

***The beneficial effect of insulin, and
dipyridamol on regional left
ventricular function early after
acute myocardial infarction***

Thesis

Submitted for partial fulfillment
Of master degree in cardiology

By

Mokhles Sobhy Ibrahim

M.B.B.Ch.

Supervised by

Prof.Dr: Said Abd elhafez khaled

Professor of cardiology-ain shams university

Dr: Hayam Mohamad El damanhoury

Assistant prof.of cardiology-ain shams university

Dr: Hany Mohamed awadalla

Lecture of cardiology-ain shams university

**Faculty of medicine
Ain shams university**

2006

Introduction:

Coronary artery diseases is the largest single cause of death in the UK.these are approximately 60 deaths per 100,000(giving a standardized monthly rate of about 200 per 100,000)

With the immense progress in the field of myocardial revascularization over the last two decades, the differentiation of viable from non viable myocardium has been recognized as an issue of increasing clinical relevance,particulary in patients who are being considered for interventional therapy[Dilsizan and Bonow,1993]

Myocardial viability represents an improvement in contractile function that is potentially reversible if blood flow is adequately restored [Hoffmann, 1996].

As presumably, improving blood supply to dysfunctional but viable region results in subsequent improvement in regional and global left ventricular function, heart failure symptoms ,functional capacity and long term survival, so an important consideration in revascularizing hypokinetic or akinetic myocardial areas is whether they represent viable myocardium with critically endangered local supply-demand balance [ischemia,hibernation,stunning] or whether these areas represent irreversibly damaged, necrotic scar tissue.[Beller,1996].

This scenario was supported by the results of several studies in literature where only patients with sever left ventricular dysfunction, that harbored dysfunctional but viable myocardium gained most benefit from coronary revascularization [Jimenez Borreguero et al,2003]

While the existence of altered myocardial states in the form of myocardial stunning and hypernatation is receiving increasing recognition among clinical cardiologists, ways to identify viable myocardium in the clinical setting has become one of the most active areas of research in the field of ischemic heart disease [Kaul, 1995].

Various approaches have been proposed to predict the reversibility of left ventricular dysfunction after coronary revascularization. These methods rely on assessing basic cellular mechanisms that are known to play a central role in the recovery of the systolic function after coronary revascularization.

These include sufficient resting myocardium perfusion; maintained cell membrane integrity preserved metabolic machinery and recruitable inotropic reserve. These phenomena are identified by using either nuclear perfusion imaging modalities or by means of pharmacological echocardiographic stress testing [vanoverscheld et al., 1996]

Pharmacologic stress echocardiography has gained wide acceptance because of its safety, feasibility, diagnostic accuracy and prognostic power as regards the identification of viable myocardium [Marwick, 2003].

Low dose dobutamine echocardiography has an attractive and increasingly used method of identifying viable myocardium through its ability to elicit a B-adrenoreceptor mediated increase in myocardial thickening. Dobutamine responsive wall motion was found to be specific for predicting reversible dysfunction but still its sensitivity is less than ideal[Grayburn,2003]

High dose glucose-insulin (GIK) has beneficial effect on reducing mortality from acute myocardial infarction in reperfused patient [Fath-ordoubadi F, BEATT k. &Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al 1997]

Adenosine, whose concentration is increased by dipyridamol (DIP) administration, is also protective in ischemia and reperfusion injury [Sekili S, Jeroudy MO, Tang XL, et al 1995]

In stunned and hibernation human myocardium, low dose DIP infusion acutely increases left ventricular function, as described during stress echocardiography [Varga A, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, et al 1996]

DIP and GIK have beneficial and synergic protective effect on microcirculations damage, as shown experimentally on the ischemia-reperfusion model of the hamster cheek pouch [Picano E, Ostojic M, Varga A. et al 1996].

In human, reperfused acute myocardial infarction is the clinical paradigm of stunned myocardium [Kloner RA, Jennings RB 2001]

In which the beneficial effect of GIK at admission have been already shown. [Fath-ordoubadi F, Beatt K. & Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al 1997]

Our study hypotheses were as follow:

- (1) GIK administration acutely improve function through a metabolic support to the stunned myocardium**
- (2) The beneficial effect of GIK on stunned myocardium can be potentiated by DIP co administration.**

Aim of the work:

This work aims to assess the acute effect of DIP alone, GIK alone, and GIK+DIP on left ventricular function in patients evaluated early after an acute myocardial infarction.

Patient and method

Thirty patients with uncomplicated acute anterior myocardial infarction all of them will meet the following inclusion criteria:

- (1) Diagnosis by standard chest pain, ECG, enzyme criteria of acute transmural myocardial infarction.
- (2) Treatment with thrombolytic therapy infusion ,<6 h from symptom onset
- (3) Clinically uncomplicated and hemodynamically stable at entry (2-3 days after hospital admission)
- (4) Technically good quality of baseline echocardiographic study

The patients will be divided into 3 groups:

(A) Ten patients will receive low dose DIP alone (0.28 mg/kg in 4 min)

(B) Ten patients will receive GIK alone (4-h infusion of glucose 30%, 25 insulin units, and 40 mEq of KCL, at rate of 1.5 ml/kg/h)

(C) Ten patients will receive GIK+DIP.

Stress echocardiography [2D echo, with wall motion score index (WMSI) will be evaluated in a 16 segment model of the left ventricle, with each segment score from 1=normal to 4=dyskinetic] to all patients.

NB. All the above mentioned echocardiographic studies will be performed using the available ultrasound imaging system [Hewlett Packard] equipped with 2.5 and 3.5 MHz transducer and recorded on half-inch VHS tapes.

All the obtained data will be tabulated and statically analysed

دراسة لبيان التأثير الايجابي للأنسولين و عقار
الديبيريدامول على البطين الأيسر مباشرة بعد حدوث جلطة
بالشريان التاجي للقلب

رسالة مقدمة من
الطبيب/ مخلص صبحى ابراهيم
بكالوريوس الطب والجراحة

توطئة للحصول على درجة الماجستير فى امراض القلب والاعوية الدموية

تحت اشراف

الأستاذ الدكتور/ سعيد عبد الحفيظ خالد

أستاذ القلب والأوعية الدموية
كلية الطب-جامعة عين شمس

الدكتورة/ هيام محمد المنهورى

أستاذ م القلب والأوعية الدموية
كلية الطب-جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠٠٦

المقدمة

- ان امراض الشرايين التاجية من اكثر اسباب الوفاة بالمملكة المتحدة حيث يقدر عدد الوفيات بسببها منفردة حوالى ٦٠ حالة وفاة لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة
- ومع التقدم الكبير فى مجال محاولة اعادة الدم الى الاجزاء المصابة بقصور الشريان التاجى لعضلة القلب خلال العقود الماضيين اعتبرت وجود خلايا حية فى هذه الاجزاء المصابة من عضلة القلب بالضعف فى الانقباض من عدمة من اهم المجالات عن طريق اعادة تدفق الدم اليها بصورة طبيعية
- وكلما استطعنا زيادة كمية الدم المتدفقة الى الخلايا الحية المصابة بالكمية المناسبة كلما كانت قادرة على استعادة وظيفتها
- والنتائج الجيدة تنتج من تدفق الدم الى الاجزاء المصابة بخلل فى وظيفتها-ولكن تحتوى على خلايا حية -الى تحسن ملموس فى الوظيفة الجزئية والكلية للبطين الايسر للقلب
- وهذا السيناريو يمكن تاكيدة عن طريق نتائج الدراسات المختلفة التى اجريت على المرضى المصابين بضعف شديد فى وظيفة البطين الايسر وقد ابرزت نتائج هذه الدراسات ان المرضى المصابون بخلل انقباضى فى عضلة القلب -التي تحتوى على خلايا حية- هم المستفيدون من اعادة تدفق الدم الى تلك العضل. نظرا لوجود حالات متغيرة للعضلة القلبية فى صورة قصور حاد او مزمن عند تدفق الدم الى العضلة
- وفى مجالات الكشف عن قابلية اصلاح الضعف فى الوظيفة الانقباضية لعضلة القلب بعد اعادة تدفق الدم فى الشرايين بصورة طبيعية.
- اقترحت عدة طرق تعتمد على تقييم الاسس الميكانيكية للخلايا والتي تلعب دورا رئيسيا فى اعادة الوظيفة الانقباضية للعضلة بعد اعادة تدفق الدم الى الشرايين بصورة طبيعية.
- وهذه الظواهر يمكن تقييمها -اما عن طريق النظائر المشعة او عن طريق اختبارات الموجات الصوتية باستخدام المجهود الدوائى.

- وتلك الطريقة الاخيرة تلقى قبولا واسعا فى الاوساط العلمية نظرا لآمان وعملية استخدامها،بالإضافة الى دقتها فى التشخيص وقدرتها على التكهن بوجود اجزاء حية فى عضلة القلب المصابة.
- وعلى الرغم من ذلك ،فأن هذين الاختبارين بهما قصور اساسى يرجع الى ان درجة الحساسية فيهما اقل من المثالى-ولذلك فالتحدى لازال قائما للكشف عن وسائل دقيقة وحساسة يعول عليها فى التفرقة بين وجود خلل وظيفى بعضلة القلب قابل للإصلاح من عدمه.
- وان استجابة حركة جدار عضلة القلب لعقار الديبوتامين فى كل جرعاته يعد من الاختبارات الفعالة فى الكشف عن خلل وظيفى قابل للإصلاح بعضلة القلب.ولكن هذا الاختبار تزداد حساسيته فقط عند استخدام جرعة صغيرة من هذا العقار.
- ان استخدام جرعات عالية من الجلوكوز والانسولين لها تاثير فعال على خفض معدل الوفيات بأمراض جلطات القلب بعد اعادة تدفق الدم بالشرابين التاجية لهؤلاء المرضى وان زيادة تركيز الاديوسين عن طرق عقار الديبيريدامول يساهم ايضا فى حماية عضلة القلب فى حالات قصور الشرايين التاجية .
- ان استخدام جرعات منخفضة من الدايبيريدامول فى حالات قصور الشرايين التاجية تؤدي الى تحسن وظيفة البطين الايسر .
- ووجد ان استخدام كل من عقار الديبيريدامول مع الجلوكوز والانسولين يؤدي الى نتائج مضاعفة عن استخدام كل عقار على حدة.

الهدف من الدراسة

تجرى هذه الدراسة لبيان التأثير الايجابي للانسولين-الجلوكوز وعقار الديبيريدمول كل على حدة وتأثيرهما معا على البطن الايسر مباشرة بعد حدوث جلطة بالشريان التاجي للقلب.

برتوكول الدراسة

سوف تجرى هذه الدراسة على ثلاثين من المرضى الذين سوف يترددون على قسم القلب بمستشفى الاقصر الدولى والذين يعانون من جلطة بالشريان التاجى للقلب

وكل واحد من هؤلاء المرضى يطابق المواصفات التالية:

(١) يتم تشخيصه بواسطة الم بالصدر ورسم القلب وانزيماات القلب

(٢) يتم علاجه عن طريق الحقن المزيبية للجلطة

(٣) عدم حدوث اى اعراض جانبية وثبات فى الضغط والنبض لمدة من ٢ _ ٣ ايام بعد دخول المريض الى المستشفى

وسوف يتم تقسيم هؤلاء المرضى الى ثلاثة مجموعات:

(A) عشرة مرضى سوف يتم علاجهم بعقار الديبيريدامول فقط

(B) عشرة مرضى يتم علاجهم بالجلكوز والانسولين وكلوريد البوتاسيوم فقط

(C) عشرة مرضى يتم علاجهم بعقار الديبيريدامول والجلكوز والانسولين معا

اشعة تليفزيونية على القلب بالمجهود (ثنائية الابعاد مع قياس حركة جدار القلب وسوف تقيم على ١٦ مقطع للبطين الايسر لكل مقطع مقيار من ١ للطبيعى الى ٤ لعدم الحركة) وذلك لجميع المرضى لتقييم المنفعة الناتجة من استخدام كل عقار على حدة والنتيجة من استخدام العقارين معا.

كل هذه الدراسات بالاشعة التليفزيونية على القلب سوف تجرى بجهاز الموجات فوق الصوتية المتاح (Hewlett Packard)

وسوف تجمع كل هذه البيانات التى سنحصل عليها من الدراسة وتوضع بجداول وسوف يتم عمل احصاء تحليلى لها.

Introduction

Coronary artery disease is the largest single cause of death in the UK. These are approximately 60 deaths per 100,000 (giving a standardized monthly rate of about 200 per 100,000).

With the immense progress in the field of myocardial revascularization over the last two decades, the differentiation of viable from non viable myocardium has been recognized as an issue of increasing clinical relevance, particularly in patients who are being considered for interventional therapy (*Dilsizan and Bonow, 1993*).

Myocardial viability represents an improvement in contractile function that is potentially reversible if blood flow is adequately restored (*Hoffmann, 1996*).

As presumably, improving blood supply to dysfunctional but viable region results in subsequent improvement in regional and global left ventricular function, heart failure symptoms, functional capacity and long term survival, so an important consideration in revascularizing hypokinetic or akinetic myocardial areas is whether they represent viable myocardium with critically endangered local supply-demand balance [ischemia, hibernation, stunning] or whether these areas represent irreversibly damaged, necrotic scar tissue (*Beller, 1996*).

This scenario was supported by the results of several studies in literature where only patients with severe left ventricular dysfunction, that harbored dysfunctional but viable myocardium

gained most benefit from coronary revascularization (*Jimenez Borreguero et al., 2003*).

While the existence of altered myocardial states in the form of myocardial stunning and hibernation is receiving increasing recognition among clinical cardiologists, ways to identify viable myocardium in the clinical setting has become one of the most active areas of research in the field of ischemic heart disease (*Kaul, 1995*).

Various approaches have been proposed to predict the reversibility of left ventricular dysfunction after coronary revascularization. These methods rely on assessing basic cellular mechanisms that are known to play a central role in the recovery of the systolic function after coronary revascularization.

These include sufficient resting myocardium perfusion; maintained cell membrane integrity preserved metabolic machinery and recruitable inotropic reserve. These phenomena are identified by using either nuclear perfusion imaging modalities or by means of pharmacological echocardiographic stress testing (*Vanoverscheld et al., 1996*).

Pharmacologic stress echocardiography has gained wide acceptance because of its safety, feasibility, diagnostic accuracy and prognostic power as regards the identification of viable myocardium (*Marwick, 2003*).

Low dose dobutamine echocardiography is an attractive and increasingly used method of identifying viable myocardium

through its ability to elicit a B-adrenoreceptor mediated increase in myocardial thickening. Dobutamine responsive wall motion was found to be specific for predicting reversible dysfunction but still its sensitivity is less than ideal (*Grayburn, 2003*).

High dose glucose-insulin (GIK) has beneficial effect on reducing mortality from acute myocardial infarction in reperfused patient (*Fath-ordoubadi et al., 1997*).

Adenosine, whose concentration is increased by dipyridamole (DIP) administration, is also protective in ischemia and reperfusion injury (*Sekili et al., 1995*).

In stunned and hibernation human myocardium, low dose DIP infusion acutely increases left ventricular function, as described during stress echocardiography (*Varga et al., 1996*).

DIP and GIK have beneficial and synergic protective effect on microcirculations damage, as shown experimentally on the ischemia-reperfusion model of the hamster cheek pouch (*Picano et al., 1996*).

In human, reperfused acute myocardial infarction is the clinical paradigm of stunned myocardium (*Kloner and Jennings, 2001*).

Our study hypotheses were as follow:

- (1) GIK administration acutely improves function through a metabolic support to the stunned myocardium
- (2) The beneficial effect of GIK on stunned myocardium can be potentiated by DIP co administration.