



Terapija glukoza-insulin-kalijum u akutnom infarktu miokarda – desetogodišnje praćenje

Gordana Krljanac, Milika Ašanin, Igor Mrdović, Lidija Savić, Dragan Matić, Goran Stanković, Mina Radovanović, Zorana Vasiljević

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet u Beogradu

Sažetak

U randomizovanoj kliničkoj studiji je pokazan komplementaran uticaj visoke doze glukoza-insulin-kalijum (GIK) terapije u trombolitičkoj terapiji kod akutnog infarkta miokarda (AIM) na glavne kardiovaskularne događaje (MACE) definisane kao kardijalni mortalitet, reinfarkt, maligne ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija i/ili tahikardija), i/ili teška srčana insuficijencija (Killip 3 i 4), kao i smanjenje relativnog rizika za 5.25 puta za njihovu pojavu (10.3% vs. 32.5%, $p=0.000$) u periodu od prvih mesec dana. Uticaj GIK terapije je pokazan i posle godinu dana od AIM, a relativni rizik za ove događaje je smanjen za 5.67 puta. Dugoročni efekti GIK infuzije na pojavu srčane insuficijencije i preživljavanje do sada nisu analizirani. Na osnovu mehanizama koji su do sada opisani, može se očekivati da terapija GIK utiče na dugoročnu prognozu kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, a naročito, sa STEMI infarktom miokarda lečenih trombolitičkom terapijom. Od velikog značaja bi bilo i utvrditi prediktore dugoročnog preživljavanja kod bolesnika lečenih ovom terapijom, kao i pojave glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja. U ovu prospektivnu, randomizovanu kliničku studiju uključeno je 120 bolesnika sa AIM i indikacijom za reperfuzionu terapiju. Bolesnici su randomizovani u terapijsku grupu (TG) i dobijali su infuziju rastvora GIK po sledećem protokolu: 25% glukoza, 50 IJ Insulina po L, 80mmol KCl po L u infuziji 1ml/kg / h, u toku prva 24 h AIM istovremeno uz trombolitičku terapiju nasuprot kontrolnoj grupi (KG) gde su lečeni samo trombolitičkom terapijom. Efekat GIK terapije na prognozu u dugoročnom praćenju od deset godina posle AIM nije pokazan. Relativni rizik za glavne kardiovaskularne događaje (MACE): reinfarkt, ukupni mortalitet, maligne poremećaje ritma, nije bio značajno manji u grupi lečenoj GIK terapijom (RR=0.481, 95% CI 0.206-1.126, $p=0.078$). Značajni pojedinačni prediktori ukupnog mortaliteta kod bolesnika lečenih ovom terapijom su bili ženski pol, TIMI rizik skor ≥ 6 , kao i izostanak primene beta-blokatora u ranoj fazi AIM.

Ključne reči akutni infarkt miokarda, terapija glukoza-insulin-kalijum

Prognoza bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) je u strogoj korelaciji sa veličinom nekroze miokarda¹. Ograničenje veličine nekroze u akutnom infarktu miokarda (AIM) dinamički je proces i predmet je ispitivanja velikog broja eksperimentalnih i kliničkih studija^{2,3}.

Kod AIM, promene koje se dešavaju u metabolizmu slobodnih masnih kiselina (SMK), glukoze i kateholamina, mogu igrati važnu ulogu u veličini infarkta i razvoju aritmija⁴. Kada deo miokarda postane anaeroban, kao u ishemijskoj, balans ovih supstrata je narušen i dolazi do anoksi-dativne produkcije energije, u izvesnoj meri se odvija anaerobna glikoliza. Povećano lučenje kateholamina može dovesti do razvoja aritmija i uticati na povećanu koncentraciju SMK u cirkulaciji⁵. U AIM gde se ostvaruje reperfuzija, bilo fibrinolitičkom terapijom (FT) ili primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PPCI), ishemijski miokard može biti izložen vrlo visokim koncentracijama SMK⁶. Međutim, pored SMK za pojavu aritmija odgovorna je i promena u koncentraciji cirkulišućeg K^+ ,

Ca^{++} , Mg^{++} . U eksperimentalnim studijama je pokazano da je u centralnoj zoni infarkta intracelularna koncentracija K^+ smanjena za 80% sedmog dana posle koronarne okluzije. U AIM, ishemijska područja se u najvećoj meri snabevaju energijom iz anaerobne glikolize. U AIM, usled porasta SMK-a dolazi do inhibicije beta-ćelija pankreasa i smanjenog insulinskog odgovora u plazmi⁷. Ovo vodi do insulinske rezistencije i intolerancije glukoze, na taj način se umanjuje mogućnost ishemijskih ćelija da prežive jer nisu u mogućnosti da koriste glukoze. Pokazano je da je snabdevanje glukozom „dobro” i da je povećanje SMK u cirkulaciji „loše” za ishemijski miokard. Verovalo se da dopuna, egzogenom primenom insulina i glukoze može pomoći u korišćenju glukoze od strane ishemijskih ćelija i održavanju ćelijskog integriteta^{8,9}.

Sa primenom infuzije u sastavu glukoza-insulin-kalijum (GIK) se započelo pre više od 50 godina¹⁰. U međuvremenu, rađen je veliki broj eksperimentalnih studija koje su ispitivale delovanje GIK-a na miokard u AIM¹¹⁻¹⁵. Metaanaliza devet kliničkih studija na 1932 bolesnika je

pokazala da GIK smanjuje intrahospitalni mortalitet za 28%, i da ga u većoj koncentraciji smanjuje za 48%¹⁶.

U kliničkoj ECLA¹⁷, prospektivnoj, multicentričnoj, otvorenoj, placebo kontrolisanoj studiji, gde su bolesnici sa simptomima suspektnim za AIM, randomizovani za visoku/nisku dozu infuzije GIK i kontrolna grupa koja je primala uobičajenu terapiju, GIK grupa je pokazala trend ka redukovanju „major i minor“ kardiovaskularnih događaja, u toku hospitalizacije. Kod bolesnika kod kojih je GIK infuzija dodata reperfuziono terapiji, mortalitet je bio smanjen u većem procentu, dok je kod bolesnika koji su primili reperfuzionu terapiju i visoku dozu GIK-a značajno smanjenje mortaliteta se zadržalo i u daljem, jednogodišnjem periodu. Nakon ove, slede studije kod bolesnika lečenih primarnom perkutanom intervencijom (PPCI), gde infuzija GIK nije pokazala uticaj na 30-dnevni mortalitet bolesnika sa AIM, ni na pojedinačne kardiovaskularne događaje, ni na ukupne kardiovaskularne događaje. Benefit GIK terapije nije postojala ni u subgrupi dijabetičara, ni u subgrupi sa TIMI 3 protokom. Ipak, u subgrupi bolesnika bez srčane insuficijencije (Killip I) terapija GIK je smanjila 30-dnevni mortalitet za 72%, a ukupne kardiovaskularne događaje za 53%¹⁸.

U poslednjoj multicentričnoj, internacionalnoj, randomizovanoj studiji CREATE-ECLA je pokazano da je visoka doza GIK infuzije imala neutralan efekat na mortalitet, srčani zastoj, i kardiogeni šok kod bolesnika sa STEMI (19). U randomizovanoj IMMEDIATE studiji primena terapije GIK kod bolesnika sa sumnjom na akutni koronarni sindrom (AKS), što ranije, već od službe hitne pomoći, ne utiče značajno na progresiju ka akutnom infarktu miokarda (AIM), kao ni na 30-dnevni mortalitet, ali utiče na pojavu udruženih neželjenih događaja srčanog zastoja i intrahospitalnog mortaliteta. Sličan efekat na udružene događaje je pokazan i u grupi sa STEMI 6.1% vs. 14.4%²⁰. U DIGAMI studiji kod dijabetičara je pokazan i dugoročni koristan efekat GIK infuzije, ali varijabilitet u vrednostima glikemije nije bio od presudne važnosti za prognozu ovih bolesnika²¹.

Začuđujuća je činjenica da se skoro pola veka raspravljalo o mehanizmima dejstva infuzije glukoza-insulin-kalijum (GIK). Kao osnovna dejstva GIK-a na miokard u ishemijskoj bolesti pokazana u dosadašnjim studijama su se izdvojila sledeća:

- 1) sprečava hipokalijemiju
- 2) poboljšava korišćenje glikoze u ćelijskom metabolizmu
- 3) smanjuje koncentraciju SMK u cirkulaciji i sprečava korišćenje SMK u ćelijskom metabolizmu
- 4) redukuje nakupljanje Ca⁺⁺ u citosolu.

Naravno, pored ovih značajnih dejstava u ishemiji, GIK terapija u stanju reperfuzije deluje tako što: štiti miocite jer pruža metaboličku podršku i produžava stanje vijabilnosti, smanjuje električnu nestabilnost i razvoj malignih aritmija, prevenira reperfuzionu povredu, poboljšava koronarni protok posle reperfuzije i sprečava tzv. „no reflow“ fenomen.

Ipak, prema poslednjim Evropskim preporukama za lečenje STEMI²², rutinska primena magnezijuma, lidokaina i GIK nema efekta.

U randomizovanoj studiji sa trombolitičkom terapijom i visokom dozom GIK terapije u STEMI kao dodatnoj

terapiji je pokazano smanjenje glavnih kardiovaskularnih događaja (MACEa) u toku 1 meseca akutnog infarkta miokarda (AIM), (10% vs 32.5%), a takođe i posle godinu dana u GIK grupi (13% vs 40.0%)²³. Dugoročni efekti GIK infuzije na pojavu srčane insuficijencije i preživljavanje do sada nisu analizirani. Na osnovu mehanizama koji su opisani, može se očekivati da terapija GIK utiče na dugoročnu prognozu bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, a naročito, sa STEMI infarktom miokarda lečenih trombolitičkom terapijom. Od velikog značaja bi bilo i utvrditi prediktore dugoročnog preživljavanja kod bolesnika lečenih ovom infuzijom, kao i pojave neželjenih glavnih kardiovaskularnih događaja.

Ciljevi našeg rada su bili sledeći:

1. Utvrditi da li terapija glukoza-insulin-kalijum (GIK) utiče na dugoročno preživljavanje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom lečenih trombolitičkom terapijom.

2. Utvrditi prediktore ukupnog smrtnog ishoda u desetogodišnjem praćenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom lečenih infuzijom glukoza-insulin-kalijum uz primenu trombolitičke terapije.

Metodi

U ovu prospektivnu, randomizovanu, kliničku studiju uključeno je 120 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i indikacijom za reperfuzionu terapiju, koji su u periodu od jula 2000. do jula 2001. godine hospitalno lečeni u Koronarnoj jedinici UC KCS. Kod svih ispitivanih bolesnika dijagnoza akutnog infarkta miokarda postavljena je na osnovu poslednjih preporuka Američkog (ACC/AHA)²⁴ i Evropskog (ESC) kardiološkog društva²². Bolesnici kojima je bila indikovana trombolitička terapija su randomizovani. Indikacije i kontraindikacije, za trombolitičku terapiju postavljane su prema preporukama ACC/AHA za lečenje bolesnika sa AIM. U ovoj studiji je korišćena streptokinaza (STK) u kontinuiranoj i.v. infuziji 1500000 IJ/30-60 min. Bolesnici su randomizovani prema kodu za randomizaciju (u odnosu 2:1), u dve grupe. Terapijskoj grupi (TG) pripadali su bolesnici koji su dobili infuziju rastvora GIK istovremeno uz trombolitičku terapiju; kontrolnoj grupi (KG) su pripadali bolesnici koji su dobili trombolitičku terapiju. GIK infuzija se primenjivala po sledećem protokolu: 25% glukoza, 50 IJ Insulina po L, 80mmol KCl po L u infuziji 1ml/kg/h, u toku prvih 24 h AIM istovremeno uz trombolitičku terapiju. Apsolutne kontraindikacije za primenu terapije GIK su bile bubrežna insuficijencija, hiperkalijemija, edem pluća, nergulisani diabetes mellitus (glikemije > 300mg/dl ili 16.7mmol/l).

Koncentracije glikoze i K⁺ u serumu su se određivale za svakog bolesnika pre započinjanja terapije (0h). Kontrole koncentracije glikoze i K⁺ u serumu vršile su se na 6h, 12h, 24h i 48h od početka davanja terapije.

Infuzije rastvora su se pravile na svakih 6h i to u sledećim koncentracijama:

- 400ml infuzije: 370ml 25% glukoze + 30ml KCl + 20 IJ Insulina, ili
- 500ml infuzije: 460ml 25% glukoze + 40ml KCl + 25 IJ Insulina

Poremećaji ritma su se dijagnostikovali u prvim danima posle AIM pomoću: EKG-monitoringa u koronarnoj

jedinici, fizikalnog pregleda (auskultacijom srca), i urađenog 12-odvodnog EKG-a. U posthospitalnom periodu poremećaji ritma su se dijagnostikovali pomoću fizikalnog pregleda i 12-odvodnog EKG-a.

Stepen rizika bolesnika je procenjen na osnovu TIMI rizik skora²⁵⁻²⁷ koji je imao maksimalnu vrednost 14. Skor se određivao tako što je svaki faktor posebno imao određenu brojčanu vrednost koje su se na kraju sabirale: godine starosti (65-74 god=2, ≥75god=3), faktori rizika (hipertenzija, angina pektoris ili dijabetes=1), sistolni krvni pritisak (<100mmHg=3), srčana frekvencija (>100/min=2), stepen srčane insuficijencije prema Killip klasi (II-IV=2), telesna težina pacijenta (<67kg=1), lokalizacija infarkta (ST elevacija u prednjim EKG odvodima ili blok leve grane=1), vreme proteklo od početka simptoma (>4h=1). Bolesnici kojima je TIMI rizik skor bio ≥6 su se smatrali visoko rizičnom grupom²⁵.

Za procenu globalne sistolne funkcije leve komore (LK), za analizu regionalne sistolne funkcije LK, dijastolnu funkciju LK i detekciju komplikacija AIM (aneurizma LK, tromboza LK, perikardni izliv, ruptura miokarda) rađan je ehokardiografski pregled u prvih 10±2 dana posle AIM, posle godinu dana (1 god.±2.0meseca) i posle 10 godina (10 godina ± 6 meseci) od AIM.

Za procenu globalne sistolne funkcije leve komore određivala se ejakciona frakcija koja se prema preporukama Američkog društva za ehokardiografiju (ASE)²⁸ računala modifikovanim Simpsonovim metodom. Za analizu regionalne sistolne funkcije LK, odnosno za analizu pokretljivosti zidova leve komore korišćen je 16-segmentni model Američkog društva za ehokardiografiju (ASE)²⁸. Procena dijastolne funkcije LK se vršila Doppler ehokardiografijom, na osnovu profila transmitralnog protoka i plućnog venskog protoka²⁸.

Bolesnici su praćeni tokom 10 godina od akutnog infarkta miokarda. Obavljali su se kontrolni pregledi i registrovani su novi kardiovaskularni događaji (KVD): naprasna srčana smrt, maligni poremećaji ritma, reinfarkt miokarda, nova hospitalizacija, revaskularizacija (PCI ili CABG), srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija, šlog, ukupni mortalitet, kardijalni mortalitet. Svi kardiovaskularni događaji su se definisali prema aktuelnim ESC preporukama²². Ukupni glavni kardiovaskularni događaji (MACE) su se definisali kao kardijalni mortalitet, reinfarkt, maligni ventrikularni poremećaji ritma (VT i/ili VF), i/ili težak steopen srčane insuficijencije (Killip 3 i 4).

Statistička analiza

U radu su od metoda deskriptivne statistike primenjene: mere centralne tendencije: aritmetička sredina (\bar{x}) i medijana (med); mere varijabiliteta: interval varijacije (max-min), standardna devijacija (sd); relativni brojevi.

Metode analitičke statistike su bile: Studentov t – test za nevezane uzorke, Studentov t – test za vezane uzorke, multivarijantna analiza varijanse (MANOVA), Hi – kvadrat test (χ^2 test), Fišerov test tačne verovatnoće, McNemarov test, test sume rangova (Mann-Whitney U test), test ekvivalentnih parova.

Za analizu preživljavanja korišćen je Kaplan-Meierov metod. Za procenu relativnog rizika – logistička regresija

ona analiza. Prognostički značaj navedenog vremena u odnosu na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja analiziran je Coxovom multivarijantnom regresionom analizom i Kaplan-Maierovom analizom preživljavanja. Pod statistički značajnom podrazumeva se vrednost verovatnoće $p < 0.05$.

Rezultati

Randomizovano je 120 bolesnika; 2 bolesnika isključena su iz studije jer nisu primili terapiju po predviđenom protokolu.

U kontrolnoj grupi (KG) je bilo 40, a u terapijskoj grupi (TG) 78 bolesnika.

U terapijskoj grupi, terapija GIK je data prema telesnoj težini bolesnika. Prosečna količina date terapije GIK za 24h iznosila je 1910 ± 345 ml.

U Tabeli 1 su prikazane osnovne karakteristike dve grupe. Nije bilo razlike prema polu, starosti, srčanoj frekvenci, sistolnom krvnom pritisku, indeksu telesne mase (ITM), faktorima rizika (hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, pušenje, gojaznost, porodično opterećenje), kao ni u postojanju predhodne koronarne bolesti (angine pektoris, infarkta miokarda) i aritmija između dve posmatrane grupe bolesnika ($p=NS$) (Tabela 1). Takođe, nije bilo značajne razlike u TIMI rizik skor.

Tabela 1. Osnovne demografske, kliničke karakteristike, faktori rizika, predhodna koronarna bolest i stepen rizika bolesnika

	Kontrolna grupa (N=40)	Terapijska grupa (N= 78)
Starost (godine) ($\bar{x} \pm SD$)	56.7 ± 9.7	56.6 ± 10.6
Pol (m/ž)	29/11	52/26
Srčana frekvencija (/min)($\bar{x} \pm SD$)	75.0 ± 5.9	73.8 ± 16.3
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	144 ± 27	134 ± 27
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)*	92 ± 14	86 ± 16
Težina (kg)	82.4 ± 15.8	79.6 ± 14.3
Indeks telesne mase (ITM) (kg/m ²)	27.6 ± 4.1	26.7 ± 3.7
Hipertenzija	24/40 (60%)	46/75 (61%)
Diabetes mellitus	7/40 (17%)	13/78 (17%)
Hiperlipidemija	12/23 (52%)	32/68 (47%)
Pušači	29/39 (74%)	57/78 (73%)
Porodično opterećenje	25/40 (62%)	35/78 (45%)
Prehodna angina pektoris	16/40 (40%)	27/78 (35%)
Predhodni infarkt miokarda	4/40 (10%)	6/78 (8%)
Predhodne aritmije	4/40 (10%)	4/78 (5%)
Kreatin kinaza max (U/l) (mean ± SD)	1605.5 ± 1089.7	1559.8 ± 1246.7
TIMI rizik skor (mean ± SD, med)	3.6 ± 2.6, 3.5	2.8 ± 2.2, 2.0

* $p < 0.05$

U tabeli 2 prikazani su bolesnici koji su pri prijemu u koronarnu jedinicu imali srčanu insuficijenciju (Killip 2), a u tabeli 3 bolesnici sa registrovanim poremećajima ritma i sprovođenja. Nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe u postojanju srčane insuficijencije,

niti u registrovanju bilo kog poremećaja ritma pri prijemu u koronarnu jedinicu.

Tabela 2. Srčana insuficijencija (Killip 2) pri prijemu u koronarnu jedinicu kod bolesnika KG i TG

	Kontrolna grupa (KG)		Terapijska grupa (TG)		χ^2	p
	n/N	%	n/N	%		
SI	9/40	22.5	8/78	10.3	3.214	0.073

Legenda: SI – srčana insuficijencija

Prosečno vreme od početka bola do započinjanja terapije za obe grupe je iznosilo 3.1 ± 1.8 h (u kontrolnoj grupi 3.2 ± 1.7 h; u terapijskoj grupi 3.1 ± 1.9 h). U tom prosečnom vremenskom intervalu, u kontrolnoj grupi je započinjala primena trombolitičke terapije, a u terapijskoj grupi istovremena primena trombolitičke i GIK terapije. Nije postojala statistički značajna razlika između dve grupe u vremenu koje je proteklo do započinjanja terapije ($p=0.824$)

Pored trombolitičke terapije, kojom su lečeni svi bolesnici ove studije, i terapije GIK, koju su dobili bolesnici samo terapijske grupe, standardna terapija, u toku hospitalizacije, ispitivanih bolesnika prikazana je u Tabeli 4. Nije bilo statistički značajne razlike u primeni ove tera-

pije između dve grupe bolesnika ni za jednu pojedinačnu grupu lekova, izuzev za diuretike ($p=0.002$)*.

Nije bilo razlike u vrednostima koncentracije glikoze kod bolesnika dve grupe u određenim vremenskim periodima (Tabela 5), dok je koncentracija K^+ u serumu bila statistički značajno veća u TG posle 24h ($p=0.000$), kao i posle 48h ($p=0.004$) od započinjanja terapije (Tabela 6).

Tabela 5. Srednje vrednosti glikoze u serumu pre započinjanja terapije i posle 6h, 12h, 24h i 48h od njenog započinjanja

Vreme	Kontrolna grupa (KG)		Terapijska grupa (TG)		t	p
	Mean	SD	mean	SD		
0h	9.5	3.7	9.0	3.6	0.692	0.491
6h	11.4	6.5	8.9	3.8	1.858	0.068
12h	10.2	4.6	9.3	4.9	0.371	0.715
24h	8.6	5.3	7.5	3.1	1.153	0.252
48h	7.5	3.6	6.9	2.0	0.889	0.377

Uticaj terapije GIK se procenjivao na osnovu pojave kardiovaskularnih događaja (KVD) kod bolesnika TG i KG, u dugoročnom periodu od godinu dana i 10 godina od AIM.

U tabeli 7 je prikazan klinički tok i KVD u svim posmatranim periodima praćenja.

Tabela 3. Poremećaji ritma i provođenja (ekstrasistole, VT, VF, nodalni ritam, AV blok, blok grane, atrijska fibrilacija), primena DC shock-a na prijemu u dve posmatrane grupe bolesnika

	Kontrolna grupa (KG)		Terapijska grupa (TG)		χ^2	p
	n/N	%	n/N	%		
poremećaji ritma (ukupno)	12/40	30.0	35/78	44.9	2.440	0.118
SVES	1/40	2.5	5/78	6.4	0.838	0.360
VES	11/40	27.5	26/78	33.3	0.418	0.518
VT	0/40	0.0	3/78	3.8	1.579	0.209
VF	2/40	5.0	4/78	5.1	0.001	0.976
DC shock	3/40	7.5	5/78	6.4	0.050	0.824
nodalni ritam	0/40	0.0	2/78	2.6	1.043	0.307
AV blok	0/40	0.0	7/78	9.0	3.816	0.051
blok grane	3/40	7.5	4/78	5.1	0.267	0.606
atrijska fibrilacija/flater	1/40	2.5	2/78	2.6	0.000	0.983

Tabela 4. Standardna terapija (pored trombolitičke terapije i GIK) bolesnika u ovoj studiji

	Kontrolna grupa (KG)		Terapijska grupa (TG)		χ^2	p
	n/N	%	n/N	%		
beta-blokatori (i.v.)	11/40	27.5	12/78	15.4	2.473	0.116
beta-blokatori (p.o.)	21/40	52.5	36/78	46.1	0.426	0.514
drugi antiaritmici	6/40	15.0	14/78	17.9	0.163	0.686
nitriti	23/40	57.5	38/78	48.7	0.817	0.366
analgetici	26/40	65.0	51/78	65.4	0.002	0.967
inotropni lekovi	7/40	17.5	14/78	17.9	0.004	0.952
antiagregaciona terapija	37/40	92.5	73/78	93.6	0.050	0.824
antikoagulantna terapija	37/40	92.5	74/78	94.9	0.267	0.606
ACE inhibitori	12/40	30.0	25/78	32.0	0.052	0.820
diuretici	15/40	37.5	10/78	12.8	9.645	0.002
statini	2/40	5.0	5/78	6.4	0.094	0.758

* Statistički značajna razlika u primeni diuretika, kao dodatne terapije bolesnika u intrahospitalnom periodu, može se objasniti značajno većim procentom srčane insuficijencije u kontrolnoj grupi u periodu do 30 dana posle AIM.

Tabela 6. Srednje vrednosti koncentracija K⁺ pre započinjanja terapije i posle 6h, 12h, 24h i 48h od njenog započinjanja

vreme	Kontrolna grupa (KG)		Terapijska grupa (TG)		t	p
	Mean	SD	mean	SD		
0h	4.3	0.4	4.1	0.5	1.486	0.140
6h	4.3	0.5	4.3	0.6	0.012	0.991
12h	4.1	0.5	4.2	0.5	1.135	0.262
24h	4.1	0.3	4.4	0.5	3.686	0.000
48h	4.3	0.5	4.5	0.4	2.970	0.004

Tabela 7. Klinički tok bolesnika
30 dana praćenja

	Terapijska grupa (N=78)		Kontrolna grupa (N=40)		P
	N	%	n	%	
Kardijalni mortalitet	2	2.6	4	10.0	0.082
Reinfarkt	4	5.1	6	15.0	0.068
PCI ili CABG	4	5.1	2	5.0	0.976
VT i/ili VF	1	1.3	6	15.0	0.003
Killip class-a 3 i 4	2	2.6	5	12.5	0.031
MACE	8	10.3	13	32.5	0.003

Praćenje od 30 dana do 1 godine

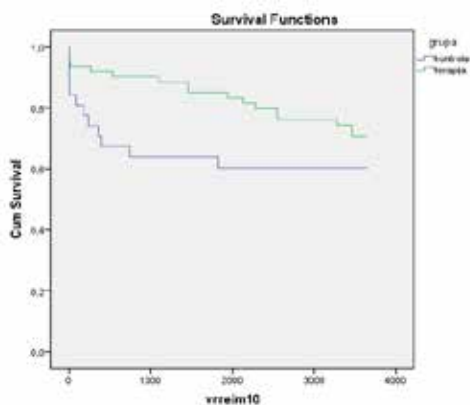
	Terapijska grupa (N=76)		Kontrolna grupa (N=35)		P
	N	%	n	%	
Kardijalni mortalitet	1	1.3	0	0	0.495
Reinfarkt	1	1.3	3	8.6	0.057
PCI I CABG	7	9.2	5	14.3	0.424
VT i/ili VF	1	1.3	0	0	0.495
Killip class-a 3 i 4	0	0	1	2.9	0.139
MACE	2	2.6	4	11.4	0.057

Kumulativni kardiovaskularni događaji, praćenje 1 godina

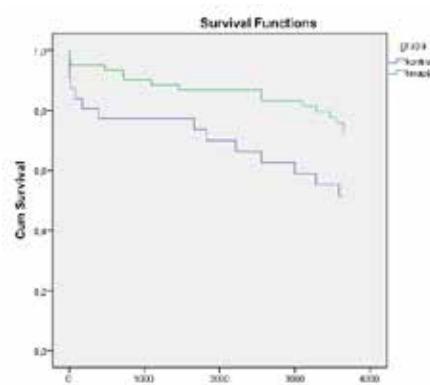
	Terapijska grupa (N=78)		Kontrolna grupa (N=40)		P
	n	%	n	%	
Kardijalni mortalitet	3	3.8	4	10.0	0.180
Reinfarkt	5	6.4	9	22.5	0.011
PCI i CABG	11	14.1	7	17.5	0.627
VT i/ili VF	2	2.6	6	15.0	0.011
Killip class-a 3 i 4	2	2.6	6	15.0	0.011
MACE	10	12.8	16	40.0	0.001

Kardiovaskularni događaji, praćenje 10 godina

	Terapijska grupa (N=63)		Kontrolna grupa (N=34)		P
	n	%	N	%	
Ukupni mortalitet	14/62	22.6	13/31	41.9	0.053
Reinfarkt	17/63	27.0	12/34	35.3	0.394
PCI	13/60	21.7	7/31	22.6	0.921
CABG	9/59	15.2	5/31	16.1	0.913
VT i/ili VF	9/62	14.5	8/31	25.8	0.255
Srčana insuficijencija	16/62	25.8	14/33	42.4	0.097
MACE (ReIM, VT/VF, ukupni mortalitet)	28/63	44.4	21/34	61.7	0.078

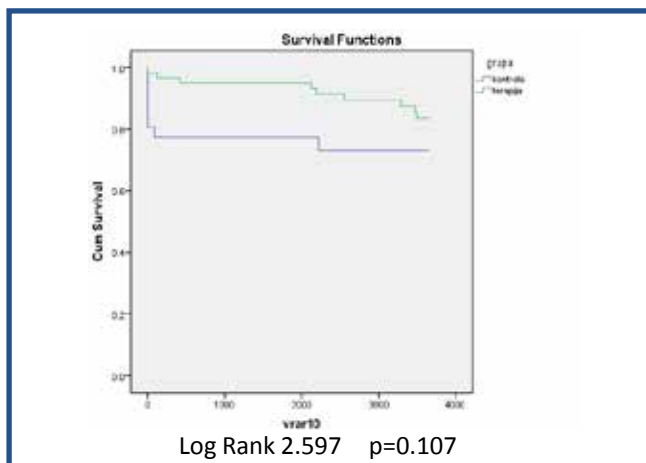


Log Rank 2.639 p=0.104

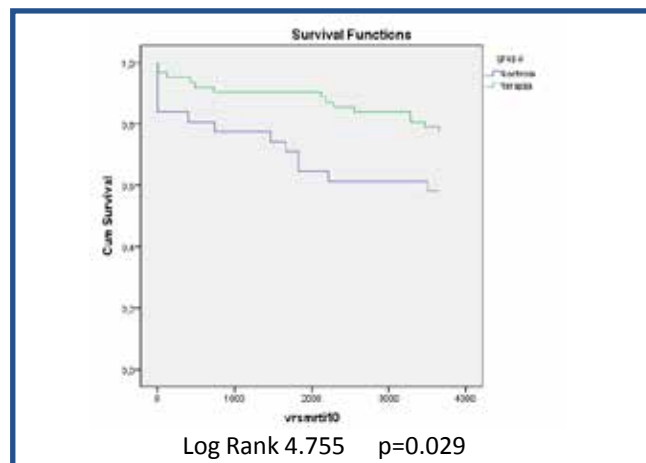
Slika 1. Kaplan-Meier kriva verovatnoće preživljavanja bez ReIM u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM

Log Rank 4.664 p=0.031

Slika 2. Kaplan-Meier kriva verovatnoće preživljavanja bez SI u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM



Slika 3. Kaplan-Meier kriva verovatnoće preživljavanja bez VT/VF u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM



Slika 4. Kaplan-Meier kriva verovatnoće preživljavanja u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM

Nije postojala statistički visoko značajna razlika u vremenu pojavljivanja ReIM između dve grupe u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM ($p=0.104$) (Slika 1).

Postojala je statistički značajna razlika u vremenu pojavljivanja SI između dve grupe u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM ($p=0.031$) (Slika 2).

Nije postojala statistički visoko značajna razlika u vremenu pojavljivanja VT/VF između dve grupe u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM ($p=0.107$) (Slika 3).

Između dve grupe bolesnika nije postojala statistički značajna razlika u pojavi atrijalne fibrilacije (AF) u ukupnom desetogodišnjem periodu (12.9 vs. 6.4%, $p=0.344$), kao ni u pojavi cerebrovaskularnog insulta (CVI) (8.5 vs. 6.4%, $p=0.733$), ponovne hospitalizacije (53.2 vs. 40.6%, $p=0.247$), revaskularizacije PCI (21.7 vs. 22.6%, $p=0.921$), CABG (15.2 vs. 16.1%, $p=0.913$), a ni u pojavi naprasne srčane smrti (12.9 vs. 22.6%, $p=0.232$).

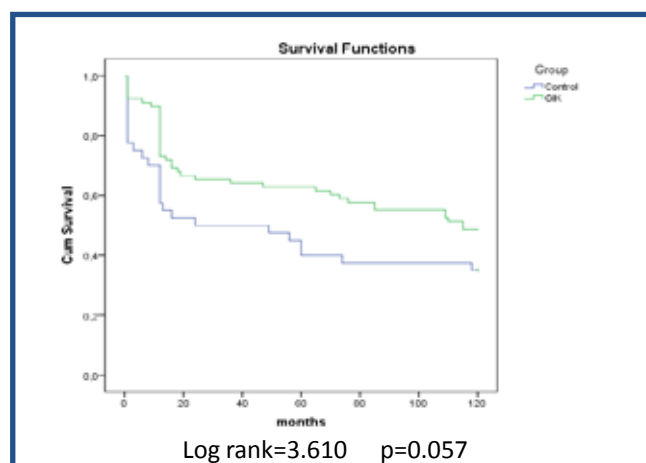
Poređenjem ukupnog mortaliteta u desetogodišnjem periodu nije dobijena značajna statistička razlika između dve grupe (22.6 vs. 41.9%, $p=0.053$).

Međutim, postojala je značajna statistička razlika u vremenu preživljavanja između dve grupe u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM ($p=0.029$) (Slika 4).

Posle deset godina praćenja nije postojala značajna statistička razlika između dve grupe za pojavu glavnih ukupnih kardiovaskularnih događaja (MACE): reinfarkt, maligne aritmije (VT/VF), ukupni mortalitet u desetogodišnjem periodu posle AIM (44.4 vs 61.8%, $p=0.120$). Relativni rizik za MACE: reinfarkt, ukupni mortalitet, VT/VF u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM nije bio značajno manji u TG (RR=0.481, 95% CI 0.206-1.126, $p=0.078$)

Nije postojala statistički značajna razlika u vremenu pojavljivanja ReIM ili ukupnog smrtnog ishoda između dve grupe u ukupnom desetogodišnjem periodu posle AIM ($p=0.057$) (Slika 5).

Na prvom ehokardiografskom pregledu (10 ± 2 dana) u TG bolesnika u odnosu na KG, EF je bila veća, ali nije pokazana statistička značajnost ($p=0.137$). WMSI je bio statistički značajno manji u TG u odnosu na KG ($p=0.046$). Nije postojala statistički značajna razlika u pojavi dijastolne disfunkcije između TG i KG ($p=0.140$), mada je dijastolna disfunkcija u KG bila češća.



Slika 5. Kaplan-Meier kriva verovatnoće preživljavanja (ReIM i/ili ukupni mortalitet) u desetogodišnjem periodu posle AIM

Posle 10 godina nije bilo razlike u sistolnoj i dijastolnoj funkciji između dve grupe (Tabela 8).

Tabela 8. Ehokardiografski sistolni parametri (EF, EDV, ESV, WMSI) i dijastolna disfunkcija posle 10 godina u dve grupe bolesnika

	Kontrolna grupa (KG) N=14		Terapijska grupa (TG) N=33		T	p
	mean	SD	mean	SD		
EF	51.38	7.67	47.65	9.52	1.022	0.313
EDV	124.44	32.83	130.81	34.49	0.492	0.628
ESV	73.11	8.19	68.61	24.11	0.546	0.588
WMSI	1.27	0.24	1.37	0.26	0.965	0.341
Dijastolna disfunkcija	n/N	%	n/N	%	χ^2	p
	8/14	57.1	24/33	72.7	1.672	0.196

U tabelama 9 i 10 je prikazano poređenje između sistolnih parametara na prvom ehokardiografskom pregledu rađenom u ranoj fazi AIM i posle 10 godina za obe grupe. Ukupna i regionalna sistolna funkcija nisu značajno promenjene, ali je došlo do značajnog uvećanja EDV i ESV u kontrolnoj grupi.

Tabela 9. Poređenje parametara EF, EDV, ESV i WMSI na prvom, u odnosu na parametre na ehokardiografskom pregledu posle 10 godina kod bolesnika KG

	Kontrolna grupa (KG) N=14		T	p
	prvi EHO	kontrolni EHO 10 god.		
EF	42.71 ± 20.18	51.86 ± 8.15	1.278	0.249
EDV	78.75 ± 29.12	133.25 ± 13.62	4.035	0.027
ESD	40.25 ± 16.36	74.50 ± 8.43	3.876	0.030
WMSI	1.64 ± 0.10	1.22 ± 1.20	0.801	0.449

Ukupna sistolna funkcija u terapijskoj grupi se nije značajno promenila, dok su značajno uvećani EDV i ESV, kao i pogoršana regionalna sistolna funkcija nakon 10 godina. Takođe se zapaža da se u kontrolnoj grupi i EF i WMSI imaju tendenciju ka poboljšanju, dok su isti parametri u terapijskoj grupi značajno pogoršani (Tabela 10).

Tabela 10. Poređenje parametara EF, EDV, ESV i WMSI na prvom, u odnosu na parametre na ehokardiografskom pregledu posle 10 godina kod bolesnika TG

	Terapijska grupa (TG) N=33		T	p
	prvi EHO	kontrolni EHO 10 god.		
EF	48.67 ± 8.21	47.57 ± 9.67	0.718	0.479
EDV	103.25 ± 24.54	138.50 ± 33.26	4.952	0.000
ESD	54.17 ± 15.86	71.79 ± 25.86	3.841	0.001
WMSI	1.15 ± 0.26	1.38 ± 0.26	3.784	0.001

Značajni pojedinačni prediktori za pojavu ukupnog smrtnog ishoda za 10 godina, u terapijskoj grupi su bili ženski pol, TIMI rizik skor ≥ 6 , kao i izostanak primene beta-blokatora u ranoj fazi AIM (Tabela 11).

Tabela 11. Prediktori ukupnog smrtnog ishoda tokom 10 godina

	B	RR	95% CI	p
DM	-0.560	0.571	0.167-1.952	0.372
Ženski pol	-1.099	0.333	0.168-0.660	0.002
SI ih	-0.693	0.500	0.125-1.999	0.327
VT/VF	-0.693	0.500	0.045-5.514	0.571
Prednja lokalizacija IM	-0.272	0.762	0.452-1.284	0.307
BB	-1.344	0.261	0.106-0.641	0.003
TIMI rizik skor ≥ 6	-0.892	0.410	0.246-0.682	0.001

Diskusija

U našoj studiji smo pokušali da odgovorimo na neka do sada nerazjašnjena pitanja u vezi sa primenom i dejstvom terapije GIK kod bolesnika sa AIM lečenih trombolitičkom terapijom tako što smo bolesnike pratili u dugoročnom periodu od 10 godina posle AIM. Posmatrali smo efekat visoke doze GIK infuzije, primenjene uz trombolitičku terapiju, kod bolesnika sa STEMI na kardiovaskularne događaje. U prvih mesec dana AIM, prime-

nom GIK infuzije uz trombolitičku terapiju, u odnosu na primenu samo trombolitičke terapije, značajno je smanjena učestalost glavnih kardiovaskularnih događaja (MACEa), definisanih kao kardijalni mortalitet, reinfarkt, maligni ventrikularni poremećaji ritma (ventrikularna fibrilacija i/ili tahikardija), i/ili teška srčana insuficijencija (Killip 3 i 4)²³. Ovaj koristan efekat, se nastavio i posle godinu dana. Postojala je velika, statistički značajna razlika između dve grupe u pojavi ukupnih kardiovaskularnih događaja: kardijalni mortalitet, reinfarkt, teška srčana insuficijencija (Killip 3 i 4), VT/VF u ukupnom jednogodišnjem periodu posle AIM (12.8% vs 40.0%, $p=0.001$). Relativni rizik u jednogodišnjem periodu, za ove događaje, je smanjen za 5.67 puta, 95% CI 2.22-14.44, $p=0.0003$, u grupi lečenoj GIK terapijom.

Međutim, u dugoročnom, desetogodišnjem periodu, koristan efekat GIK terapije nije zadržan, nije postojala značajna razlika između dve grupe za pojavu ukupnih glavnih kardiovaskularnih događaja: reinfarkt, maligne aritmije (VT/VF), ukupni mortalitet u desetogodišnjem periodu posle AIM (44.4% vs. 61.8%, $p=0.078$). Relativni rizik za ukupne kardiovaskularne događaje (KVD u dugoročnom periodu nije bio značajno manji u grupi koja je dobila GIK (RR=0.481, 95% CI 0.206-1.126, $p=0.092$). U grupi lečenoj GIK terapijom ukupni mortalitet nije bio značajno smanjen (22.6% vs. 41.9%) u periodu od 10 godina posle AIM.

Najveći efekat GIK infuzije je postojao u prvih mesec dana AIM, i bazirao se na smanjenju ozbiljnih aritmija (ventrikularne tahikardije i/ili fibrilacije) i teške srčane insuficijencije²³.

U periodu od 10 godina posle AIM nije postojala značajna razlika u pojavi reinfarkta miokarda (ReIM) kao pojedinačnog događaja između KG i TG (27% vs. 35.3%). U periodu od 10 godina u grupi lečenoj GIK terapijom pojava SI kao pojedinačnog događaja, takođe nije bila značajno smanjena (25.8% vs. 42.4%).

U ECLA studiji¹⁷, efekat GIK terapije je pokazan u kratkoročnom periodu. Relativni rizik za pojavu smrtnog ishoda u ECLA studiji smanjen je za 66% (RR 0.34; 95% CI 0.15-0.77; $p=0.01$). U GIPS studiji²⁹, infuzija GIK nije značajno smanjila 30-dnevni mortalitet (4.8% vs. 5.8%, $p=NS$), niti je uticala na pojedinačne kardiovaskularne događaje (reinfarkt 0.8% vs. 1.5%, ponovna revaskularizacija 3.4% vs 4.3%, $p=NS$).

Poređenjem broja bolesnika koji su imali srčanu insuficijenciju (SI) u ukupnom desetogodišnjem periodu nije dobijena statistički značajna razlika između dve grupe (25.8% vs. 42.4%, $p=0.097$), ali je period preživljavanja bez SI bio duži u grupi lečenoj GIK terapijom, u desetogodišnjem periodu posle AIM ($p=0.031$).

Zastupljenost bolesnika sa ponovnom hospitalizacijom u desetogodišnjem periodu nije smanjena u grupi lečenoj GIK terapijom (40.6% vs. 53.2%, $p=0.247$), a takođe ni zastupljenost bolesnika sa revaskularizacijom PCI u desetogodišnjem periodu nije bila smanjena (22.6% vs. 21.7%, $p=0.921$). Slično je i sa bolesnicima koji su išli na aortokoronarni bajpas (CABG) u daljem desetogodišnjem periodu, nije bilo razlike između dve grupe 16.1% vs. 15.2%, $p=0.913$).

Ideja je bila da se kod bolesnika lečenih GIK terapijom može postići više vijabilnog miokarda što upravo

zahteva neku od revaskularizacionih intervencija. U našoj studiji GIK terapija ne utiče na potrebu za revaskularizacionim intervencijama. Mora se uzeti u obzir mali broj bolesnika u našoj studiji, kao i mali procenat urađenih revaskularizacionih intervencija u posmatranom periodu.

U eksperimentalnim studijama GIK terapija može poboljšati reperfuzionu terapiju tako što povećava koronarni protok posle reperfuzije, sprečava tzv. „no reflow“ fenomen, smanjuje reperfuzionu povredu³⁰. U akutnom infarktu miokarda, zbog povećane simpatičke aktivnosti i cirkulišućih kateholamina, oslobađa se velika količina SMK. Ovo je naročito zastupljeno kod infarkta miokarda sa velikom zonom nekroze, gde su cirkulišuće SMK prisutne u jako velikoj koncentraciji. Prema mišljenju Apstein-a i Opie-a^{31, 32} terapija može biti od veće koristi kod visokorizičnih bolesnika. Objašnjenje bi upravo moglo biti da je koncentracija SMK u velikim infarktima (npr. kardiogenom šoku), kao i kod dijabetičara, mnogo veća nego u malim infarktima³². Tako se smatralo da u kardiogenom šoku, gde je koncentracija SMK veoma visoka, GIK infuzija, svojim antilipolitičkim mehanizmom može imati značajnu zaštitnu ulogu na miokard. Obzirom na ograničenu primenu beta-blokatora u velikim infarktima sa razvojem ozbiljne srčane insuficijencije, kao i ograničenu primenu ACE inhibitora zbog sniženog krvnog pritiska, pozitivni metabolički efekat GIK terapije mogao bi naći prostor za primenu. U našoj studiji dejstvo GIK terapije je pokazano u odnosu na prisutnu srčanu insuficijenciju, kao i u GIPS studiji, u kratkoročnom jednomesečnom periodu, u subgroupi bolesnika bez znakova srčane insuficijencije (Killip I) terapija GIK je smanjila 30-dnevni mortalitet za 72% (1.2% vs. 4.2%, $p=0.01$, $RR=0.28$), a ukupne kardiovaskularne događaje (ReIM, ponovnu revaskularizaciju-PCI, smrt) za 53% (4.2% vs. 8.4%, $p=0.01$, $RR=0.47$) (30). U GIPS studiji količina date infuzije bila je dva puta veća nego u ECLA studiji (3 vs. 1.5 ml/kg/h) i ova količina tečnosti se davala u prvih 8-12 h, dok je u ECLA studiji primenjena u prvih 24h. Bolesnik sa srčanom insuficijencijom i prosečnom težinom od 80kg u GIPS studiji je primio 2 l tečnosti u prvih 8 h IM. U studiji Teagtmeyer i sar.³³ u kojoj su GIK infuzijom, pored standardne terapije, lečeni bolesnici sa ponavljanom SI posle hirurške intervencije na srcu intrahospitalni mortalitet je bio smanjen za 34% (26.6% vs. 17.6%, $p < 0.02$); količina infuzije koja se primenjivala je bila 0.5 do 1.0ml/kg/h, što je maksimalno iznosilo jednu trećinu količine infuzije date u GIPS studiji. Postavlja se pitanje da li kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom metabolički efekat GIK infuzije može prevladati hemodinamski efekat-opterećenje volumenom. Prema dosadašnjim rezultatima, razumno bi bilo u slučajevima sa srčanom insuficijencijom dati GIK infuziju u količini prilagođenoj ovim bolesnicima, uz obavezno hemodinamsko praćenje³⁴. Zbog kontroverznih mišljenja u vezi sa negativnim efektom GIK javila se potreba za hemodinamskim ispitivanjem bolesnika koji su dobijali ovu terapiju. Kod bolesnika iz GIPS II studije ($n=81$) je pokazano da je dijastolni pritisak u plućnim arterijama i kapilarni-wedge pritisak (PCWP) bio veći u grupi koja nije primala GIK infuziju. Zaključak je bio da GIK, kao

dodatna terapija u PCI kod bolesnika bez srčane insuficijencije, nema negativni hemodinamski efekat. Ipak smanjenje PCWP u prvih 6 h od primene GIKa nije pokazalo dovoljnu statističku značajnost (35). Zbog kontroverznih mišljenja u vezi negativnim efektom GIK javila se potreba za hemodinamskim ispitivanjem bolesnika koji su dobijali ovu terapiju. Kod bolesnika iz GIPS II studije ($n=81$) je pokazano da je dijastolni pritisak u plućnim arterijama i kapilarni-wedge pritisak (PCWP) bio veći u grupi koja nije primala GIK infuziju. Zaključak je bio da GIK, kao dodatna terapija u PCI kod bolesnika bez srčane insuficijencije, nema negativni hemodinamski efekat. Ipak smanjenje PCWP u prvih 6 h od primene GIKa nije pokazalo dovoljnu statističku značajnost³⁵.

U dugoročnom praćenju naših bolesnika pokazalo se da su značajni pojedinačni prediktori za pojavu ukupnog smrtnog ishoda za 10 godina, u terapijskoj grupi bili ženski pol, TIMI rizik skor ≥ 6 , kao i izostanak primene beta-blokatora u ranoj fazi AIM. Zbog svog dejstva kojim redukuje oslobađanje SMK, GIK terapija je od velike koristi u AIM. Međutim, i beta-blokatori u ranoj fazi infarkta miokarda redukuju oslobađanje SMK iz adipoznih tkiva, ali nije poznato u kojoj meri³⁶. Fath Ordoubadi i Beat¹⁶ smatraju da bi trebalo sprovesti studiju koja pokazuje potencijalno pozitivne interakcije GIK-a sa trombolitičkom terapijom i beta-blokatorima. U kombinaciji ove tri terapije udruženo se antagonistički deluje na metabolički i proaritmčki efekat kateholamina na miokard, maksimalno se redukuju SMK i njihovo korišćenje od strane miocita, dok se snabdevanje i korišćenje glukoze povećava. Prema njihovom mišljenju, rana primena ove tri terapije može imati najveći efekat na redukovanju mortaliteta u AIM.

Različiti protokoli za primenu GIK infuzije

Veliki problem u izvođenju zajedničkog zaključka o dejstvu GIK terapije predstavljaju različite metodologije ispitivanja u do sada objavljenim studijama, tj. visoka (HD GIK) i niska doza (LD GIK) GIK terapije kao i komplementarno dejstvo GIK i reperfuzione terapije. U većini objavljenih studija primenjivale su se niske doze glukoze (5-10%) u GIK infuziji. U studiji Rackley i saradnika³⁷ pokazano je da upotreba visoke doze glukoze (30%) maksimalno smanjuje koncentraciju SMK u krvnoj plazmi, što dovodi do maksimalne iskorišćenosti glukoze, a do smanjenog korišćenja SMK od strane miocita. Ovim postupkom se maksimalno suprimira toksično i proaritmjsko dejstvo SMK na ćelije miokarda koje su u ishemiji. U metaanalizi 9 studija¹⁶, kod bolesnika koji su primili GIK infuziju u AIM mortalitet je smanjen za 28%, a analizom samo 4 studije u kojima je korišćena visoka doza GIK (HD GIK) mortalitet je bio smanjen za 48%. U ECLA studiji¹⁷, u grupi bolesnika koji su uz reperfuzionu terapiju primili HD GIK smanjen mortalitet se održao i u daljem, jednogodišnjem periodu što sa niskim dozama nije postignuto. U ECLA studiji¹⁷ uticaj na mortalitet i kardiovaskularne događaje je bio najveći u grupi koja je dobila visoku dozu GIK terapije (HD GIK) zajedno sa reperfuzionom terapijom (trombolitička terapija ili PTCA). U studiji Chardhuri i sar.³⁸ je opisan dodatni, antiinflamatorni i profibrinoli-

tički mehanizam dejstva insulina kod bolesnika sa STEMI, lečenih trombolitičkom terapijom. Postavlja se pitanje da li postoji posebna prednost primene GIKa kod bolesnika lečenih upravo trombolitičkom terapijom. Trombolitička terapija je data kod oko 60% bolesnika u ECLA i Pol-GIK^{17,39}, u 85% u CREATE-ECLA studiji¹⁹, u 94% u GIPS II studiji¹⁸ ili uopšte nije data u GIPS I studiji³⁰.

Vreme od početka bola do započinjanja terapije

U studijama koje su se bavile ispitivanjem terapije GIK u AKS, vreme primene GIK-a u odnosu na reperfuziju se dosta razlikuje. U našoj studiji, prosečno vreme od početka bola do početka primene GIK infuzije i trombolitičke terapije iznosilo je 3h (3.1±1.8 h) i GIK terapija se primenjivala u trenutku započinjanja reperfuzione-trombolitičke terapije. Minimalno vreme do započinjanja terapije je bilo 30 minuta, a maksimalno 10 h. Nije bilo razlike u vremenu započinjanja terapije između dve grupe, medijana je u KG bila 2.7h, a u TG 2.5h. Posle studije Sodi Pallares-a i sar. bilo je nejasno da li terapiju GIK treba primeniti samo u prvim satima AIM. u poređenju sa prosečnim vremenom od 9h u ECLA studiji¹⁷. U metaanalizi Fath-Ordoubadi-a i Beatt-a, početak primene GIK terapije se kretao u periodu do 12 h od pojave simptoma, pa do 48 h od pojave istih. U ECLA studiji sa GIK terapijom se započinjalo u periodu do 24 h od pojave simptoma. U ECLA studiji je pokazana jaka veza između vremena od pojave simptoma do primene terapije i efekta date terapije. Značajno smanjenje mortaliteta nađeno je kod bolesnika lečenih tokom ≤12 h od pojave simptoma (RR=0.43; 95%CI=0.2 do 0.9; p=0.02) i to i u ukupnoj populaciji koja je lečena GIK terapijom i u podgrupi koja je pored GIK terapije lečena reperfuzionom terapijom. Rezultati eksperimentalnih studija³¹ pokazuju da GIK terapija može da zaštiti miokard u stanju ishemije, da je vrlo značajna i u stanju reperfuzije kao i u postreperfuzionom periodu. Postavlja se pitanje da li GIK terapiju treba dati pre ili u trenutku započinjanja reperfuzione terapije. U jednoj eksperimentalnoj studiji je pokazano da je primena GIK infuzije u trenutku reperfuzije isto toliko značajna za smanjenje veličine infarkta kao i ako je primenjena u čitavom periodu ishemije i reperfuzije⁴⁰. S obzirom da GIK infuzija deluje na reperfuziju povredu, da do uspostavljanja reperfuzije miocitima pruža značajnu metaboličku podršku, što ranija primena GIK terapije zajedno sa reperfuzionom terapijom će dovesti do efektivnijeg spasavanja miokarda u AIM.

U GIPS I³⁰ studiji vreme od početka bola do randomizacije i samim tim primene GIK terapije iznosilo je 2.5 h dok je u CREATE-ECLA¹⁸ to vreme iznosilo 4.7h. Kraće vreme od početka bola do primene terapije može imati krucijalnu ulogu u zaštiti od ishemije miokarda, u prevenciji od reperfuzionih povreda i rezultirati boljim kliničkim oporavkom^{31,41}. Što ranija primena GIKa, značajno pre primene reperfuzione terapije, važna je, pa se čak postavilo pitanje da li bi primena ove terapije pre prijema u bolnicu, još u kolima hitne pomoći, imala

snažniji zaštitni efekat. U CREATE-ECLA studiji¹⁹ GIK infuzija se davala kasno (4.7-5.7h od početka bola), a čak kod 68% bolesnika se davala posle započinjanja reperfuzione terapije što prema nalazima eksperimentalnih studija poništava zaštitni efekat GIKa. Prava korist GIK infuzije se vidi u mogućnosti zaštite miokarda do započinjanja reperfuzione terapije. U najnovijoj IMMEDIATE studiji, gde je medijana do započinjanja GIK infuzije bila 90 minuta kod bolesnika sa AKS, i gde se davala već u kolima hitne pomoći, pokazano je da se na taj način značajno smanjuju udruženi neželjeni događaji srčani zastoj i intrahospitalni mortalitet (4.4% vs. 7.1%)²⁰. Sličan efekat na udružene događaje pokazan je i u grupi sa STEMI 6.1% vs. 14.4%²⁰. Ovaj efekat terapije se održavao i posle godinu dana, a kod bolesnika sa STEMI udruženi neželjeni događaji – srčani zastoj, mortalitet ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, takođe su bili značajno smanjeni⁴².

Ehokardiografska analiza

U nekim eksperimentalnim i kliničkim studijama je pokazano da GIK popravlja sistolnu funkciju leve komore, kao i da GIK infuzija može popraviti regionalnu perfuziju i funkciju. To je posebno važno da se dešava u segmentima pogođenih nekrozom⁴³⁻⁴⁵. Posle reperfuzije GIK terapijom tretiran miokard u eksperimentalnim studijama, imao je bolji oporavak sistolne i dijasolne funkcije³¹. Ovaj zaštitni efekat GIK infuzije pokazan je i u kliničkim studijama kod bolesnika sa AIM gde je GIK infuzija uticala na povećanje globalne kontraktilne funkcije miokarda (EF), kao i na poboljšanje regionalnog motiliteta zida miokarda. Ovaj efekat GIK infuzije na miokardnu funkciju najviše se registrovao u segmentima koji se nalaze u okolini nekrotične regije⁴⁶. U našoj studiji u dugoročnom praćenju, posle 10 godina, nije bilo razlike ni u sistolnoj, ni u dijasolnoj funkciji između dve grupe. U odnosu na prvi ehokardiografski pregled, posle 10 godina, globalna i regionalna sistolna funkcija nisu značajno promenjene. Ograničenje studije je svakako mali broj bolesnika.

Zaključak

Primena terapije GIK u visokoj dozi zajedno sa trombolitičkom terapijom u prvim satima STEMI, u odnosu na primenu samo trombolitičke terapije, smanjuje relativni rizik 5.25 puta za pojavu glavnih kardiovaskularnih događaja (MACEa) definisanih kao: kardijalni mortalitet, reinfarkt, maligne ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija i/ili tahikardija), i/ili teška srčana insuficijencija (Killip 3 i 4) (10.3% vs. 32.5%, p=0.000), u periodu od prvih mesec dana. Uticaj GIK terapije pokazan je i posle godinu dana od akutnog infarkta miokarda, i relativni rizik za ove događaje, smanjen je za 5.67 puta. Ovaj efekat nije pokazan u dugoročnom praćenju u periodu od 10 godina posle akutnog infarkta miokarda. Značajni pojedinačni prediktori za pojavu ukupnog smrtnog ishoda za 10 godina, u grupi bolesnika lečenih GIK terapijom bili su ženski pol, TIMI rizik skor ≥6, kao i izostanak primene beta-blokatora u ranoj fazi AIM.

Literatura

- Vasiljević Z. Acute coronary syndrome. In *Cardiology*. Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. Ed. 423-464. Zavod za udžbenike, Belgrade, 2011.
- Ganz P, Ganz W. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Braunwald's Heart Disease. 6th ed. Braunwald E., Zipes P.D., Libby P. Ed. 1087-113. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Elliot A, Braunwald E. ST Elevation Myocardial Infarction. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP and Braunwald E. Ed. 1207-1232. W.B. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
- Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol* 1975;36(7):938-53.
- Opie LH. Sympathetic stimulation of ischemic myocardium: role of plasma free fatty acids and potassium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 Suppl 1:S 31-8.
- Martinez EE, Telles S, Martinez TLR, et al. The effects of glucose on myocardial substrate utilization in acute myocardial infarction or angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60(13):947-51.
- Vetter NJ, Strange RC, Adams W, et al. Initial metabolic and hormonal response to acute myocardial infarction. *Lancet* 1974;ii:284-8.
- Whitlow PL, Rogers WJ, Smith LR, et al. Enhancement of left ventricular function by glucose-insulin-potassium infusion on acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:811-20.
- Sambandam N, Lopaschuk GP, Brownesey RW, et al. Energy metabolism in the hypertrophied heart. *Heart Failure Rev* 2002;7:161-73.
- Sodi Pallares D, Bisten A, Medrano GA, et al. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. *Dis Chest* 1963;43:424-32.
- Rose AG, Opie LH, Bricknell OL. Early experimental myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100(10):516-21.
- Maroko PR, Libby P, Sobel BE, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1972;45:1160-75.
- Opie LH. Effect of glucose-insulin-potassium infusions on arteriovenous differences of glucose and of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976;38(3):310-21.
- Heng MK., Norris RM, Peter T, et al. The effects of glucose-insulin-potassium on experimental myocardial infarction in the dog. *Cardiovasc Res* 1978;12:429-35.
- Lazar HL, Zang X, Rivers S, et al. Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2):411-6.
- Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-6.
- Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98(21):2227-34.
- Timmer JR, Svilaas T, Ottervanager JP, 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; 47:1730-1731.
- The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. 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;293:437-446.
- Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* 2012;307(18):1925-33.
- Mellbin LG, Malmeberg K, Ryde L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *European Heart Journal* 2013;34:374-379.
- Steg G, James SK, Atar D, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
- Krljanac G, Vasiljevic Z, Radovanovic M, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on ST-elevation myocardial infarction in patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2005;96:1053-1058
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patient With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999;100:1016-30.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation* 2000;102:2031-7.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
- Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu VJ. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk index for predicting early mortality in a population-based cohort of STEMI and non-STEMI patients. *Can J Cardiol* 2007;23:51-6.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography - Committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo* 1989;2:358-67.
- Van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, et al. Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction the glucose-insulin-potassium study, a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):784-791.
- Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, et al. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991; 68: 466-81.
- Opie LH. Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischemic myocardium? *Lancet* 1999;353:768-9.
- Apstein CS, Opie LH. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with the positive value. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):185-9.
- Teagtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, et al. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 1997;80 Suppl:3A-10A.
- Apstein CS. The benefits of glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction (and some concerns). *J Am Coll Cardiol* 2003;42 (5):792-94.
- Bergstra A, Svilaas T, Van den Heuvel AF, Van der Horst IC, Zijlstra F. Glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction: a hemodynamic study. *Am Heart J* 2006; 151:345-51.
- Bagger PJ. What about beta-blockers in the new glucose-insulin-potassium (GIK) era? *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2000;14:347-48.
- Rackley CE, Russell RO, Rogers WJ, et al. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;102:1038-49.
- Chardhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Antiinflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849-854
- Ceremuzynski L, Budaj A, Czepl A, et al. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: Results of randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):191-200.
- Jonassen KA, Aasum E, Riemersma RA, et al. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2000;14: 615-23.
- Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting: A Consensus Statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1225-30.

42. Selker HP, Udelson JE, Massaro JM, et al. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am J Cardiol* 2014;113(10):1599-605.
43. Diaz-Araya G, Nettle D, Castro et al. Oxidative stress after reperfusion with primary coronary angioplasty: lack of effect of glucose-insulin-potassium infusion. *Crit Care Med* 2002;30:417-20.
44. Olgin EJ, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. U: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Philadelphia: WB Sanders, 2001: 815-89.
45. Hillis JD, Lange AR, Winniford DM, Page LR. Left ventricular dysfunction resulting from myocardial infarction. U: Hillis JD, Lange AR, Winniford DM, Page LR, eds. *Manual of Clinical Problems in Cardiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 132-7.
46. Marano L, Bestetti A, Lomuscio A, et al. Effect of infusion of glucose-insulin-potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2000;55(1):9-15.

Abstract

Glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction – ten years follow-up

Gordana Krljanac, Milika Ašanin, Igor Mrdović, Lidija Savić, Dragan Matić, Goran Stanković, Mina Radovanović, Zorana Vasiljević
Cardiology clinic, Clinical center of Serbia; Medical school, University of Belgrade

High-dose glucose-insulin-potassium (GIK) therapy in acute myocardial infarction (AMI) as a complementary with thrombolytic therapy, in a randomized clinical trial, shows the effect on major cardiovascular events (MACE) defined as cardiac mortality, reinfarction, malignant ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation and /or ventricular tachycardia), and/or severe heart failure (Killip 3 and 4) and a reduced the relative risk 5.25 times of their occurrence (10.3% vs. 32.5%, $p = 0.000$) for the first month. The effect of GIK therapy was shown after one year of AMI, also and the relative risk for these events was reduced by 5.67 times. Long-term effects of GIK therapy on the incidence of heart failure and survival have not been analyzed. On the basis of the mechanisms that have so far been described, it can be expected that GIK therapy affects the long-term prognosis of patients with acute coronary syndrome, especially with STEMI myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. Of great importance would be to determine the predictors of long-term survival in patients treated with this therapy, as well as major of cardiovascular adverse events. This prospective, randomized, clinical study included 120 patients with AMI and an indication for reperfusion therapy. Patients were randomized into treatment groups (TG) and were treated with solution according to the following protocol GIK: 25% glucose, 50 IU insulin per L, 80mmol KCl per L in infusion of 1 ml / kg / h, during the first 24 h AIM simultaneously with thrombolytic treatment and control group (CG) were treated only with thrombolytic therapy.

The effect of GIK therapy on prognosis in the long-term follow-up of ten years after the AMI was not shown. The relative risk for major cardiovascular events (MACE): reinfarction, mortality, malignant rhythm disorders, was significantly lower in the group treated with GIK therapy (RR = 0.481, 95% CI 0206-1126, $p = 0.078$). Significant individual predictors of all-cause mortality in patients treated with this therapy were female gender, TIMI risk score ≥ 6 , and the absence of beta blockers in the early phase of AMI.

Key words: acute myocardial infarction, glucose-insulin-potassium therapy