بافت انفارکت می‌گردد و مرگومیر و نارسایی قلبی پس از ۶ ماه کاهش می‌یابد (۵). سوپر اکسیددیس موتاز، منیزیم، نیکوراندیل تأثیر در محافظت از

میوکارد نداشته‌اند (۶).

یکی از مهم‌ترین داروهای کمکی برای محافظت از سلول میوکارد، محلول گلوکز- انسولین- پتاسیم (GIK) است (۷,۸). محلول GIK متشکل از گلوکز، انسولین، پتاسیم و آب اولین بار در دهه ۱۹۶۰ مورد توجه قرار گرفت. GIK باعث افزایش گلوکز خون، افزایش ورود گلوکز به سلول ایسکمیک می‌شود و سلول میوکارد اسیدهای چرب آزاد را کم‌تر مورد استفاده قرار می‌دهد. لذا، اثرات مضر اسیدهای چرب آزاد کاهش می‌یابد و می‌تواند باعث بهبود قابلیت انقباض بطنی شود. هم‌چنین پتاسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهد. این اثرات می‌تواند آریتمی‌های تهدیدکننده حیات را کاهش دهد و عملکرد عضله قلبی را بهبود بخشد و مرگومیر را کم‌تر کند (۹). تجویز این محلول هنوز مورد توافق نظر نیست. لذا، این مقاله مروری به مقایسه مطالعات مختلف در این خصوص می‌پردازد تا مشخص کند طبق مطالعات مختلف محلول GIK چه اثراتی بر مرگومیر، سطح آنزیم‌های قلبی، کسر جهشی بطن چپ، بازگشت قطعه ST، فاکتورهای التهابی و مارکرهای اکسیداتیو دارد و چه مکانیسم‌هایی در اثرات آن دخیل هستند.

مواد و روش‌ها

جست‌وجوی الکترونیکی مقالات انگلیسی و فارسی در پایگاه‌های اطلاعاتی Elsevier ، Pub med و Cochrane و SID با ترکیبات مختلفی از کلید واژه‌های مرتبط و بدون محدودیت زمانی صورت گرفت. برای بالا بردن حساسیت در جست‌وجو از کلید واژه‌های عمومی و منطبق بر Mesh (گلوکز، انسولین، پتاسیم، انفارکتوس میوکارد و معادل انگلیسی آنها) استفاده گردید. در ابتدا لیستی از عناوین و چکیده مقالات موجود در پایگاه‌های مورد بررسی تهیه و سپس براساس کرایتریای ورود وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱- مطالعات کارآزمایی بالینی یا مروری که بر روی

نمونه‌های انسانی انجام شده بود ۲-بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد که GIK دریافت کرده بودند. مطالعاتی که غیر مرتبط با سؤال پژوهش بودند یا تورش داشتند از مطالعه خارج شدند. کنترل کیفی کلیه مقالات توسط یک پژوهشگر انجام شد. معیارهای کنترل کیفی، روش صحیح نمونه‌گیری، اندازه‌گیری دقیق پارامترهای مورد بررسی و بیان روش دقیق تجویز بود.

برای استخراج اطلاعات فرم خلاصه‌نویسی طراحی شد، که مشتمل بر اطلاعات مربوط به موضوع، عنوان، نام مجله و نویسنده و همچنین اطلاعات مربوط به روش تحقیق از جمله تعداد نمونه‌ها دوز تجویز شده متغیر مورد بررسی و نتیجه تأثیر و زمان انجام مطالعه بود (جدول ۱).

یافته‌ها

مکانیسم درمان با GIK: مکانیسم‌های مختلفی در مورد اثرات محافظتی GIK بر قلب مطرح شده‌اند. اولین بار استفاده از GIK به‌عنوان تثبیت‌کننده غشا مطرح شد (۱۰)؛ اثرات مفیدش بر بازگشت تغییرات ECG بررسی شد. اپی دو مکانیسم اصلی را برای GIK مطرح کرد (۱۱): اولاً باعث کاهش غلظت اسیدهای چرب آزاد به-دلیل کاهش لیپولیز می‌شود. ثانیاً گلیکولیز را تحریک می‌کند. اگر چه در شرایط هوازی سلول‌های قلبی از اسیدهای چرب آزاد استفاده می‌کنند؛ ولی در شرایط ایسکمیک از گلیکولیزی هوازی استفاده می‌کنند و اسیدهای چرب آزاد باعث اثرات منفی می‌شوند. از آنجا که تحریک گلیکولیز در هنگام ایسکمی باعث کاهش آسیب ایسکمیک می‌شود (۱۲)؛ فاکتورهایی که گلیکولیز را مهار کنند (مثل اسیدهای چرب آزاد) انتظار می‌رود که اثرات منفی بر رپرفیوژن داشته باشند. این در حالی است که روگر نشان داده است که انفوزیون GIK باعث کاهش قابل توجهی در سطح اسیدهای چرب آزاد می‌شود (۱۲). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که GIK با کاهش سطح

اسیدهای چرب آزاد و تحریک گلیکولیز باعث می‌شود سلول ایسکمیک نیاز کم‌تری به اکسیژن داشته باشد؛ محصولات واسطه‌ای سمی کم‌تری از متابولیسم اسیدهای چرب تولید شود (۱۳، ۱۴). بنابراین، می‌تواند مفید واقع شود.

اثرات GIK بر مرگ‌ومیر: مطالعه متاآنالیز که در

سال ۱۹۹۷ توسط افت اردوبادی انجام شد، ۹ مطالعه کار آزمایشی بالینی را از ۱۹۶۶-۱۹۹۶ بررسی کرده است. در این مطالعه بیان شده که GIK باعث کاهش مرگ‌ومیر بیمارستانی در مبتلایان به انفارکتوس میوکارد می‌گردد (۱۵). البته این مطالعه در زمانی انجام شده که هنوز درمان رپرفیوژن برای بیماران انجام نمی‌شد. مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۸ انجام شد مطالعه اکلا بود (۱۶). در این مطالعه ۴۷۰ بیمار مشکوک به انفارکتوس میوکارد که کم-تر از ۲۴ ساعت از درد قلبی آنها می‌گذشت به دو گروه درمان با GIK با دوز بالا یا درمان با GIK با دوز پایین و گروه کنترل تقسیم شده‌اند. منظور از GIK با دوز بالا، گلوکز ۲۵ درصد، ۵۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و ۸۰ میلی‌مول کلرید پتاسیم در لیتر بود که با سرعت ml/kg/h ۱/۵ طی ۲۴ ساعت تجویز می‌شده است و GIK با دوز پایین به‌صورت گلوکز ۱۰ درصد، ۲۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و ۴۰ میلی‌مول کلرید پتاسیم در لیتر با سرعت ml/kg/h ۱ طی ۲۴ ساعت تعریف شده است. در این مطالعه ۶۹/۹ درصد بیماران درمان رپرفیوژن دریافت کرده بودند. به‌طوری‌که ۹۵ درصد آنها تحت درمان با ترومبولیتیک و ۵ درصد تحت آنژیو پلاستی قرار گرفته بودند. سطح گلوکز خون هنگام مراجعه در گروه GIK (۱۴۷ mg/dL) از گروه کنترل (۱۵۵ mg/dL) کم‌تر بوده است و با انفوزیون GIK، پس از ۶ ساعت در گروه GIK (۱۶۲ mg/dL) بیش از گروه کنترل (۱۴۷ mg/dL) افزایش یافته است ولی پس از ۴۸ ساعت سطح گلوکز خون در گروه GIK کم‌تر از گروه کنترل بوده است (۱۲۴ mg/dL) در گروه GIK در مقابل ۱۳۰ mg/dL در

جدول ۱: مطالعات انجام شده در مورد بررسی اثرات گلوکز انسولین پتاسیم در انفارکتوس میوکارد

مطالعه	سال انجام مطالعه	تعداد بیماران	درمان در دو گروه	متغیرهای مورد بررسی	نتیجه تأثیر GIK
ECLA-pilot	۱۹۹۸	۴۷۰	(۱) GIK با دوز بالا یا پایین (۲) کنترل	(۱) وقایع داخل بیمارستانی (۲) گسیختگی الکترومکانیکال (۳) مرگومیر	(۱) بی‌تأثیر (۲) مؤثر (۳) بی‌تأثیر (در گروه درمان با رپر فیوژن مؤثر)
Pol-GIK	۱۹۹۹	۹۵۴	(۱) GIK با دوز پایین (۲) کنترل	(۱) وقایع قلبی (۲) مرگومیر	(۱) بی‌تأثیر (۲) اثر منفی
Diaz-Araya	۲۰۰۲	۲۰	(۱) GIK (۲) نریال سالیان	(۱) مارکرهای استرس اکسیداتیو	(۱) بی‌تأثیر
GIPS-I	۲۰۰۳	۹۴۰	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) مرگومیر	(۱) بی‌تأثیر (در گروه بیماران بدون نارسایی قلبی مؤثر و در گروه با نارسایی قلبی اثر منفی)
al Castro et	۲۰۰۳	۳۷	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) ایندکس بهبود میوکارد (با TC ۹۹) (۲) کسر جهشی بطن چپ (۳) مرگومیر ۱ ساله	(۱) بی‌تأثیر (۲) بی‌تأثیر (۳) بی‌تأثیر
REVIVAL	۲۰۰۴	۳۱۲	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) ایندکس بهبود میوکارد (با TC ۹۹) (۲) مرگومیر	(۱) بی‌تأثیر (مؤثر در دیابتی‌ها) (۲) بی‌تأثیر
Krljanac et al	۲۰۰۵	۱۲۰	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) وقایع وخیم قلبی پس از یک ماه (۲) وقایع وخیم قلبی پس از یک سال (۳) کسر جهشی بطن چپ پس از یک سال	(۱) مؤثر (۲) مؤثر (۳) مؤثر
Van der Horst	۲۰۰۵	۹۴۰	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) الگوی افزایش آنزیم (۲) کسر جهشی بطن چپ پس از ۲-۳ روز (۳) بازگشت قطعه ST	(۱) بی‌تأثیر (۲) بی‌تأثیر (۳) مؤثر
CREATE-ECLA	۲۰۰۵	۲۰۲۰۱	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) مرگومیر پس از ۳۰ روز (۲) وقایع وخیم قلبی (۳) بروز نارسایی قلبی	(۱) بی‌تأثیر (۲) بی‌تأثیر (۳) بی‌تأثیر
GIPS-II	۲۰۰۶	۸۸۹	(۱) GIK (۲) کنترل	(۱) مرگومیر پس از ۳۰ روز (۲) سطح آنزیم CK	(۱) بی‌تأثیر (۲) بی‌تأثیر
Bucciarelli Ducci et al	۲۰۰۶	۷۳	(۱) GIK با دوز بالا (۲) نرمال سالیان	(۱) کسر جهشی بطن چپ پس از ۶ ماه (۲) جلوگیری از تغییر شکل بطن چپ (۱) crp	(۱) مؤثر (۲) مؤثر (۱) مؤثر
Chaudhuri et al	۲۰۰۴	۳۲	(۲) نرمال سالیان	(۲) سطح آمیلوئید A سرم (۳) مهار فعال کننده پلاسمینوژن (۴) پیک آنزیم CK-MB	(۲) مؤثر (۳) مؤثر (۴) مؤثر
OASIS- 6	۲۰۰۷	۲۷۴۸	(۱) GIK با دوز بالا (۲) کنترل	(۱) مرگومیر پس از ۳۰ روز و ۶ ماه (۲) نارسایی قلبی پس از ۳۰ روز و ۶ ماه	(۱) بی‌تأثیر (در آنالیز توام با CREATE-ECLA تأثیر منفی) (۲) بی‌تأثیر
فال سلیمان و همکاران	2006		(۱) GIK به تنهایی (۲) GIK همراه با استیو کیناز (۳) استرپتوکیناز به تنهایی (۴) هیچکدام	(۱) مرگومیر داخل بیمارستانی (۲) وقایع وخیم قلبی (۳) کسر جهشی بطن چپ (۴) درد	(۱) بی‌تأثیر (۲) بی‌تأثیر (۳) بی‌تأثیر (۴) بی‌تأثیر (نزدیک به معنادار)
هاشمیان و همکاران	۲۰۰۸	۷۲	(۱) GIK با دوز بالا (۲) نرمال سالیان	(۱) مرگومیر داخل بیمارستانی (۲) وقایع وخیم قلبی (۳) کسر جهشی بطن چپ (۴) بازگشت قطعه ST	(۱) بی‌تأثیر (۲) بی‌تأثیر (۳) بی‌تأثیر (۴) بی‌تأثیر

گروه کنترل).
 بوده است. گسیختگی الکترو مکانیکال در گروه GIK
 ۱/۵ درصد کم‌تر از گروه کنترل (۵/۸ درصد) بوده است.
 (۲p=/.۱۶) در بیمارانی که درمان رپر فیوژن دریافت کرده
 بودند GIK باعث کاهش قابل ملاحظه مرگومیر شده بود
 (۵/۲ درصد در مقابل ۱۵/۲ درصد در گروه کنترل با

گروه کنترل).
 وقایع داخل بیمارستانی در گروه GIK مختصری
 کم‌تر بوده است؛ ولی این اختلاف معنادار نبوده است.
 هنگامی که گروه با دوز بالا و پایین به‌عنوان یک گروه
 بررسی شده‌اند نیز کاهش مرگومیر بیمارستانی معنادار

که سطح گلوکز خون بین ۱۱-۷ میلی مول بر لیتر حفظ شود و پس از شروع GIK بیماران تحت آنژیو پلاستی قرار می‌گرفتند. میزان مرگ‌ومیر پس از ۳۰ روز بررسی شد. متوسط سطح گلوکز خون هنگام بستری در دو گروه یکسان بود و پس از ۱۶ ساعت نیز اختلاف آماری معناداری نداشت. گرچه GIK، میزان مرگ‌ومیر را در کل جمعیت کاهش نداد؛ ولی در بیمارانی که هیچ علامتی از نارسایی قلبی نداشتند میزان مرگ‌ومیر کاهش یافت.

در سال ۲۰۰۵، مطالعه GIPS-II در ادامه GIPS-I صورت گرفت (۲۰) و ۸۸۹ بیماری که مبتلا به نارسایی قلبی نبودند و طی ۶ ساعت از شروع علائم مراجعه کرده بودند به‌طور تصادفی به دو گروه GIK و کنترل تقسیم شدند. گلوکز ۲۰ درصد با ۸۰ میلی مول پتاسیم در لیتر و انسولین (بر حسب میزان گلوکز خون) به گروه GIK تجویز شد. در این تحقیق بر خلاف انتظار میزان مرگ‌ومیر در دو گروه یکسان بود. البته تأثیر GIK بر سطح گلوکز خون در این تحقیق بیان نشده است.

مطالعه REVIVAL نیز در سال ۲۰۰۴، GIK را بر مرگ‌ومیر بی‌تأثیر دانسته است (۲۱). در سال ۲۰۰۵ مطالعه دیگری به نام CREAT-ECLA بر روی ۲۰۲۰۱ بیمار انجام شد (۷). این مطالعه بزرگ‌ترین مطالعه‌ای است که تاکنون انجام شده است. نتایج مطالعه نشان داده که تجویز GIK تأثیری بر میزان مرگ‌ومیر و نارسایی قلبی پس از ۳۰ روز ندارد حتی GIK تأثیر مثبتی در گروه‌هایی مثل دیابتی‌ها، بیماران با نارسایی قلبی و یا تحت درمان با پرفیوژن نداشت. در این مطالعه سطح گلوکز خون ۶ و ۲۴ ساعت پس از MI در گروه GIK بیشتر بوده است. لذا، نتیجه گرفته شد که اثرات منفی گلوکز بالا، اثرات مثبت انسولین را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد.

مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ صورت گرفت. مطالعه (OASIS-6) بود (۲۲) که قرار بود ۱۲۰۰۰ بیمار مبتلا را بررسی کند. در این مطالعه گلوکز ۲۵ درصد و ۵۰ واحد انسولین در لیتر و ۸۰ میلی اکسی والان پتاسیم با

ریسک نسبی ۰/۳۴ و $2p=0/008$). کاهش اندکی نیز در نارسایی قلبی شدید و فیبریلاسیون بطنی در گروه GIK به‌خصوص آنهایی که درمان رپرفیوژن دریافت کرده بودند نیز مشاهده شده است. پس از یک سال بیمارانی که تحت درمان با رپرفیوژن قرار گرفته و GIK با دوز بالا دریافت کرده بودند، بقای بیشتری داشتند. ولی فلیت در ۴۵ بیمار (۱۶/۸ درصد) در گروه دریافت‌کننده GIK گزارش شده بود.

در سال ۱۹۹۹، مطالعه GIK-pol انجام شد (۱۷). ۹۵۴ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد که از درد قلبی آن‌ها کم‌تر از ۲۴ ساعت می‌گذشت، به دو گروه با دوز پایین ($n=494$) و کنترل ($n=460$) تقسیم شدند. GIK به صورت ۱۰۰۰ ml دکستروز ۱۰ درصد، ۲۰-۳۲ واحد انسولین و ۸۰ میلی اکسی والان پتاسیم با سرعت ۴۲ ml/h طی ۲۴ ساعت تجویز شد. سطح گلوکز خون در بدو ورود و پس از ۱۲ و ۲۴ ساعت در دو گروه یکسان بود. ($6/9$ mmol/L در GIK در مقابل 7 mmol/L در کنترل). پس از ۱۲ ساعت سطح گلوکز در گروه GIK mmol/L $6/2$ و دو گروه کنترل $6/3$ mmol/L بود. پس از ۲۴ ساعت سطح گلوکز در گروه GIK $6/3$ mmol/L و در گروه کنترل $6/2$ mmol/L بود. پس از ۳۵ روز هیچ اختلافی از نظر میزان مرگ‌ومیر در دو گروه وجود نداشت ($6/5$ درصد در مقابل $4/6$ درصد در گروه کنترل، $P=0/20$). اختلاف بین دو مطالعه فوق می‌تواند به دلیل تفاوت در مقدار GIK تجویز شده باشد. در مطالعه کاسترو نیز در سال ۲۰۰۳ تجویز GIK بر مرگ‌ومیر ۱ ساله بی‌تأثیر بوده است (۱۸).

مطالعه بزرگ بعدی به نام GIPS-I بر روی بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی قرار گرفته بودند انجام شد (۱۹) و GIK به‌صورت ۸۰ میلی مول کلرید پتاسیم در ۵۰۰ میلی لیتر گلوکز ۲۰ درصد با سرعت ۳ mmol/L طی ۱۲-۸ ساعت و انفوزیون مداوم ۵۰ واحد انسولین در ۵۰ سی-سی نرمال سالین تجویز شد. انسولین طوری تنظیم می‌شد

شد (۲۰)، سطح آنزیم کراتینین کیناز (CK) و ساینز انفارکتوس در دو گروه یکسان بود.

در مطالعه چاد هری در سال ۲۰۰۴، پیک آنزیم CK-MB در گروه GIK زودتر از گروه مورد ایجاد شده است (۲۷) و چنین مطرح شده که می‌تواند دلیلی بر مؤثر بودن GIK باشد.

در مطالعه هاشمیان و همکاران نیز تجویز GIK با دوز بالا تأثیری بر الگو و حداکثر میزان آنزیم‌های cTnI نداشته است (۲۸).

بنابراین، به نظر می‌رسد که تجویز GIK در هیچ-یک از مطالعات تأثیری بر سطح آنزیم‌های قلبی ندارد و می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً GIK اندازه بافت انفارکت را کاهش نمی‌دهد.

اثرات GIK بر کسر جهشی بطن چپ: کاسترو

و همکاران در سال ۲۰۰۳ مطالعه‌ای بر روی ۳۷ بیمار انجام دادند (۱۸) و نتیجه گرفتند: برخلاف مدل‌های حیوانی که اندازه بافت انفارکت با تجویز GIK کاهش می‌یابد، در این بیماران، سستی گرافی با ۹۹ نشان داد که GIK تأثیری بر اندازه بافت انفارکت و کسر جهشی بطن چپ ندارد. در مطالعه در سال ۲۰۰۴ که بر روی ۳۱۲ بیمار به همان روش انجام شد (۲۱)، تجویز GIK بی‌تأثیر بوده و فقط در افراد دیابتی ایندکس بهبود میوکارد با تکنسیوم ۹۹ نسبت به گروه کنترل بهبود یافته است. در مطالعه وان در هرست در سال ۲۰۰۵ کسر جهشی بطن چپ پس از ۲/۷ - ۲/۵ روز به روش ونتریکولوگرافی رادیو نوکلئید و اکوکاردیوگرافی بررسی شده (۲۶) که در گروه GIK $43/7 \pm 11$ درصد و در گروه کنترل $42/4 \pm 11/7$ درصد بوده است ($P=0/12$). البته در گروه GIK، تعداد افرادی که $EF < 30\%$ داشته‌اند به‌طور معناداری کم‌تر بوده است ($P=0/10$). ولی در مطالعه‌ای که توسط بوسیارلی در سال ۲۰۰۶ بر روی ۷۳ بیمار انجام شده (۲۹) کسر جهشی بطن چپ پس از ۶ ماه در گروه GIK بهتر بوده است. در مطالعات CREATE - ECLA و OASIS6 نیز، GIK

سرعت $1/5 \text{ ml/kg/h}$ در طی ۲۴ ساعت به بیماران تجویز می‌شد. وقتی نتایج منفی مطالعه CREATE-ECLA منتشر شد، در حالی که هنوز ۲۷۴۸ بیمار وارد مطالعه OASIS شده بودند، مطالعه متوقف گردید. پس از ۳۰ روز و ۶ ماه، هیچ تفاوتی از نظر مرگ‌ومیر و نارسایی قلبی بین دو گروه وجود نداشت. آنالیز توأم مطالعه CREATE-ECLA و OSIS-6 نشان داد که میزان مرگ‌ومیر پس از ۳۰ روز در گروه GIK بیشتر بود. این افزایش به بالا بودن سطح گلوکز، پتاسیم و اضافه بار مایع نسبت داده شد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ در ترکیه توسط کرل جانک بر روی ۱۲۰ بیمار انجام شد (۲۳) GIK با دوز بالا (گلوکز ۲۵ درصد) علاوه بر درمان ترومبولیتیک تجویز شد و نشان داده شد که میزان مرگ قلبی، انفارکتوس مجدد، فیبریلاسیون بطنی و تاکیکاردی بطنی و نارسایی شدید قلبی پس از یک ماه و یک سال در گروه GIK کم‌تر بوده است. در این مطالعه اثرات درمان بر سطح گلوکز خون گزارش نشده است.

در مطالعه‌ای که فال سلیمان انجام داده است (۲۴) اثر GIK بر حوادث بیمارستانی از جمله مرگ‌ومیر غیر مهم ارزیابی گردیده است. در مطالعه هاشمیان و همکاران در سال ۲۰۱۰ GIK با دوز بالا علاوه بر استرپتو کیناز تجویز شد و نشان داده شد که GIK تأثیری بر میزان مرگ‌ومیر پس از ۷ روز ندارد (۲۵). در این مطالعه سطح گلوکز خون ۶ ساعت بعد، در گروه GIK بیشتر بوده است.

اثرات GIK بر سطح آنزیم‌های قلبی: در مطالعه-

ای که توسط وان در هرست در سال ۲۰۰۵ انجام شد (۲۶)، الگو و افزایش سطح آنزیم کراتینین کیناز (CK-MB) مورد بررسی قرار گرفت. حداکثر میزان افزایش CK-MB ($\pm SD$) در گروه GIK $249 \pm 228 \text{ U/L}$ بود و در گروه کنترل $240 \pm 200 \text{ U/L}$ بود و تفاوت معنادار آماری وجود نداشت.

در مطالعه GIPS-II نیز که در سال ۲۰۰۶ انجام

تأثیری بر بروز نارسایی قلبی نداشته است (۷,۲۲).

اثرات GIK بر بازگشت قطعه ST: مطالعه‌ای که توسط وان در هرست در سال ۲۰۰۵ انجام شد؛ اثرات تجویز GIK با دوز بالا را بر بازگشت قطعه ST بررسی نکرده بود ولی در آنالیز دیگری که بر روی همان بیماران به صورت گذشته‌نگر انجام شد، اطلاعات الکترو کاردیوگرافی ۶۱۲ بیمار موجود بود و نشان داده شد که GIK باعث بهبود قطعه ST در بیماران مبتلا به می‌شود (۳۰).

اثرات GIK بر فاکتورهای التهابی و مارکرهای استرس اکسیداتیو: مطالعه‌ای که توسط دیاز در سال ۲۰۰۲ انجام شد، نشان داد تجویز GIK بر مارکرهای استرس اکسیداتیو تأثیری ندارد (۳۱). در مطالعه‌ای که توسط چاده‌ری در سال ۲۰۰۴ انجام شد نشان داده شد که تجویز GIK باعث کاهش سطح پروتئین التهابی C، آمیلوئید A سرم و مهار فعال‌کننده پلاسمینوژن می‌شود (۲۷). در حالی که در مطالعه هاشمیان در سال ۲۰۰۸ تجویز GIK بر روی سطح پروتئین C بی‌تأثیر بوده است (۳۲). اختلاف بین این دو مطالعه می‌تواند به دلیل اختلاف در کنترل سطح گلوکز خون باشد؛ به طوری که در مطالعه اول سطح گلوکز خون در دو گروه یکسان بوده در حالی که در مطالعه دوم سطح گلوکز خون در گروه GIK بیشتر بوده است.

بحث

نتایج این مطالعه مروری نشان می‌دهد که نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر روی گلوکز انسولین پتاسیم متفاوت بوده است. ولی عموماً مطالعاتی که جدیدتر انجام شده و روی تعداد بیشتری از بیماران صورت گرفته است GIK بی‌تأثیر بوده است. بنابراین در حال حاضر درمان با گلوکز انسولین پتاسیم به‌عنوان درمان کمکی به ترومبولیتیک توصیه نمی‌شود.

شایان ذکر است که مقایسه این مطالعات با

یکدیگر کار دشواری است. چون بر روی جمعیت‌های مختلفی انجام شده است. نکته‌ای که به نظر می‌رسد بر روی نتیجه مطالعات مؤثر بوده است چگونگی کنترل گلوکز خون طی مدت بستری بوده است. هیپوگلیسمی و هیپوگلیسمی با نتایج کوتاه‌مدت و بلند مدت بدی همراه هستند (۳۸-۳۳). رافونل و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که کنترل دقیق گلوکز خون با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو باعث کاهش آپوپتوز و کاهش remodeling در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد می‌گردد. بنابراین هیپوگلیسمی ناشی از درمان با گلوکز انسولین پتاسیم اثرات مفید آن را تحت الشعاع قرار می‌دهد (۳۹). به طوری که در مطالعاتی که انسولین بر اساس کنترل سطح گلوکز خون تجویز می‌شده نتیجه مطالعات بهتر بوده است (۷,۱۹,۲۲,۳۱).

مسئله دیگر، تجویز مایع است به طوری که در بیمارانی که درجاتی از نارسایی قلبی وجود دارد تجویز مایع کمتر تحمل شده و بر روی نتیجه مطالعه تأثیر گذار است (۱۹). مسئله دیگر، زمان تجویز داروست، به طوری که چون استفاده از ترومبولیتیک طی ۱۲ ساعت از شروع درد توصیه می‌گردد احتمالاً GIK نیز در این مطالعات طی این مدت تجویز می‌شده است (۱۶) و ممکن است زمان تجویز آن بر روی نتایج تأثیرگذار باشد. به خصوص که در مطالعات انجام شده در مورد زمان تجویز دارو از شروع درد بیمار گزارشی داده نشده است. مقایسه مطالعات نشان می‌دهد که GIK با دوز بالا از دوز پایین مؤثرتر است (۱۷).

پیشنهاداتی برای مطالعات آینده

- ۱- توصیه می‌شود کنترل دقیق قند خون در مورد بیماران انجام شود.
- ۲- تجویز GIK هرچه سریع‌تر آغاز گردد؛ مقایسه بین بیماران از نظر فاصله شروع علائم و تجویز GIK صورت گیرد.
- ۳- بیماران دارای سابقه نارسایی قلبی یا دارای علائم ابتلا

پزشکی سبزواری و سرکار خانم فیض‌آبادی، به علت همکاری در تهیه مقالات مورد نیاز و کلیه کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

به نارسایی از مطالعه خارج شوند؛ و حین مطالعه نیز کنترل دقیق از نظر اضافه بار مایع انجام شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مدیریت محترم پژوهشی دانشگاه علوم

References

1. Andrew P. Selwyn EB. Ischemic Heart Disease ,In Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill company; [cited 16]; 1434.
2. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. The New England journal of medicine. 1993 Mar 11;328(10):673-9.
3. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H .A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. The New England journal of medicine. 1993 Mar 11;328(10):680-4.
4. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. Circulation. 2008 May 13;117(19):2523-33.
5. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. Eur Heart J. 2006 Oct;27(20):2400-5.
6. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? J Am Coll Cardiol. 2004 Jul 21;44(2):276-86.
7. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA. 2005 Jan 26;293(4):437-46.
8. Zarich SW ,Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. Circulation. 2007 May 8;115(18):e436-9.
9. Hendrickson SC, St Louis JD, Lowe JE, Abdel-aleem S. Free fatty acid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. Molecular and cellular biochemistry. 1997 Jan;166(1-2):85-94.
10. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. Am J Cardiol. 1962 Feb;9:166-81.
11. Opie LH. The glucose hypothesis :relation to acute myocardial ischemia. J Mol Cell Cardiol. 1970 Sep 5;1:107-14.
12. Rogers WJ, Stanley AW, Jr., Breinig JB, Prather JW, McDaniel HG, Moraski RE, et al. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. Am Heart J. 1976 Oct;92(4):441-54.
13. Apstein CS, Opie LH. A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. Eur Heart J. 2005 May;26(10):956-9.
14. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson M, Ghanim H, Wilding GE, Aljada A, et al. Effect of modified glucose-insulin-potassium on free fatty acids, matrix metalloproteinase, and myoglobin in ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2007 Dec 1;100(11):1614-8.
15. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation. 1997 Aug 19;96(4):1152-6.
16. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. Circulation. 1998 Nov. 98; 24 (21); 2227-34.
17. Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, Burzykowski T, Achremczyk P, Smielak-Korombel W, et al. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. Cardiovasc Drugs Ther. 1999 May;13(3):191-200.

18. Castro PF, Larrain G, Baeza R, Corbalan 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 Aug;31(8):2152-5.
19. van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):784-91.
20. Timmer JR, Svilaas T, Ottervanger JP, Henriques JP, Dambrink JH, van den Broek SA, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients with acute myocardial infarction without signs of heart failure: the Glucose-Insulin-Potassium Study (GIPS)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):1730-1.
21. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Bollwein H, Ndrepepa G, Schuhlen 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 Jul;148(1):e3.
22. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2399-405.
23. Krljanac G, Vasiljevic Z, Radovanovic M, Stankovic G, Milic N, Stefanovic B, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on ST-elevation myocardial infarction in patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 15;96(8):1053-8.
24. Fal soleyman h. dm, shakeri m.t.,valizadeh g. . Effect of gik serum on hospital course of patients with st elevation myocardial infarction. *Medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2006;49(93):261-6.
25. Hashemian M VakiliA, Akaberi A. Clinical and Paraclinical Outcomes of GIK Solution in ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients: A Randomized Clinical Trial. . *Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2010;17(2):67-73.
26. van der Horst IC, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Reiffers S, Miedema K, Hoorntje JC, et al. The impact of glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction on infarct size and left ventricular ejection fraction [ISRCTN56720616]. *BMC Med*. 2005;3:9.
27. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Feb 24;109(7):849-54.
28. Hashemian M VakiliA A, Akaberi A. Does insulin affect infarct size in Acute ST- Elevation Myocardial Infarction? . *Qum University of Medical Sciences Journal*. 2011;In print.
29. Bucciarelli-Ducci C, Bianchi M, De Luca L, Battagliese A, Di Russo C, Proietti P, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006 Nov 15;98(10):1349-53.
30. van der Horst IC, De Luca G, Ottervanger JP, de Boer MJ, Hoorntje JC, Suryapranata H, et al. ST-segment elevation resolution and outcome in patients treated with primary angioplasty and glucose-insulin-potassium infusion. *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1135.
31. Diaz-Araya G, Nettle D, Castro P, Miranda F, Greig D, Campos X, et al. Oxidative stress after reperfusion with primary coronary angioplasty: lack of effect of glucose-insulin-potassium infusion. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):417-21.
32. Hashemian M VakiliA A, Akaberi A. Effect of glucose-insulin-potassium on Plasma concentrations of C-reactive protein in Acute ST- Elevation Myocardial Infarction; A randomized clinical trial *Pak J Med Sci*. 2011;27(3):673-6.
33. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(13):1255-61.
34. McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, Moliterno DJ, Hochman JS, Klein WW, et al. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):246-52.
35. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999 Nov;22(11):1827-31.
36. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose

- measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003 May;89(5):512-6.
37. Antonio C SW, Roberto T. . Lowering Glucose to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes in a Critical Care Setting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb;53(16):S9-13.
38. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Acute myocardial infarction, hyperglycemia, and insulin. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 21;53(16):1437-9.
39. Raffaele M CD, Michele P.et al. Tight Glycemic Control Reduces Heart Inflammation and Remodeling During Acute Myocardial Infarction in Hyperglycemic Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Apr;21(53(16)):1425-36.

The role of glucose-insulin-potassium therapy in the treatment of acute myocardial infarction: A review article

Hashemian M., MD

General Practitioner, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Shabestari M., Ph.D

Associate Professor, Department of Cardiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Jabbari F., Ph.D

Assistant Professor, Department of Immunology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Azizi H., Ph.D

Assistant Professor of Traditional and Complementary Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received:22/02/2012, Revised:07/05/2012, Accepted:13/06/2012

Corresponding author:

Dr. Mahmoud Shabestari,
Department of Interventional
Cardiology, Imam Reza Hospital,
Ibn-e-Sina Square, Mashhad, Iran.
E-mail: shabestarimd@gmail.com

Abstract

Background: Given the high prevalence and high mortality of cardiovascular disease, special attention should be paid to its treatment. Currently, the main treatment for ST-elevation myocardial infarction is restoring blood flow by dissolving the clot. In addition to this basic treatment, several pharmacologic agents have been studied during the past years. In this paper, clinical trials about glucose-insulin-potassium are discussed in addition to adjuvant treatment which has been suggested in recent years.

Materials and Methods: All studies published in journals or presented at scientific conferences were searched in Elsevier, PubMed, Cochrane, and SID databases using relevant keywords. After quality control, eligible articles were included in the study.

Results: The results of this review article showed that studies on the effects of glucose-insulin-potassium treatment on mortality, cardiac enzyme levels, left ventricular ejection fraction, ST resolution, and inflammatory and oxidative biomarkers have been conflicting. But, generally, evidence from newer studies conducted on larger numbers of patients has shown ineffectiveness of glucose-insulin-potassium therapy.

Conclusion: Currently, glucose-insulin-potassium therapy should not be recommended as an adjunct to thrombolytic therapy. (*Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, Volume 19, Number 3, pp.206-216*).

Keywords: Glucose, Insulin, Potassium, Myocardial Infarction