

VLIV AKTUÁLNÍ HODNOTY GLYKÉMIE NA ÚSTUP ELEVACÍ ST U PACIENTŮ S AKUTNÍM INFARKTEM MYOKARDU LÉČENÝCH DIREKTNÍ KORONÁRNÍ ANGIOPLASTIKOU

Alena Křížová¹, Ondřej Šmíd¹, Ivo Varvařovský², Petr Vojtíšek¹

¹Kardiologické odd., Interní klinika, Krajská nemocnice Pardubice

²Kardio-Troll, s. r. o., Krajská nemocnice, Pardubice

Účel studie: Hodnocení vztahu mezi vstupní hodnotou glykémie u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST (STEMI) a ústupem elevací ST úseků na ekg po provedení direktní koronární angioplastiky (direktní PCI, dPCI).

Soubor nemocných: 120 po sobě následujících pacientů přijatých pro akutní STEMI k léčbě direktní koronární angioplastikou.

Použité metody: 1. porovnání ústupu elevací ST úseků u skupiny nemocných s hyperglykemií (vstupní glykémie >7,8 mmol/l) a normoglykemií.

2. porovnání vstupní hodnoty glykémie u nemocných s ústupem ST elevací (STE) ≥ 50 % proti skupině s ústupem ST elevací menším 50 % výchozích hodnot.

Výsledky: Pokles ST úseků u nemocných s hyperglykemií je srovnatelný s nemocnými s normoglykemií v 1. hodině (1,80 mm vs. 2,04 mm, p=NS) i ve 3. hodině (2,42 mm vs. 2,87 mm, p=NS). Nemocní s ústupem STE ≥ 50 % během 1. hodiny mají vstupní hodnotu glykémie srovnatelnou se s nemocnými s ústupem STE < 50 % (8,96 mmol/l vs. 9,50 mmol/l, p=NS). U nemocných s ústupem STE ≥ 50 % ve 3. hodině po dPCI je však vstupní hodnota glykémie statisticky významně nižší než u nemocných s ústupem elevací ST < 50 % (8,81 mmol/l vs. 10,89 mmol/l, p=0,033).

Závěr: Vstupní hodnota glykémie u pacientů se STEMI by mohla být nezávislým předpovědním faktorem příznivé odpovědi na reperfuční léčbu, hodnocenou poklesem STE na EKG.

Klíčová slova: hyperglykémie, akutní infarkt myokardu, elevace ST, perfúze myokardem.

THE EFFECT OF CURRENT GLYCAEMIA ON THE DECREASE IN ST ELEVATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TREATED WITH DIRECT CORONARY ANGIOPLASTY

Aim of the study: to study the relationship between the entry glycaemia values and the ST segment resolution on ECG among patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) after primary coronary intervention (dPCI).

Subjects: 120 consecutive patients admitted to hospital for STEMI.

Methods: 1. comparison of ST segment elevation (STE) resolution after dPCI in the group of patients with hyperglycaemia (entry glycaemia >7,8 mmol/l) and normoglycaemia.

2. comparison of the values of entry glycaemia in the group of patients with ST segment resolution >50 % and <50 %.

Results: The resolution of ST segment elevation in the first and the third hour after dPCI in the group of patients with hyperglycaemia is comparable with the group of patients with normoglycaemia (1 h. – 1,80 mm vs. 2,04 mm, p=NS and 3 h. – 2,42 mm vs. 2,87 mm, p=NS). The entry glycaemia in the group of patients with STE resolution ≥ 50 % in the first hour is comparable with the entry glycaemia in the group of patients with STE resolution < 50 % (8,96 mmol/l vs. 9,50 mmol/l, p=NS). However, there is a significant difference in the entry glycaemia between group of patients with STE resolution > and < 50 % in the third hour after dPCI (8,81 mmol/l vs. 10,89 mmol/l, p=0,033).

Conclusion: The entry value of glycaemia among patients with STEMI might be an independent predictive factor of response to reperfusion therapy.

Key words: hyperglycaemia, acute myocardial infarction, ST segment elevation, myocardial perfusion.

Interv Akut Kardiol 2007;6:16–19

Úvod

Kombinace koronární choroby a poruchy metabolismu glycidů je častá a je spojena s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, vyžaduje proto zvýšené úsilí v prevenci, léčbě a v neposlední řadě i cílené diagnostice^(1,2). Zvýšená hodnota glykémie u pacientů s akutním koronárním syndromem je proto důležitým varovným signálem, kterému je právem věnována značná pozornost. Hyperglykémie

je přítomna u 2/3 pacientů hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom a hodnoty glykémie v akutní fázi infarktu myokardu dobře korelují s krátkodobou nemocniční mortalitou^(3,4,5). Zvýšené hodnoty vstupní glykémie sice nacházíme i u metabolicky zdravých nemocných s akutním koronárním syndromem, častěji však signalizují přítomnost latentní či dosud nediodagnostikované poruchy glycidového metabolismu⁽⁶⁾. Hyperglykémie se zdá být důležitým nezávislým předpo-

MUDr. Alena Křížová

Kardiologické odd., Interní klinika, Krajská nemocnice Pardubice
e-mail: alenakrizova@atlas.cz

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2006
Článek přijat po přepracování: 7. 1. 2007
Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2007

vědním faktorem sníženého průtoku myokardem a současně nezávislým rizikovým faktorem zvýšené krátkodobé mortality^(7,8,9). Na změny průtoku myokardem lze usuzovat i ze změn ST úseku na ekg⁽¹⁰⁾. Neúplná či opožděná rezoluce ST po infarktu myokardu je známkou nedokonalé reperfuze, zatímco rychlá normalizace ST je známkou účinné perfúze myokardu^(11,12,13,14). V našem sledování jsme si proto položili otázku, zdali má hyperglykémie vztah k ústupu elevací ST úseků u pacientů léčených direktívní koronární angioplastikou (direktní PCI, dPCI) pro akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI).

Metodika

Sledováno bylo 120 po sobě následujících pacientů léčených direktívní PCI pro akutní STEMI na kardiologickém oddělení Krajské nemocnice v Pardubicích během roku 2005. Zařazení byli nemocní s technicky úspěšnou koronární angioplastikou, za kterou jsme považovali výsledný stav s reziduální stenózou infarktové tepny do 20% referenčního průměru cévy a koronárním průtokem dle TIMI klasifikace ≥ 2 . Ze 121 nemocných v uvedeném časovém období nebyl u 1 pacienta výkon technicky úspěšný a přetrvával uzávěr koronární tepny. Ze zbývajících 120 nemocných hodnotil operátor koronární průtok po výkonu stupněm TIMI2 u 4 pacientů (3,3%), zbývajících 116 nemocných mělo výsledný koronární průtok TIMI3 (96,7%). Vstupní koronární průtok byl TIMI 0 u 86 nemocných (71,7%), TIMI1 u 11 (9,2%), TIMI2 u 9 (7,5%) a TIMI3 u 14 (11,7%). Podáním inhibitoru glykoproteinů IIb/IIIa eptifibatidu (Integrilin, GSK, Velká Británie) v režimu „high-dose“ (2x 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s následnou infuzí 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nitrožilně) bylo léčeno 31 pacientů (25,8%). U nemocných byla před provedením dPCI stanovena vstupní hodnota glykémie ze žilní krve a výsledek byl udáván v mmol/l. Hodnocení ekg křivky bylo provedeno z konvenčního 12svodového ekg s voltáží 10 mm. Hodnotili jsme elevaci ST úseku ve svodu s maximální hodnotou elevace v milimetrech. Metoda hodnocení jednoho svodu s diskriminační úrovní poklesu ST $\geq 50\%$ je podle literárních údajů jednoduchým a spolehlivým parametrem pro rozlišení úspěšné a neúspěšné reperfuze myokardu a je spojena s významně rozdílným osudem nemocných^(10,19). Hodnocení ekg bylo provedeno před provedením dPCI a za 1 a 3 hodiny po skončení dPCI.

Do skupiny nemocných se zvýšenou vstupní hodnotou glykémie byli zařazeni pacienti s glykemií $\geq 7,8$ mmol/l, ostatní nemocní byli zařazeni do skupiny normoglykemických nemocných. Jako hraniční hodnotu normo a hyperglykémie byla stanovena hodnota 7,8 mmol/l, vycházeno z referenčních hodnot glykemií pro toleranční test. Za normalizaci ekg křivky po direktívní PCI jsme považovali pokles ST úseků na ekg $\geq 50\%$ výchozí hodnoty ST elevací (STE). Pokles STE $< 50\%$ výchozí hodnoty jsme považovali za perzistující STE.

Statistická analýza

Ve sledovaném souboru byl stanoven průměrný věk, poměrné zastoupení pohlaví, průměrná hodnota vstupní glykémie v mmol/l, průměrný úvodní vzestup ST v mm, průměrný pokles ST v mm po PCI v 1. hodině a ve 3. hodině, průměrná hodnota vstupního krevního tlaku, průměrná hodnota plazmatického cholesterolu v mmol/l, poměrné zastoupení diabetiků.

Vztah hodnoty glykémie k ústupu ST byl hodnocen podle dvouvýběrového T-testu s nerovností rozptylů.

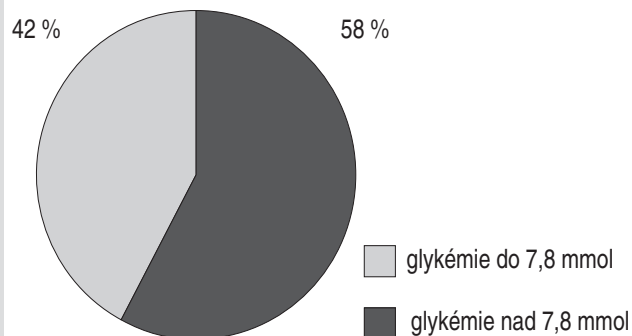
Výsledky

Do našeho souboru bylo zařazeno 120 pacientů s akutním STEMI po provedené úspěšné direktívní PCI. Průměrný věk nemocných byl 65 let, z celkového počtu 120 nemocných bylo 84 mužů (tj. 70%) a 36 žen (tj. 30%). Průměrná hodnota vstupní hladiny glykémie bez ohledu na přítomnou diagnózu diabetu byla 9,15 mmol/l. Průměrný vzestup STE ve svodě s maximální hodnotou elevace před provedením dPCI byl 3,43 mm. Po 1. hodině po provedení dPCI došlo

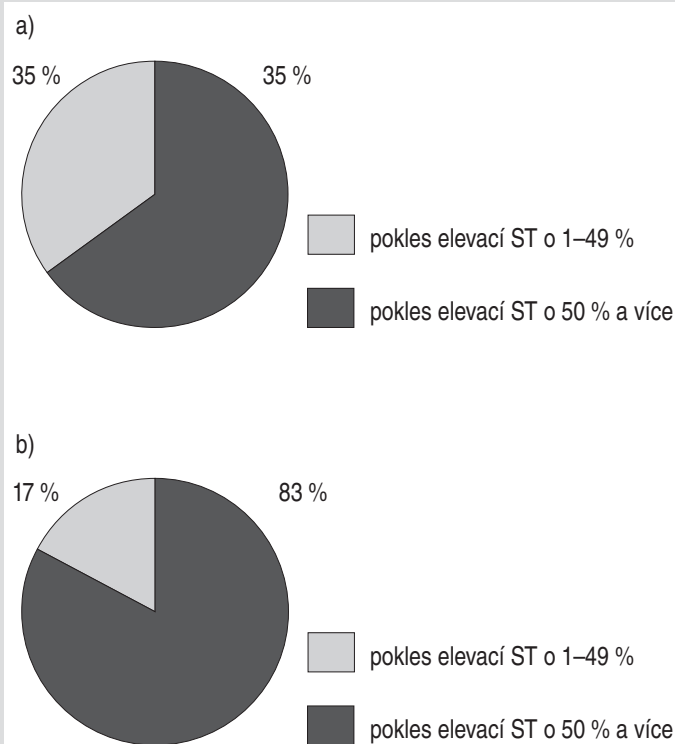
Tabulka 1. Charakteristika souboru

Celkový počet	120 pacientů
Věk	65 let (max 88 let, min 34 let)
Muži / ženy	84 / 36
Systolický TK / diastolický TK	139/80 mmHg (max 205/120 mmHg, min 60/40 mmHg)
Cholesterol	5,2 mmol/l (max 9,0 mmol/l, min 2,6 mmol/l)
Počet diabetiků	26 pacientů

Graf 1. Rozdělení pacientů dle glykémie



Graf 2. Rozdělení pacientů dle velikosti ústupu ST úseku



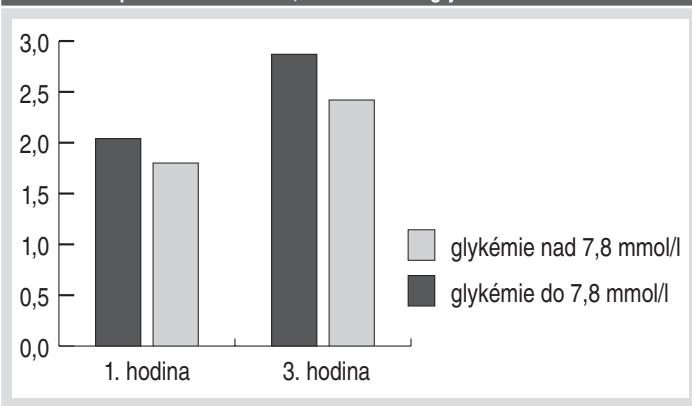
k průměrnému poklesu STE o 1,89 mm, ve 3. hodině pak o 2,61 mm. Průměrná hodnota krevního tlaku byla 139/80 mmHg, průměrná hodnota celkového cholesterolu 5,2 mmol/l. Z celkového počtu 120 pacientů bylo 26 diabetiků s již známou diagnózou diabetu mellitu (21,6%). U těchto nemocných byla průměrná hodnota vstupní glykémie byla 12,3 mmol/l (tabulka 1).

Po rozdělení pacientů dle hodnoty glykémie jsme porovnávali následující dvě skupiny (graf 1):

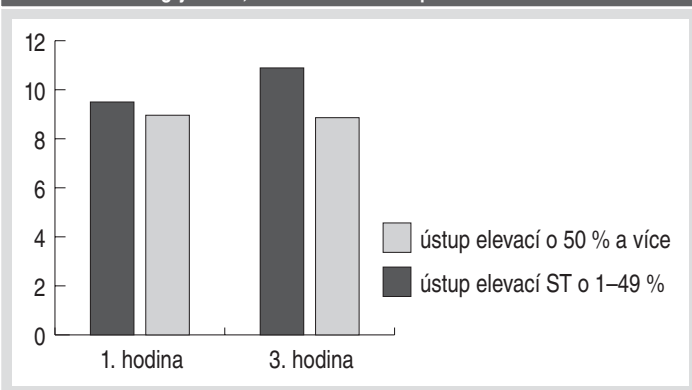
- pacienti s hyperglykemií (glykémie $\geq 7,8$ mmol/l), 70 pacientů (58%)
- pacienti s normoglykemií (glykémie $< 7,8$ mmol/l), 50 pacientů (42%).

U nemocných s hyperglykemií došlo k průměrnému poklesu ST elevací v 1. hodině po PCI o 1,80 mm, ve 3. hodině po PCI o 2,42 mm. U nemocných s normoglykemií došlo k průměrnému poklesu ST elevací v 1. hodině po PCI o 2,04 mm,

Graf 3. Ústup elevací ST úseků, rozdělení dle glykémie



Graf 4. Hodnota glykémie, rozdělení dle ústupu elevací ST úseků



ve 3. hodině po PCI o 2,87 mm. U nemocných s vyšší hodnotou glykémie došlo tedy v 1. i ve 3. hodině po PCI k nižšímu poklesu elevací ST než u pacientů s normoglykémii, rozdíl mezi skupinami byl ovšem statisticky nevýznamný (graf 3).

Po rozdělení pacientů dle velikosti ústupu elevací ST jsme porovnávali následující dvě skupiny (graf 2):

- pacienti s poklesem elevací ST o 1–49 %, kterých bylo v 1. hodině po PCI 42 (35 %) a ve 3. hodině po PCI 20 (17 %)
- pacienti s poklesem STE $\geq 50\%$, kterých bylo v 1. hodině po PCI 78 (65 %) a ve 3. hodině po PCI 100 (83 %).

U nemocných s perzistujícími STE po 1. hodině po dPCI byla průměrná hodnota vstupní glykémie 9,50 mmol/l, u nemocných s perzistujícími STE i ve 3. hodině po dPCI byla průměrná hodnota vstupní glykémie 10,89 mmol/l. U pacientů

s normalizací STE v 1. hodině po dPCI byla průměrná hodnota vstupní glykémie 8,96 mmol/l, u nemocných s normalizací STE ve 3. hodině po dPCI pak 8,81 mmol/l. U nemocných s perzistujícími STE na ekg v 1. i ve 3. hodině po dPCI byla průměrná hodnota vstupní glykémie vyšší. Rozdíl mezi skupinami v 1. hodině po PCI je statisticky nevýznamný, avšak ve 3. hodině byla prokázána statisticky významná odchylka, (10,89 mmol/l vs. 8,81 mmol/l, $P=0,033$) (graf 4).

Diskuze

Uvedené výsledky potvrzují skutečnost, že existence hyperglykémie a poruchy glycidového metabolismu v průběhu koronární příhody je až překvapivě velice častým jevem^(4,6). V našem souboru nemocných byla vstupní hyperglykémie zjištěna až v 58 %, přičemž z předchozího období byla známá diagnóza diabetu mellitu byla pouze u 21 % pacientů. V recentně publikované práci japonských autorů bylo prokázáno, že není jednoznačný vztah mezi vstupní hodnotou glykémie a následným průkazem poruchy glycidového metabolismu pomocí zátěžového tolerančního testu, závislost byla prokázána spíše pro hodnotu glykovaného hemoglobinu a pro hodnoty lačné glykémie⁽⁶⁾. Naši snahou bylo prokázat vliv aktuální hodnoty glykémie (bez ohledu na přítomnost diagnózy diabetu mellitu) na průtok krve myokardem po dokončení technicky úspěšné reperfní léčby.

Existují následné možnosti interpretace dosažených výsledků. Za prvé – zvýšená hodnota vstupní glykémie může být rizikovým faktorem pro opožděnou a neúplnou restituci STE, a tím i pro neúplnou myokardiální reperfuzi po dPCI. Za druhé – hyperglykémie může být odrazem neúplné myokardiální reperfuze a může tím jít o odraz pokračujícího a narůstajícího stresu pro organismus.

Závěr

V klinických studiích, kde byl hodnocen vliv intenzivní inzulínové terapie v akutní fázi koronárního syndromu na dlouhodobou mortalitu, nebylo prokázáno významné snížení mortality u nemocných léčených inzulínem^(15,16,17), vliv na snížení krátkodobé nemocniční mortality se zdá být možný^(15,18). Zda je vstupní hyperglykémie v akutní fázi koronární příhody etiopatogenetickým faktorem zvýšené mortality či pouze průvodním ukazatelem zátěže organizmu, zůstává otevřenou otázkou. Nicméně je třeba aktivně pátrat po poruše metabolismu glycidů u pacientů s akutním koronárním syndromem s následnou včasnou diagnostikou a terapií. Snahou je dlouhodobá dobrá kompenzace glykémii s eliminací hyperglykemických stavů v akutních stresových okamžicích vedoucí ke snížení celkové mortality včetně mortality akutního koronárního syndromu.

Literatura

- Lakhdar A, Stromberg P, McAplaine SG. Prognostic Importance of hyperglycemia induced by stress after acute myocardial infarction. *Br Med J* 1984;288:288.
- Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150:814–820.
- Cassery I, Cassery L, Aronow H, Reginelli J, Sachar R, Exaire C, Dauterman K, Tuzcu E, Moliterno D, Bhatt M, Ellis S. Diabetes is an independent predictor of increased mortality following contemporary percutaneous coronary intervention for proximal left anterior descending artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 28A.
- Bartnik M, Malmberg K, Nilson G, Norhammar A, Tenerz A, Ryden L. Impaired glucose tolerance and diabetes mellitus: very common in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:539.
- Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL, on behalf of the ICONS investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748–1754.

- Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, Nakama Y, Kijima Y, Kagawa E. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J* 2006;27:2413–2419.
- Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Uemura T, Nakamura T, Yoshida M. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:674–678.
- Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt H, Twisk JW, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982–988.
- Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H, on behalf of JACSS investigators. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69:375–379.
- Gibson CM, Karha J, Giugliano RP, Roe MT, Murphy SA, Harrington RA, Green CL, Schweiger MJ, Miklin JS, Baran KW, Palmeri S, Braunwald E, Krucoff M. Association of timing of ST-segment resolution with TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:847–852.

11. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the international joint efficacy comparison of thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657–1664.
12. Sezer M, Nisanci Y, Umman B, Yilmaz E, Olcay A, Erzen F, Ozsaruhan O. New support for clarifying the relation between ST segment resolution and microvascular function: degree of ST segment resolution correlates with the pressure derived collateral flow index. *Heart* 2004; 90: 146–150.
13. Shah A, Wagner GS, Califf RM, Boineau RE, Green CL, Wildermann NM, Trollinger KM, Pope JE, Krucoff MW. Comparative prognostic significance of simultaneous versus independent resolution of ST segment depression relative to ST segment elevation during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1478–1483.
14. Guigliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA, Morrow DA, Antman EM, Braunwald E. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1362–1367.
15. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515.
16. 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: 1152–1156.
17. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkelund K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, Macleod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstorm A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26: 650–651.
18. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, Toikka J, Harkonen R, Luotolahti M, Borra R, Sundell J, Knuuti J, Nuutila P. Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006; 55:511–516.
19. Veldkamp RF, Sawchak S, Pope JE, et al. Performance of an automated real-time ST segment analysis program to detect coronary occlusion and reperfusion. *J Electrocardiol* 1996; 29:257–263.