

تأثیر استفاده از محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم بر پیش آگهی کوتاه مدت بیماران با آنژین صدری ناپایدار

دکتر عباس اندیشمند*^۱، دکتر محمود صدرباقفی^۲، دکتر مصطفی متفکر^۳، دکتر محمد رضا عظیمی^۴، دکتر ارغوان عظیمی^۵

چکیده

مقدمه: آنژین صدری ناپایدار وضعیتی بالینی است که گروه عمده ای از بیماران با سندرم حاد کرونر را شامل می گردد. عدم دقت در تشخیص و درمان این وضعیت منجر به انفارکتوس میوکارد و مرگ می گردد. درمان های دارویی معمول و پیشرفته با هدف پایدار نمودن آنژین صدری ناپایدار به کار برده شده است. گرچه تزریق محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم در انفارکتوس حاد میوکارد با نتایج مطلوب همراه بوده است ولی در مورد آنژین صدری ناپایدار مطالعه ای جامع صورت نگرفته است. هدف اصلی این مطالعه تأثیر کار برد این محلول بر سیر بیمارستانی بیماران با آنژین صدری ناپایدار بوده است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و به روش تصادفی بر روی دو گروه ۹۴ نفره با میانگین سنی $62/47 \pm 13/20$ سال با نسبت جنسی زن به مرد $1/35$ از بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار کلاس ۳ و ۲ بستری شده در بخش های مراقبت ویژه قلبی شهر یزد از مهرماه ۱۳۸۲ لغایت خرداد ۱۳۸۳ انجام گرفت.

نتایج: دو گروه از لحاظ میانگین سنی و نسبت جنسی و کلاس آنژین صدری ناپایدار اختلاف معنی داری نداشتند (به ترتیب $P=0/76$ و $P=0/77$ و $P=0/15$) گروهی که محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم را دریافت نمودند کاهش دفعات دردسینه راجعه و طول مدت بستری در CCU را نشان دادند (به ترتیب: $P=0/01$ و $P=0/02$) اما بر سرنوشت نهایی تأثیری نداشت ($P=0/29$) شایع ترین عارضه مصرف محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم درد محل تزریق بوده است ($20/2\%$).

نتیجه گیری: استفاده از محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم سبب تسریع در پایداری کوتاه مدت بیماران با آنژین صدری ناپایدار می گردد و مصرف آن در آنژین صدری مقاوم، بدون عارضه ای جدی یا مخاطره آمیز می باشد.

واژه های کلیدی: محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم، آنژین صدری ناپایدار

مقدمه

متحدہ آمریکا سالانه یک میلیون و چهار صد هزار بستری در بیمارستان به دلیل آنژین صدری ناپایدار و انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST می باشد^(۲). اهمیت بالینی تشخیص این وضعیت آن است که عدم تشخیص و درمان آن منجر به حوادث قلبی کشنده و غیر کشنده خواهد گردید. از لحاظ پاتوفیزیولوژی علت اصلی آنژین صدری ناپایدار فعال شدن پلاک آترواسکلروز در اثر پارگی یا خراشیدگی سطح پلاک است که منجر به فعال شدن پلاکت ها و به دنبال آن سیستم انعقادی می گردد که در صورت تداوم این وضعیت انسداد دایمی رگ و انفارکتوس

از سندرم های حاد کرونری، آنژین صدری ناپایدار است. وضعیتی بالینی که با یکی از مشخصات درد سینه تیبیک که در یک ماه گذشته شروع شده باشد تعریف می گردد^(۱) در ایالات

* ۱- نویسنده مسئول: استادیار گروه بیماریهای قلب و عروق - مرکز تحقیقات قلب و عروق یزد - تلفن: ۰۲۵۵۰۱۱ (داخلی ۳۶۴) - تلفن همراه: ۰۹۱۳۱۵۳۰۱۸۱
Email: drandishmand@yahoo.com

۲- استادیار گروه بیماریهای قلب و عروق

۳- استادیار گروه بیماریهای قلب و عروق

۴- پزشک عمومی

۵- ۱، ۲، ۳، ۴، ۵- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۲/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۹/۱۱

می نمودند. از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شده و سپس معاینه به عمل آمده و پرسشنامه ای که حاوی مشخصات دموگرافیک - سوابق پزشکی و داروهای مصرفی و علایم و نشانه های بیماریهای قلبی و غیر قلبی بود تکمیل می گردید. آزمایشات بیوشیمیایی و آنزیم های اختصاصی قلبی از تمامی بیماران به عمل می آمد. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم رضایت بیمار، اثبات وجود علتی غیر از ایسکمی به عنوان عامل درد سینه بیمار، وجود نارسایی کلیوی و هیپرکالمی (K بالا تر از ۵/۵ میلی اکوی والان در لیتر) و تشخیص انفارکتوس قلبی در بدو بستری بود. بدین ترتیب مجموعاً ۱۸۸ بیمار با تشخیص بالینی قطعی آنژین صدری ناپایدار در طول مدت بستری مورد مطالعه قرار گرفتند. پارامترهای مورد بررسی عبارت بود از کلاس آنژین صدری ناپایدار، دفعات درد سینه در طول مدت بستری، طول مدت زمان بستری در بخش سی سی یو، آریتمی های قلبی، پایدار شدن آنژین، انفارکتوس میوکارد، مرگ قلبی، آنژین مقاوم که نیازمند به آنژیوگرافی اورژانسی و ریواز کولاریزاسیون از طریق آنژیوپلاستی با بالون (PCI) و یا عمل جراحی (CABG) بودند. اطلاعات جمع آوری شده با نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل و آزمون قرار گرفته مقایسه دو گروه با آزمون های T و مجذور کای انجام گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

از مجموع ۱۸۸ بیمار مطالعه شده ۱۰۸ زن (۵۷/۵٪) و ۸۰ مرد (۴۲/۷٪) بودند که در دو گروه ۹۴ نفره قرار گرفتند. خصوصیات دو گروه در جدول (۱) آورده شده است. در گروه A بیمارانی که با محلول گلوکز-انسولین-پتاسیم (GIK) تحت درمان قرار گرفتند ۳۹ مرد (۴۱/۵٪) و ۵۵ زن (۸۵/۵٪) و در گروه B (گروه درمان نشده) ۴۱ مرد (۴۳/۶٪) و ۵۳ زن (۵۶/۴٪) قرار داشتند میانگین دریافت محلول GIK در گروه درمان شده $24/35 \pm 7/1$ ساعت بود. اختلاف معنی داری از نظر جنسی بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/76$) میانگین سنی بیماران $62/47 \pm 13/20$

میوکارد را در پی خواهد داشت^(۳۰۴). اهداف اصلی درمانی در این بیماران، غیر فعال کردن پلاک آترواسکلروز و کاهش دادن نیاز میوکارد به اکسیژن می باشد درمان های به کار گرفته شده در جهت دستیابی به این اهداف می باشد بدون شک استفاده از ترکیبات بتابلوکر - ضد انعقاد - ضد پلاکتی - نیترات ها، کلسیم بلوکرها، استاتین ها و مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI) نقش ویژه ای در درمان آنژین صدری ناپایدار دارند که هر کدام با مکانیسم های متفاوتی منجر به پایدار شدن پلاک آترواسکلروز و کاهش مرگ و میر می گردند^(۱۲-۵). استفاده از محلول گلوکز - انسولین پتاسیم سبب محافظت متابولیک میوکارد در زمان ایسکمی می گردد مطالعات متعددی تأثیر مفید محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم را در انفارکتوس میوکارد حتی در بیماران دیابتی به اثبات رسانده به طوری که منجر به کاهش ۲۸٪ بیشتر در بروز مرگ و میر می شود^(۱۳-۱۵). اما تا کنون مطالعه جامعی در مورد تأثیر آن در آنژین صدری ناپایدار انجام نگردیده است. هدف ما از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر محلول گلوکز - انسولین پتاسیم بر سیر بیمارستانی این گروه از بیماران بوده است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی است که بر روی بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه قلبی بیمارستان های شهر یزد که به دلیل آنژین صدری ناپایدار بستری بوده اند از مهرماه ۱۳۸۲ لغایت خرداد ماه ۱۳۸۳ هجری شمسی انجام گردید. مطالعه شوندهگان بیمارانی بودند که به دلیل درد سینه در زمان استراحت با تشخیص بالینی آنژین صدری ناپایدار تأیید شده توسط متخصص قلب و عروق در بخش های مراقبت ویژه قلبی بستری می گردیدند بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند گروه A بیمارانی بودند که علاوه بر درمان معمول آنژین صدری ناپایدار تحت انفوزیون محلول گلوکز-انسولین-پتاسیم (GIK) که حاوی ۳۰۰ گرم گلوکز و ۵۰ واحد انسولین کریستال و ۸۰ میلی اکوی والان پتاسیم در یک لیتر آب بود بلافاصله پس از بستری شدن قرار می گرفتند. گروه B بیمارانی بودند که تنها درمان معمول آنژین صدری ناپایدار را دریافت

اختلافی وجود نداشت. ($P=0.1$) در مقایسه ($P=0.21$). از نظر سرنوشت نهایی بیماران شامل انفارکتوس میوکارد کشنده و غیر کشنده - پایداری آنژین - درد مقاوم - آنژیوگرافی اورژانسی و PCI و GABG اورژانسی به دلیل حجم محدود نمونه مجموعاً بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری به دست نیامد ($P=0.296$). از نظر عوارض GIK در گروه دریافت کننده این محلول ۱۹ بیمار (۲۰/۲٪) درد محل تزریق داشتند.

جدول ۱: خصوصیات بیماران در گروه دریافت کننده محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم (A) و گروه کنترل (B)

Pvalue	گروه (B)	گروه (A)	پارامتر
۰/۷۷	۶۲/۱۹ + ۱۳/۴۲	۶۲/۷۴ ± ۱۳/۰۴	میانگین (سال)
۰/۷۶	۱ به ۱/۲۹	۱ به ۱/۴	نسبت زن به مرد
۰/۱۵	II ۹/۶٪	II ۴/۳٪	کلاس آنژین
۰/۸۷	متوسط ۲۸/۷٪	III ۹۵/۷٪	صدری ناپایدار
۰/۴۳	زیاد ۷۱/۳٪	متوسط ۲۷/۷٪	ریسک
۰/۷۶	۴۷/۶	۵۲/۴	فشارخون بالا
۰/۱۳	۵۱/۵٪	۴۸/۵٪	هیپرلیپیدی
۰/۶۱	۵۶/۸٪	۴۳/۲٪	دیابت
	۵۳/۱٪	۴۶/۶٪	استعمال سیگار

جدول ۲: مقایسه نتایج در گروه درمان شده با محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم با گروه کنترل (B)

Pvalue	گروه (B)	گروه (A)	پارامتر
۰/۰۰۱	۲/۳۲ ± ۲/۱۲	۹۶ ± ۱/۳۵	دفعات درد راجعه
۰/۱۳	۱۷٪	۹/۶٪	آریتمی
۰/۰۲	۳/۸۰ ± ۱/۳۴	۳/۳۵ ± ۱/۲۹	مدت بستری در سی سی یو بر حسب روز
۰/۲۹	۹۱/۵	۹۳/۶	پایدار شدن آنژین

بحث

این مطالعه که در دو گروه از بیماران با آنژین صدری ناپایدار با خصوصیات تقریباً مشابه انجام گردیده است نشان می دهد که استفاده از محلول انسولین - گلوکز - پتاسیم سبب کاهش دفعات درد سینه و در نتیجه طول مدت بستری در بخش مراقبت های ویژه به خصوص در زنان و کسانی که ریسک واقعه کرونری متوسط دارند می گردد. اصولاً ایسکمی در اثر عدم تعادل بین میزان نیاز میوکارد به اکسیژن با توانایی تأمین آن توسط

سال (محدوده سنی ۳۶-۹۷ سال) بود که به تفکیک در گروه درمان شده میانگین سنی $62/74 \pm 13/04$ سال و در گروه درمان نشده $62/19 \pm 13/42$ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P=0/77$) همچنین مقایسه سن براساس جنس در دو گروه نیز اختلاف معنی داری را مشخص نکرد. ($P=0/77$) از لحاظ کلاس آنژین صدری ناپایدار مطابق با تقسیم بندی «براون والد» در گروه A $4/3$ ٪ در کلاس ۲ و $95/7$ ٪ در کلاس ۳ و در گروه B $9/6$ ٪ در کلاس ۲ و $90/4$ ٪ در کلاس ۳ بودند که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشتند ($P=0/151$)، دو گروه از نظر ریسک وقایع کرونری در مدت بستری در بیمارستان طبقه بندی شدند در گروه A $27/7$ ٪ ریسک متوسط و $72/3$ ٪ ریسک بالا داشتند در حالی که در گروه B $28/7$ ٪ ریسک متوسط و $71/3$ ٪ در دسته با ریسک بالا جای گرفتند اختلاف معنی داری از نظر دسته بندی ریسک وقایع کرونری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/87$) از لحاظ میانگین دفعات درد در گروه A $0/96 + 1/35$ بار و در گروه B $2/21 + 2/32$ بار درد را طی مدت بستری تجربه کردند که اختلاف معنی دار آماری وجود داشت ($P=0/001$) جدول (۲). از نظر بروز آریتمی های قلبی طی مدت بستری در سی سی یو گروه A $9/6$ ٪ ($4/3$ ٪ برادی آریتمی و $5/3$ ٪ تاکی آریتمی) و در گروه B 17 ٪ شامل $9/5$ ٪ برادی آریتمی و $7/5$ ٪ تاکی آریتمی) دچار شدند که گرچه از لحاظ تعداد موارد اختلاف دارند ولی از نظر آماری اختلاف معنی دار به دست نیامد ($P=0/13$) از نظر مدت زمان بستری در سی سی یو میانگین کلی $3/57 + 1/33$ روز به دست آمد که در گروه A $3/35 - 1/29$ روز و در گروه B $3/8 + 1/34$ روز بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی دار بود ($P=0/02$). مقایسه میانگین روزهای بستری در سی سی یو براساس جنس در دو گروه نشان داد که اختلاف معنی داری بین دو گروه در جنس زن وجود دارد ولی مردان در دو گروه این اختلاف را نشان ندادند ($P=0/04$) در مقایسه با $0/22$ ($P=0/22$) همچنین مقایسه میانگین روزهای بستری در سی سی یو بر اساس دسته ریسک وقایع کرونری بین دو گروه نیز نشان داد که اختلاف معنی دار بین دو گروه در دسته ریسک متوسط وجود دارد ولی در دسته با ریسک بالا بین دو گروه

بهبود انرژی زیستی و عملکرد میوکارد در زمان بروز ایسکمی می شود^(۱۸). مطالعات متعددی وجود دارد که نشان می دهد انفوزیون GIK در بیمارانی که دچار آنژین صدری ناپایدار بوده و تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر قرار گرفته اند عملکرد میوکارد بهتری داشته و سریع تر بهبود یافته اند^(۱۹). Khoury و همکارانش ۳۰ بیمار با اختلال عملکرد بطن چپ ناشی از ایسکمی مزمن را تحت بررسی اکوکاردیوگرافی با دوبو تامین قرارداده و مشخص نمودند که تزریق ۴ ساعته GIK سبب بهبود اندکی در حرکت دیواره - قدرت انقباضی میوکارد و حجم پایان سیستولی می گردد و این پاسخ بدون تغییر در وضعیت همودینامیک (تعداد ضربان قلب و فشار متوسط شریانی) و یا سطح کاته کولامین های خون ایجاد می شود^(۲۰). Alen با مطالعه ۳۰ مرد مبتلا به کاردیومیوپاتی ایسکیمیک با کسر جهشی بطن چپ کمتر از ۴۰٪ نتیجه گرفت که انفوزیون ۲۴ ساعته GIK سبب افزایش قابل توجه حجم ضربه ای با طول مدت پرشدن دیاستولیک شده کاهش قابل توجه در فشار و دج کاپیلری را سبب می شود^(۲۱). در مطالعه ما نسبت جنسی زن به مرد ۱/۳۵ بوده که نشانگر شایع تر بودن تظاهر آنژین صدری در جنس زن می باشد مطالعه Rosengren نشان می دهد که زنان بیشتر دچار آنژین صدری ناپایدار شده در حالی که در مردان تظاهر انفارکتوس میوکارد با صعود قطعه ST شایع تر است^(۲۲) در مطالعه ما میانگین سنی زنان نسبت به مردان ۱/۹ سال بالاتر بوده که این ناشی از اثر محافظتی استروژن در برابر خطر بیماری عروق کرونر در زمان قبل از یائسگی می باشد. در مطالعه ما زنان پاسخ مناسب تری به محلول GIK داده اند. بررسی ها نشان می دهند که تفاوت های جنسی در پاسخ بیماران به درمان های ضد ایسکمی وجود دارد برای مثال در انفارکتوس حاد میوکارد زنان پاسخ کمتری به ترومبولیتیک می دهند^(۲۳) و به این ترتیب به طور غیرمستقیم بر پیش آگهی انفارکتوس تأثیر گذاشته به طوری که پیش آگهی زنان از انفارکتوس میوکارد بدتر از مردان می باشد. اما در مورد پیش آگهی آنژین صدری ناپایدار در مردان و زنان مطالعات نشان می دهند که مرگ و میر ۵ ساله در دو گروه یکسان است به هر حال تفاوت در پاسخ درمانی به GIK در زن و مرد نکته با اهمیتی

عروق کرونر ایجاد می گردد. قلب واقعاً هیچ ذخیره ای از اکسیژن نداشته و کاملاً وابسته به متابولیسم هوازی برای تولید انرژی است. اسیدهای چرب، گلوکز و لاکتات منابع عمده انرژی در قلب بوده ولی هیچکدام به تنهایی فراهم کننده اصلی انرژی نیستند. با توجه به اختلالات متابولیسمی که در جریان ایسکمی ایجاد می شود تنظیم متابولیک سلولهای میوکارد (Metabolic Modulation) با استفاده از محلول GIK به منظور مقاوم نمودن میو سیست ها در برابر ایسکمی و کاهش وسعت آسیب به میوکارد و عوارض آن در جریان انفارکتوس موضوع مطالعات متعددی گردیده است^(۱۶) تجویز GIK موجب کاهش اسید چرب آزاد پلاسما و نیز کاهش جذب آن توسط سلول میوکارد می شود. افزایش FFA (اسید چرب آزاد) برای میوکارد سمیت بالایی دارد که به علت افزایش آسیب غشای منجر به آریتمی و کاهش عملکرد سیستولیک و دیاستولیک می گردد اثرات ضد اسید چرب محلول GIK ممکن است تنها در بیمارانی که سطح خونی کاته کولامین ها بالا باشد و یا بیمارانی که هپارین دریافت می نمایند مفید باشد زیرا این دو حالت موجب افزایش سطح FFA می شوند. اولین عمل GIK تحریک جذب پتاسیم توسط میوکارد از طریق تحریک پمپ Na-K-ATPase با واسطه انسولین و نیز فراهم نمودن گلوکز لازم جهت تولید ATP با پدیده گلیکولیتیک می باشد. ترکیب پر انرژی ATP که از ترکیبات کم انرژی ADP و فسفات غیرآلی در حضور انسولین و گلوکز حاصل می شود در اثر هیدرولیز شدن انرژی زیادی آزاد می کند گرچه تولید ATP به این روش نسبتاً اندک است، ولی می تواند با به راه انداختن پمپ های تعویض یون موجود در غشای سلول در حفظ عملکردهای مهم آن مثلاً هموستاز کلسیم و سدیم بسیار با اهمیت می باشد. یافته ها نشان می دهد که افزایش سوبسترای گلوکز موجب مقاومت میوسیت ها در برابر اثرات سمی ناشی از افزایش کلسیم در طی هیپوکسی می شود. انسولین از طریق اثرات ضد آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلولی) به عنوان یکی از مواد موجود در GIK نقش مهمی در محافظت از میوکارد در برابر ایسکمی ایفا می نماید^(۱۷). براساس مطالعات تزریق GIK موجب

ندادند. از نظر عوارض جانبی ۲/۲۰٪ بیماران درد محل تزریق داشته اند. در مطالعه ECLA شیوع فلیت ۸/۱۶٪ بوده است (۱۳).

نتیجه گیری

یافته ها نشان داد که انفوزیون GIK در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار روش درمانی مطمئن و بی خطر بوده که موجب تسریع در پایدار شدن وضعیت بالینی بیماران شده و نه تنها سبب کاهش دفعات درد سینه بیماران بلکه موجب کاهش هزینه از طریق کاهش مدت زمان بستری بیمار می گردد.

سپاسگزاری

از پرسنل محترم بخش مراقبت ویژه قلب بیمارستانهای شهید رهنمون، شهید صدوقی و گودرز و آقای محسن عسکرشاهی مشاور آمار که در اجرای این تحقیق ما را یاری نموده اند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

است که به آن دست یافته ایم. در مطالعه ما شیوع آریتمی در گروه دریافت کننده GIK کمتر بوده ولی از نظر آماری معنی دار نبوده است. مطالعات نشان داده اند که شیوع آریتمی پس از انفارکتوس میوکارد در کسانی که GIK دریافت می کنند به طور قابل توجهی کمتر است، همانگونه که قبلاً ذکر شد ناشی از اثر GIK بر سطح FFA پلاسما می باشد. مطالعه ما مشخص کرده که طول مدت بستری در گروه درمان شده به ویژه در کسانی که ریسک کرونری متوسط داشته اند به طور معنی داری کمتر از گروه مقایسه شده بوده است که نشانگر کنترل شدن سریع تر در سینه در بیماران می باشد. مطالعه ما به دلیل حجم کم نمونه نتوانست به این نکته پاسخ دهد که محلول GIK در آنژین صدری ناپایدار می تواند بر حوادث کرونری کشنده و غیرکشنده به طور جداگانه تأثیر بگذارد اما وقتی کل حوادث کرونری و سرنوشت نهایی مقایسه شدند دو گروه تفاوت معنی داری را نشان

References

- 1- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction- 2002:summary article : A report of the ACC/ AHA task force on practice Guidelines (committee on the Management of patients with unstable Angina) . Circulation 2002; 106:1893.
- 2- American Heart Association; 2004 Heart and stroke statistical up date (WWW.American heart org).
- 3- Davies MJ : *The composition coronary artery plaque* , N Engl J Med 1997;33:1312.
- 4- Kennon S , Price CP , Millis PG: *The central role of platelet activation in determining the severity of acute coronary syndromes* . Heart 2003 ; 89 : 1253.
- 5- Lubsen J, Tijssen JG. *Efficacy of nifedipin and metoprolol in early treatment of unstable angina in coronary care unit : Findings from the Holland interuniversity Nifedipin /metoprolol Trial (HINT)* . Am J Cardiol 1987; 60:18A-25A
- 6- Lewis HDJ , Davis JW , Archibald DG. *Protective effects of aspirin in men with unstable cengina: results of veterans Administration cooperative study* . N Engl J Med 1983;309:B96-403.
- 7- Theroux P , Ouimet H, Mc Cans J. *Aspirin , heparin, or both to treat acute unstable angina* , N Engl J Med 1988; 319: 1105-1111.
- 8- Yusuf S , Zhao F , Metha SR. *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment-elevation*. N Engl J Med 2001;345(7):494-502.

- 9- Antam E , Mc Cabe CH , Gurfinkel Ep. *Enoxaparin Prevents death and cardiac ischemic events in unstable / non -Q - wave myocardial infarction : Results of the thrombolysis in Myo cardiac Infarction (TIMI) IIB study* . Circulation 1999;100:1593-1601.
- 10- *The platelet receptor Inhibition in Ischemic syndrome Management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. In hibition of the platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non - Q - wave myocardial infarction* . N Engl J Med 1998; 338: 1488-1497.
- 11- Yusuf S , Sleight p , poguc J. *For the Heart outcomes prevention .Evaluation study Investigators. Effects of angiotensin - converting - Enzyme inhibitor , ramipril , on cardio vascular events in high risk patients* . N Engl J Med 2000 ; 342:145
- 12- Tonkin An,colquhoun D. Emberson J . *Effects of pravastatin in 320 patients with unstable angina : Results from LIPID study* . Lancet 2000;365:1871.
- 13- Diaz R , Paolasso EA , piegas LS: *Metabolic modulation of a cute myocardil infarction* . The ECLA (Estudios cardiologicos latino america) collaborative group. Circulation 1998 ; 98 : 2227-2234.
- 14- Fath, Ordoubadi F , Beatt KJ ,*Glucose -Insulin - potassium therapy for treat ment of acute myocardial infarction*. An over view of randomized placebo. Controlled trials. Circulation 1997 ; 96 : 1152 - 1158 .
- 15- Malemberg K , Ryden L , Efendic S . *Randomized trial of insulin glucose followed by subcutaneous insulin treat ment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study):Effects on mortality at 1 year* . J Am coll Cardiol 1995 ; 26 : 57 - 65 .
- 16- Carl S , Apstein MD . " *Glucose - Insulin - Potassium for acute myocardial . Infarction* " Circulation 1998 ; 98 : 2232-26.
- 17- Ginsborg R , Lamb IH. " *GIK therapy for treatment of AMI* " an over view of randomized placebo Control trial . Circulation 1997 ; 96 : 1152 - 1156 .
- 18- Myler RK , Show RE . *Acute effect of GIK infusion on myocardial substrate , coronry blood flow and o2 consumption in men* .Am J Cardiol 2002 ; 977 : 421 - 425 .
- 19- Lazar HL , philippides G , Fitzgerald C, lancaster D , Shemin Rj , Apstein C. " *Glucose - Insulin - Potassium enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting* " J Thorac Cardiovas surg 1997 , 113 (z) : 354 -60 .
- 20- Khoury VK , Haluska B , *Effects of Glucose - Insulin - Potassium infusion on chronic ischemic left ventricular dysfunction* . Heart 2003; 89: 61-5.
- 21- Alan S , Ulgen MS , Dedo glu I , Kaya H , Toprak N . *Long term Glucose in sulin pottassium infusion improve systolic and diastolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy*. Swiss Med wkly 2003 ; 133:419 - 22 .
- 22- Rosengren A , Wallentin L sex , *Age and clinical presentation of acute coronary syndromes* . Eur Heart J 2004 : 25: 663-70 .
- 23- Kanl p , westerhout CM . *Impcat of sex on long term mortality from myocardial infarction Vs unstable angina*. Intern Med. 2003;163 : 2476-84 .