

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СИНДРОМ АГ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОНМК И ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СТАБИЛЬНО СТОЙКОЙ АГ

Показатели	Коэф. регрессии	СО коэф. Регрессии	t-Статистика
Возраст	0,0527	0,03	1,72
ОВЖ факт.	1,08	0,54	2,00
ОВЖ долж.	-1,38	0,46	-2,98
Холестерин	0,76	0,47	1,61
ЛПНП	-0,96	0,52	-1,85
НВ	0,015	0,024	0,63
Хлор крови	-0,176	0,056	-3,13
ТЗС ЛЖ	6,32	1,89	3,34
ИММ ЛЖ	-0,018	0,007	-2,51
СуТИ ДАД	0,084	0,025	3,32

характеризующие ремоделирование сердца, что, возможно, свидетельствует о том, что у больных АГ ремоделирование сердечной мышцы происходит именно в период стойкой АГ. Полученные результаты делают более обоснованным наше предположение (гл. 3, разд. 3.1.) о том, что гипертрофия миокарда, возможно, не является патогномичным признаком, свидетельствующим о высокой вероятности развития острых цереброваскулярных осложнений у больных, страдающих АГ. Возможно, наличие гипертрофии миокарда как самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска в большей степени обуславливает высокую вероятность развития острых коронарных событий.

Заключение

У больных с различной продолжительностью АГ существуют отличия основных факторов риска развития

инсульта; у больных с коротким «доинсультным» анамнезом АГ (до 4-х лет) риск развития инсульта обусловлен, прежде всего, состоянием гемостаза, а у больных с длительной «доинсультной» АГ риск развития ОНМК в наибольшей степени ассоциируется с ремоделированием сердца и сосудов, уровнем ночного диастолического АД и липидным метаболизмом.

Литература

1. Кокс Д.Р. Анализ данных типа времени жизни: пер. с англ. / Д.Р. Кокс, Д. Оукс. - М.: Финансы и статистика, 1988. - 189с.
2. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. - СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2005. - 560с.

Перечень используемых сокращений

- Dec – замедление кровотока раннего наполнения левого желудочка
 НВ – гемоглобин
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ИВ ДАДн – индекс времени ночного диастолического артериального давления
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ЛПНП – липопротеиды низкой степени плотности
 ОВЖ – объем внеклеточной жидкости
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
 пАГ – продолжительность АГ
 пССАГ – продолжительность стабильно стойкой АГ
 СуТИ ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления
 ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

Глюкозо-инсулиново-калиевая смесь при остром коронарном синдроме. Точку ставить рано

А.Н. Яковлев, Е.М. Нифонтов, Н.С. Щербак, М.М. Галагудза**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, * ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Резюме

Глюкозо-инсулиново-калиевая смесь (ГИКС) используется в кардиологии с 1960-х годов, но на сегодняшний день данные об эффективности подобной терапии остаются противоречивыми. В обзоре освещены механизмы кардиопротективного действия компонентов ГИКС, результаты основных экспериментальных и крупных клинических исследований. Представлены собственные данные об эффективности терапии ГИКС у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, демонстрирующие улучшение сократительной функции миокарда и антиишемическое действие, а также возможную роль взаимодействия эффектов терапии ГИКС и эндогенных механизмов кардиопротекции.

Ключевые слова: глюкозо-инсулиново-калиевая смесь, острый коронарный синдром.

Введение

Медикаментозная терапия при ишемической болезни сердца (ИБС) преимущественно направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде и увеличение перфузии посредством вазодилатации. Применение большинства антиангинальных средств вызывает из-

менение гемодинамических показателей, что само по себе ограничивает возможности подобного лечения. Воздействие непосредственно на метаболические процессы в кардиомиоцитах без существенного влияния на гемодинамику позволяет более эффективно использовать резервы энергопродукции в условиях дефицита

кислорода и расширяет возможности консервативной терапии ИБС.

Целью коррекции метаболических нарушений при остром коронарном синдроме является уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения и, как результат, сохранение жизнеспособности миокарда. Задачей метаболической терапии является поддержание энергетического метаболизма миокарда, обеспечивающего в условиях ишемии и реперфузии удовлетворительную сократительную функцию без негативных последствий.

Глюкозо-инсулиново-калиевая смесь (ГИКС) — самый доступный способ воздействия на метаболизм миокарда в условиях ишемии — реперфузии. Этот метод лечения изучается и применяется в клинической практике на протяжении полувека. И если вначале после публикаций данных очередного клинического исследования или метаанализа укреплялось мнение о перспективности этого вида лечения, то последние результаты оказались в значительной мере разочаровывающими. Поэтому пока окончательный ответ на вопрос, является ли ГИКС эффективным кардиопротективным средством, так и не получен. Результаты экспериментальных исследований ГИКС крайне противоречивы, результаты ранних и поздних клинических исследований также противоречат друг другу. По-видимому, причины этих противоречий не могут быть сведены исключительно к недостаткам одних исследований и преимуществ других. Возможно, именно поиск причин эффективности ГИКС в одних условиях и неэффективности в других является ключом к пониманию истинных механизмов её метаболического действия и первым шагом к действительно эффективному использованию ГИКС в клинике.

Следует отметить, что по патогенезу и степени вовлечения механизмов эндогенной защиты миокарда острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST существенно отличается от инфаркта миокарда с зубцом Q, служившего объектом для изучения эффектов ГИКС в подавляющем большинстве клинических исследований.

Механизмы кардиопротективного действия глюкозо-инсулиново-калиевой смеси

Кардиопротективное действие ГИКС, по-видимому, реализуется несколькими путями. Наибольшее значение имеют стимуляция анаэробного гликолиза и подавление метаболизма свободных жирных кислот в миокарде [1].

Инфузия ГИКС приводит к увеличению потребления глюкозы миокардом в 2,5 раза, снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови, в среднем, на 70%, уменьшению потребления СЖК миокардом на 90%. Миокардиальный респираторный коэффициент (CO_2/O_2) увеличивается с 0,70 до 0,93, что указывает на сдвиг от окисления жиров к углеводам. При этом потребление миокардом кислорода не изменяется, отмечается небольшое увеличение уровней глюкозы и калия в плазме крови [2].

Инсулин способствует активному транспорту глюкозы внутрь кардиомиоцитов, повышая её доступность для гликолиза, одновременно уменьшая образование и поступление в кровь СЖК за счёт ингибирования

липопротеинлипазы жировой ткани, а также подавляя внутриклеточную утилизацию СЖК в миокарде [3, 4].

Стимуляция гликолиза на фоне инфузии ГИКС позволяет поддерживать в ишемизированном миокарде процессы энергетического метаболизма, позволяя сохранить жизнеспособность кардиомиоцитов и предупредить реперфузионное повреждение [5, 6]. Вместе с тем, реализация протективного действия гликолитического шунта возможна лишь при сохранении в миокарде минимального кровотока (по экспериментальным данным — около 5–10% от нормального уровня), позволяющего поддерживать доставку субстратов и утилизировать образующийся лактат. В этих условиях инфузия ГИКС приводит к увеличению анаэробного гликолиза в миокарде в 2–3 раза. В случае полной ишемии усиление гликолиза на фоне инфузии ГИКС незначительно, однако в такой ситуации ГИКС не оказывает неблагоприятного действия на миокард и не усиливает внутриклеточный ацидоз [7].

Как известно, увеличение уровня СЖК оказывает токсическое влияние на ишемизированный миокард и ассоциировано с повреждением мембран, аритмиями и прогрессированием сократительной дисфункции [4]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) уровень СЖК повышается вторично по отношению к увеличению концентрации катехоламинов в плазме, а также под действием гепарина, способного активировать липопротеинлипазу адипоцитов и заметно увеличивать уровень циркулирующих СЖК [8]. Уменьшение уровня циркулирующих СЖК и снижение потребления СЖК миокардом является важным эффектом терапии ГИКС [1].

Инсулин как компонент ГИКС также имеет ряд других положительных эффектов. На фоне введения инсулина у пациентов с ОКС регистрируется снижение уровня интерлейкина 6, фактора некроза опухолей альфа, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов и других провоспалительных цитокинов в плазме крови. При этом увеличивается синтез интерлейкинов 4 и 10, ингибирующих воспалительный процесс. Возрастает продукция эндотелиальными клетками оксида азота, снижается концентрация свободных радикалов и активных форм кислорода [9].

Инфузия малых доз инсулина у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST приводит к уменьшению выраженности системного воспалительного ответа, оцениваемого по уровню С-реактивного белка и сыровоточного амилоида А в крови, и прокоагулянтной активности плазмы за счёт снижения уровня эндогенного ингибитора активатора плазминогена [10]. В то же время, инсулинотерапия у пациентов с ИБС после операции коронарного шунтирования не приводила к значимому снижению уровня провоспалительных цитокинов в плазме [11].

Инсулин обладает протективными свойствами в отношении реперфузионного повреждения миокарда в условиях экспериментальной модели. Возможно, этот эффект связан с ингибированием механизмов апоптоза [12–14]. Предпринимаются попытки идентификации сигнального каскада, опосредующего антиапоптотический эффект инсулина. Возможно, ключевым звеном этого каскада является модификация активности NO-синтазы [15]. В частности, инфузия ГИКС в течение

24 часов у пациентов с ИМ приводила к выраженному снижению концентрации в крови маркеров Fas-ассоциированного апоптоза — растворимого комплекса Fas/АРО-1 и Fas-лиганда. Достоверные различия по сравнению с контрольной группой сохранялись до 14 суток. Динамика концентрации растворимого комплекса Fas/АРО-1 на фоне инфузии ГИКС может рассматриваться как маркер для количественной оценки ограничения реперфузионного повреждения [16]. Существенное ограничение гибели кардиомиоцитов на фоне инфузии инсулина при реперфузии миокарда, независимое от системных метаболических эффектов, также подтверждается результатами исследований M.N. Sack и соавторов [17].

Имеются данные, что инсулин активирует АТФ-зависимые калиевые каналы, вызывая кардиопротективный эффект, подобный феномену ишемической адаптации [18]. Возможно, эффекты инфузии ГИКС имеют общие звенья с путями реализации эндогенной кардиопротекции [19]. В настоящее время нет сведений о негативном влиянии ГИКС на эндогенные механизмы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения.

Возможно, именно фармакологические эффекты инсулина определяют позитивные результаты лечения больных инфарктом миокарда глюкозо-инсулиново-калиевой смесью [17].

Инфузия глюкозы в сочетании с инсулином стимулирует обратный захват кардиомиоцитами ионов калия, что требует использования значительных доз хлорида калия как компонента ГИКС для предупреждения гипокалиемии. Усиление транспорта и увеличение внутриклеточного пула ионов калия в кардиомиоцитах вызывает деполаризацию мембран и увеличение потенциала покоя, подавляя возникновение эктопических очагов автоматизма [20, 21].

Экспериментальные данные

В экспериментальных исследованиях на животных с моделированием ИМ также были установлены положительные эффекты высокодозной ГИКС. Так, в эксперименте на крысах *in vivo*, после 30-минутной коронароокклюзии и последующей 180-минутной реперфузии, применение ГИКС в реперфузионный период значительно уменьшало размер зоны инфаркта по сравнению с контролем [13]. В хроническом эксперименте на крысах введение ГИКС после моделирования инфаркта приводило к снижению частоты желудочковых аритмий и увеличению выживаемости животных [22]. На модели изолированного сердца крысы непродолжительная инфузия ГИКС после глобальной ишемии сопровождалась улучшением показателей работы сердца по сравнению с контрольной группой, правда при этом влияние на объем миокардиального повреждения не оценивалось [23]. В собственном исследовании на модели изолированного перфузируемого сердца также не было обнаружено значимого влияния ГИКС на выраженность миокардиального поражения при глобальной ишемии/реперфузии. На эффективность ГИКС не оказывало влияния и предшествующее ишемическое preconditionирование миокарда [24].

Клиническое применение глюкозо-инсулиново-калиевой смеси

Еще в 1914 г. Будинген попытался применить внутривенное введение глюкозы для лечения больных тяжелой стенокардией, фактически став инициатором метаболического подхода к лечению ИБС. Идея использования глюкозы в высоких дозах в сочетании с инсулином с целью кардиопротекции путём стимуляции анаэробного гликолиза в условиях гипоксии принадлежит французскому биохимику Henri Laborit (1914–1995). Практическая её реализация связана с именем другого учёного, D. Sodi-Palares [25]. В 1962 г. впервые по результатам малого нерандомизированного исследования D. Sodi-Palares и соавторы сообщили, что назначение ГИКС уменьшает выраженность ишемических изменений на ЭКГ, снижает частоту желудочковых аритмий и увеличивает раннюю выживаемость у больных с инфарктом миокарда. Результаты последующих исследований были противоречивы, многие из них отличались неудовлетворительным дизайном. В частности, в ряде исследований инфузия ГИКС начиналась только спустя 48 часов после начала ангинозного приступа. Кроме того, в тромболитическую эру в большинстве работ объем выборки был недостаточным для достижения статистической достоверности [26].

Тем не менее, в рандомизированном исследовании C. Rackley и соавторы показали, что введение ГИКС в среднем в течение 2,5 дней после развития инфаркта миокарда приводит к снижению смертности [2]. Чтобы преодолеть недочёты исследований с малыми выборками и неоптимальным дизайном, был выполнен ретроспективный метаанализ всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по использованию ГИКС при инфаркте миокарда, проведённых до внедрения в клиническую практику тромболитической терапии. По данным метаанализа 9 исследований ($n=1932$), в которых ГИКС использовали в первые 48 часов после развития инфаркта миокарда, госпитальная смертность снижалась на 28% ($p=0,004\%$) [26].

В настоящее время больший интерес вызывают исследования, где ГИКС применяли на фоне тромболитической терапии или первичной баллонной ангиопластики. Убедительные доказательства положительного влияния ГИКС на фоне реперфузионной терапии получены на основании результатов крупного проспективного рандомизированного исследования ECLA (Estudios Cardiológicos LATinoamerica) [27]. Снижение госпитальной смертности в группе, получавшей ГИКС, составило 66% ($p=0,008$). Вместе с тем, у больных, не получавших реперфузионную терапию, инфузия ГИКС не повлияла на уровень смертности.

В исследовании DIGAMI (Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction) больные инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом были рандомизированы на две группы [28]. В первой группе инсулинотерапия назначалась только в случае недостаточной эффективности диеты и пероральных сахароснижающих препаратов. Во второй группе всем больным вводили ГИКС смесь с последующим переходом на обычный мультидозовый режим инсулинотерапии. Во второй группе смертность через год наблюдения оказалась на 29% меньше ($p=0,027$). Несмотря на то, что в исследо-

вание DIGAMI включали больных сахарным диабетом, результаты можно экстраполировать на популяцию пациентов без диабета, так как преимущество активной инсулинотерапии было наиболее очевидным в подгруппе с легким и умеренным сахарным диабетом, особенно среди больных, не получавших инсулина до развития инфаркта миокарда. В этой подгруппе госпитальная смертность снизилась на 58% ($p < 0,05$), годовичная на 52% ($p < 0,02$).

По результатам наиболее масштабного метаанализа, объединившего 16 рандомизированных исследований с участием почти 5000 пациентов, выявлено снижение смертности среди получавших инфузию ГИКС пациентов с инфарктом миокарда на 18%. Однако, результаты этого метаанализа так и не были официально опубликованы [29].

В рандомизированном исследовании J. Pache и соавторов, обследовавших 312 пациентов с инфарктом миокарда, инфузия ГИКС проводилась после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии методом баллонной ангиопластики [30]. При этом не было выявлено достоверных различий между пациентами, получавшими инфузию ГИКС и контрольной группой по размеру зоны инфаркта и индексу сохранения миокарда (по данным сцинтиграфии), а также по 30-дневной летальности. В другом исследовании у пациентов с инфарктом миокарда, перенесших первичную ангиопластику, лечение с применением ГИКС также не имело преимуществ [31]. Тем не менее, при анализе подгрупп в этих исследованиях обнаружилось, что у больных сахарным диабетом на фоне инфузии ГИКС достоверно увеличился индекс сохранения миокарда [30], а у пациентов, не имевших исходно признаков сердечной недостаточности, отмечено достоверное снижение смертности [31].

Неоптимистичными оказались результаты крупнейшего на сегодняшний день исследования CREATE-ECLA (Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation – Estudios Cardiológicos Latinoamerica) [32]. В исследование был включён 20201 пациент в первые 12 часов от момента развития инфаркта миокарда. Большинству (83%) были выполнены реперфузионные вмешательства – тромболитическая терапия или первичная ангиопластика. Группы ГИКС и контроля достоверно не отличались по уровню смертности и частоте вторичных конечных точек – случаев остановки кровообращения, кардиогенного шока, повторного инфаркта миокарда. Между тем, в группе ГИКС было достоверно меньше случаев повторной ишемии миокарда в течение первых 7 дней ($p = 0,004$), и этот эффект сохранялся к 30-му дню ($p = 0,036$).

Результаты собственного клинического исследования

Нами было обследовано 43 пациента с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST на ЭКГ – нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда – 25 мужчин и 18 женщин в возрасте от 37 до 79 лет; средний возраст обследованных составил $63,9 \pm 10,3$ года, мужчин – $62,6 \pm 10,1$ года, женщин – $67,6 \pm 11,1$ лет. Обязательным условием для включения в исследование было наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии. Не включались

в исследование пациенты с сердечной недостаточностью Killip III–IV, снижением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 30%, гиперкалиемией (K^+ плазмы более 5,3 ммоль/л), хронической почечной недостаточностью Па ст. и выше, сахарным диабетом, тяжёлыми декомпенсированными сопутствующими заболеваниями.

Осуществлялся забор крови для определения биохимических маркеров повреждения миокарда (миоглобина, МВ-фракции креатинфосфокиназы и тропонина I) иммуноферментным методом с помощью электрохемилюминисцентного анализатора «Access» (Beckman Coulter, США).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sonoline G60S. Для выявления и определения выраженности локальных нарушений сократимости оценивалась амплитуда движения миокарда и степень его систолического утолщения в 16 сегментах в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [33]. Рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) и процент нормально функционирующего миокарда (%НМ).

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии оценивалась в ходе пробы с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer [34] в модификации Y. Hirooka и соавторов [35] и О.В. Ивановой и соавторов [36]. Для оценки изменения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7,5 МГц.

Эффекты терапии ГИКС в режиме высоких доз оценивались в ходе открытого рандомизированного исследования. Процедура рандомизации пациентов на две группы не предусматривала уравнивания по каким-либо критериям, в том числе по нозологическим формам ОКС.

Пациентам первой группы ($n = 20$), помимо стандартного лечения, соответствующего Российским национальным рекомендациям [37], в течение 24 часов проводилась инфузия ГИКС в режиме высоких доз. Приготовление глюкозо-инсулиново-калиевой смеси проводилось непосредственно перед инфузией в условиях процедурной на основе официального 20% раствора глюкозы («Медполимер», Санкт-Петербург) в пакетах по 500 мл путём удаления из пакета 125 мл раствора и добавления 125 мл 40% раствора декстрозы (Baxter, Германия), 30 мл 10% раствора хлорида калия (40 мэкв), 10 мл 25% раствора сульфата магния и 24 ЕД простого инсулина (Хумулин Регуляр, Eli Lilly & Company, США). Инфузия ГИКС производилась в периферическую вену с помощью помпового дозатора (Cure-Mate SM2100, Jong-Sang Techno Ltd., Корея). Пациенты второй группы ($n = 23$) получали только стандартное лечение. На фоне исследуемого лечения проводился мониторинг ЭКГ.

Измерение уровня гликемии проводилось в капиллярной крови с помощью анализатора EKF Biosen 5030 (EKF Diagnostic GmbH, Германия). Оценка проводилась при включении в исследование до начала лечения и далее каждые 6 часов на протяжении суток.

Повторное обследование проводилось через сутки. В среднем, длительность введения ГИКС в группу исследуемой терапии составила $24,6 \pm 1,2$ часа. Объём введённой смеси колебался в пределах от 1820 до 3290 мл и в среднем составил 2485 ± 368 мл. Проведение

терапии ГИКС по принятому протоколу характеризовалось хорошей переносимостью. Не было отмечено нежелательных явлений, потребовавших прекращения инфузии. Болезненность в области постановки венозного катетера без признаков развития флебита отмечалась у 3 (15%) пациентов, также у 3 (15%) больных отмечалось нарастание выраженности застойных явлений в лёгких по аускультативным данным, потребовавшее дополнительного назначения мочегонных. В ходе лечения отмечалась тенденция к уменьшению ЧСС, более выраженная и статистически значимая по сравнению с исходными значениями в группе исследуемого лечения, при отсутствии достоверных различий между группами. Исходные величины систолического и диастолического артериального давления в группах обычной терапии и исследуемого лечения достоверно не различались ($131,7 \pm 15,8/83,3 \pm 8,9$; $135,8 \pm 9,2/80,8 \pm 8,0$ мм рт. ст. соответственно). Через 24 часа лечения статистически значимой динамики АД не отмечалось ($130,0 \pm 9,8/81,3 \pm 3,1$ мм рт. ст. и $139,3 \pm 12,4/82,1 \pm 4,9$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$).

Диурез за сутки, в течение которых проводилась инфузия ГИКС, в группе исследуемого лечения в среднем составил 2135 ± 413 мл, что достоверно превышало аналогичный показатель в группе обычной терапии — 1433 ± 507 мл ($p = 0,024$). Баланс жидкости за указанный период времени в группе исследуемого лечения был положительным и составил 214 ± 107 мл. В группе обычной терапии баланс жидкости был близок к нейтральному: $-4,2 \pm 179$ мл ($p = 0,046$).

Исходный уровень гликемии составил $5,9 \pm 1,5$ ммоль/л в группе обычной терапии и $6,7 \pm 1,7$ ммоль/л в группе исследуемого лечения ($p > 0,05$). На фоне лечения через 6, 12, 18 и 24 часа в группе обычной терапии уровень гликемии оставался стабильным и составил соответственно $4,9 \pm 1,4$; $5,2 \pm 2,1$; $5,4 \pm 2,1$ и $5,1 \pm 1,7$ ммоль/л. В группе исследуемого лечения аналогичные показатели отражали тенденцию к увеличению гликемии в динамике: $6,4 \pm 2,3$; $7,1 \pm 1,5$; $7,3 \pm 2,0$ и $7,7 \pm 1,8$ ммоль/л соответственно. Через 24 часа уровень гликемии в группе исследуемого лечения был достоверно выше по сравнению с группой обычной терапии ($p = 0,011$). Случаев появления глюкозурии и кетонурии на фоне инфузии ГИКС зарегистрировано не было.

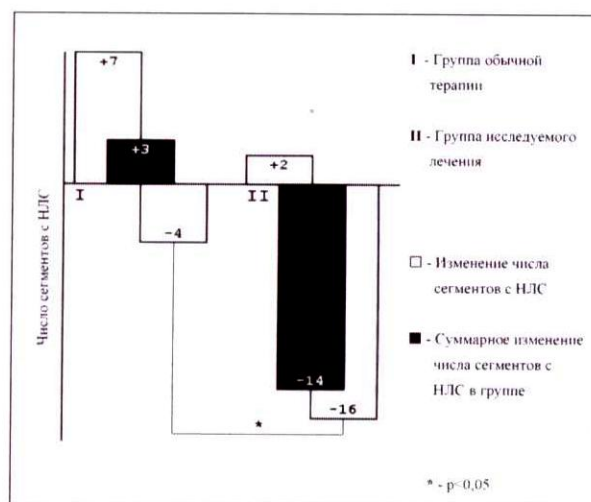
Динамика уровня биохимических маркеров повреждения миокарда в группах пациентов представлена в Таблице 1.

Динамика уровня биохимических маркеров повреждения миокарда в группах определялась преимущественно, изменением их уровня у больных с не-Q инфарктом

миокарда. При повторном эхокардиографическом исследовании через 24 часа не выявлено значимых различий показателей, отражающих размеры полостей и толщину стенок камер сердца между группами. В группе ГИКС был выше относительный прирост фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по Simpson ($11,8 \pm 5,1\%$) по сравнению с контрольной группой ($2,7 \pm 2,9\%$; $p = 0,042$).

При повторном эхокардиографическом исследовании в группе обычной терапии улучшение локальной сократимости левого желудочка зарегистрировано у 3 (13,0%) пациентов, ухудшение сократимости отмечалось у 4 (17,4%) больных. В группе исследуемого лечения улучшение сократимости миокарда имело место у 9 (45,0%) больных, ухудшение у 2 (10,0%) пациентов. Улучшение регионарной сократимости миокарда достоверно чаще выявлялось в группе исследуемого лечения ($p = 0,046$). У пациентов группы обычной терапии положительная динамика отмечалась в 7,1% сегментов с исходным нарушением сократительной функции; в группе исследуемого лечения сократимость улучшилась в 32,7% сегментов ($p = 0,021$). Ухудшение локальной сократимости левого желудочка в группе обычной терапии зарегистрировано в 7 сегментах и в группе исследуемого лечения — в 4 сегментах, $p = 0,69$ (Рисунок 1).

Рис. 1. Изменение числа сегментов левого желудочка с нарушением локальной сократимости на фоне терапии



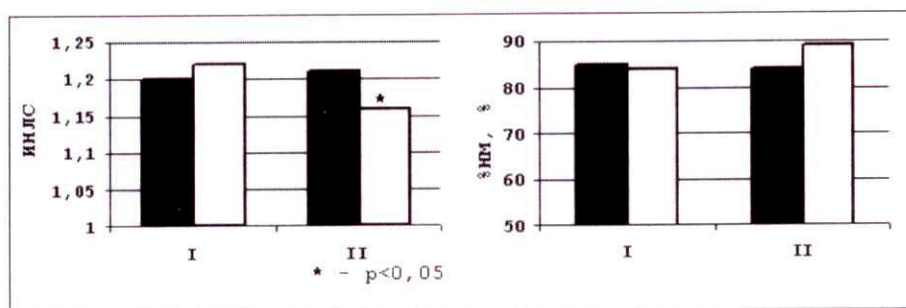
На фоне лечения в группе обычной терапии произошло увеличение числа сегментов с нарушениями локальной сократимости на 5,4%. У пациентов, получавших инфузию ГИКС, число сегментов ЛЖ с нарушением сократимости уменьшилось на 28,6%. Соответственно, в группе обычной терапии на фоне лечения произошло не-

Таблица 1
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Группа контроля		Группа ГИКС	
	Исходно	Через 24 ч.	Исходно	Через 24 ч.
Миоглобин, нг/мл	$54,7 \pm 37,9$	$35,8 \pm 24,5$	$77,5 \pm 23,8$	$39,6 \pm 15,5$
КФК общая, нг/мл	$109,3 \pm 85,1$	$178,0 \pm 114,6$	$160,9 \pm 96,2$	$130,7 \pm 99,9$
КФК МВ, нг/мл	$9,3 \pm 6,9$	$22,9 \pm 15,6$	$8,9 \pm 6,5$	$2,4 \pm 1,6^*$
Тропонин I, нг/мл	$0,70 \pm 0,59$	$2,23 \pm 1,08$	$0,83 \pm 0,52$	$0,54 \pm 0,34^*$

* - $p < 0,01$ по сравнению с группой обычной терапии.

Рис. 2. Динамика показателей локальной сократимости миокарда



I – Группа обычной терапии; II – Группа исследуемого лечения
 ■ – Исходное значение; □ – Значение показателя через 24 ч. терапии

значительное увеличение индекса нарушения локальной сократимости с $1,20 \pm 0,07$ до $1,21 \pm 0,05$ ($p > 0,05$). В группе исследуемого лечения ИНЛС снизился с $1,22 \pm 0,08$ до $1,16 \pm 0,09$ ($p = 0,038$). Изменение % НМ в обеих группах не было статистически достоверным (Рисунок 2).

Повторное исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии через 24 часа было выполнено 31 пациенту. В целом в обследованной группе пациентов на фоне лечения отмечалось снижение частоты выявления нормальных значений ЭЗВД ($p = 0,052$) за счёт увеличения частоты выявления парадоксальной вазоконстрикторной реакции в ходе пробы с реактивной гиперемией. Средняя величина относительного прироста диаметра плечевой артерии в ходе теста снизилась с $2,7 \pm 8,5$ до $1,4 \pm 6,1\%$ ($p > 0,05$). Увеличение частоты вазоконстрикторного ответа было наиболее выраженным у пациентов с не-Q ИМ ($n = 12$) – с 50,0% до 91,7% ($p = 0,034$).

У пациентов, получавших обычную терапию ($n = 15$), величина относительного прироста диаметра плечевой артерии в ходе повторного теста с реактивной гиперемией через 24 часа составила $1,5 \pm 7,3\%$; у больных, получавших инфузию ГИКС ($n = 16$), $1,2 \pm 9,0\%$ ($p > 0,05$). В подгруппах пациентов со снижением ЭЗВД и вазоконстрикторным ответом в зависимости от характера терапии результаты проб также достоверно не различались. Динамика относительного прироста диаметра плечевой артерии составила $-3,5 \pm 6,1\%$ на фоне обычной терапии и $-2,7 \pm 5,5\%$ на фоне инфузии ГИКС ($p > 0,05$). Мониторирование ЭКГ в период исследуемого лечения выполнялось у всех пациентов. Число ишемических эпизодов за период мониторинга составило в среднем $2,7 \pm 4,1$ у пациента (от 0 до 17). Лишь 41,2% всех зарегистрированных ишемических эпизодов сопровождалось ангинозным болевым синдромом.

В группе исследуемого лечения число ишемических эпизодов за весь период мониторинга было несколько меньшим по сравнению с группой обычной терапии, $2,2 \pm 5,3$ и $3,4 \pm 4,9$ соответственно, однако это различие не было статистически достоверным ($p = 0,083$). При сравнении средней частоты эпизодов ишемии за последние 12 часов мониторинга в группе исследуемого лечения их число было достоверно меньше по сравнению с группой обычной терапии ($1,3 \pm 1,6$ и $2,5 \pm 1,9$ соответственно, $p = 0,021$). Доля пациентов, имевших эпизоды ишемии за последние 12 часов мониторинга, также была достоверно ниже в группе исследуемого лечения. В группе

обычной терапии число ишемических эпизодов за время мониторинга коррелировало с относительным приростом диаметра плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией ($R = -0,63$; $p < 0,05$). В группе исследуемого лечения отмечалась корреляционная связь числа ишемических эпизодов за последние 12 часов инфузии с относительным снижением уровня тропонина I на фоне инфузии ГИКС ($R = -0,71$; $p < 0,05$).

Частота неблагоприятных событий за весь период наблюдения в сравниваемых группах достоверно не различалась. При сравнении множительных оценок Каплана-Мейера для конечной точки, включающей летальный исход от сердечно-сосудистых причин, развитие инфаркта миокарда и ухудшение течения ИБС, потребовавшее госпитализации в группах обычной терапии и исследуемого лечения, достоверных различий между группами также не было выявлено (Рисунок 3). Медиана времени наступления неблагоприятного события в группе обычной терапии составила 19 дней, а в группе исследуемого лечения 51 день. Среднее время наступления неблагоприятного события составило $19,0 \pm 25,1$ и $48,7 \pm 25,5$ дней соответственно. При выборе условной границы в 10 дней между ранним и отсроченным периодами у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма ST установлено, что прогностически группа исследуемого лечения характеризуется достоверно большей кумулятивной долей неблагоприятных событий в период с 11 по 90 день (Рисунок 4).

Таким образом, в группе исследуемого лечения по

Рис. 3. Сравнительная оценка частоты наступления комбинированной конечной точки в выделенных группах за период проспективного наблюдения

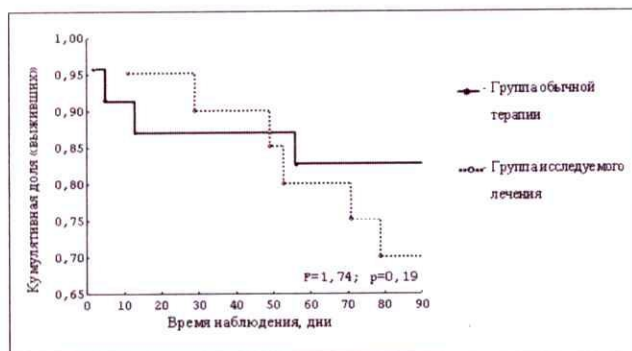
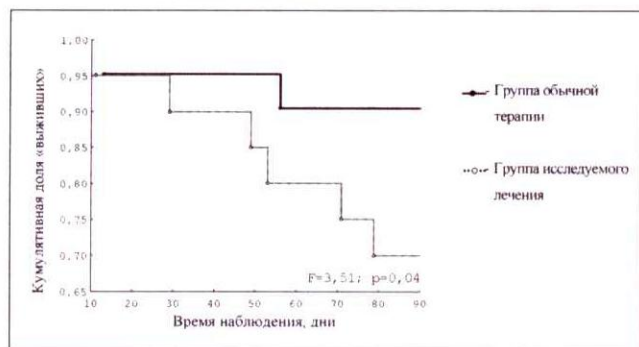


Рис. 4. Сравнительная оценка частоты наступления комбинированной конечной точки в выделенных группах в период с 11 по 90 день



сравнению с контрольной группой, при отсутствии достоверных различий в частоте неблагоприятных событий за весь период проспективного наблюдения, отмечалось относительное снижение риска в ранние сроки заболевания за счёт его значимого увеличения в последующий период.

Обсуждение

Результаты ранее проведенного нами экспериментального исследования не обнаружили выраженного кардиопротективного эффекта от применения ГИКС в период, предшествующий экспериментальному инфаркту миокарда на модели изолированного сердца крысы [24]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в эксперименте на собаках *in vivo*, в которых 75-минутная ГИК-инфузия перед 60-минутной коронароокклюзией также не приводила к уменьшению размера инфаркта [18]. Объяснение этого может состоять в следующем. Предполагается, что инсулин как компонент ГИК смеси усиливает кардиопротекцию путем активации АТФ-зависимых калиевых каналов. Между тем, глюкоза уменьшает активность этих каналов, и этот эффект доминирует, когда гипергликемия предшествует ишемии [18]. При инфузии ГИКС в реперфузионный период нами обнаружена лишь статистически недостоверная тенденция к увеличению объема жизнеспособного миокарда [24]. В литературе известны положительные результаты по увеличению зоны жизнеспособного миокарда, которые были получены в эксперименте на крысах *in vivo*: после 30-минутной коронароокклюзии с последующей 180-минутной реперфузией с применением ГИК инфузии наблюдалось значимое уменьшение зоны инфаркта по сравнению с контролем [13]. В другом исследовании *in vivo* на крысах, но с более продолжительным (6 часов) введением ГИКС в реперфузионный период также было установлено кардиопротективное действие ГИКС [15]. Однако в эксперименте на собаках не было отмечено уменьшения зоны инфаркта после инфузии ГИКС [38]. Возможно, выраженность кардиопротективного эффекта ГИК смеси зависит от длительности инфузии в период реперфузии, а также от экспериментальной модели. В частности, результаты, полученные на модели изолированного перфузируемого сердца, принципиально отличаются тем, что отражают эффекты ГИКС, вводимой в период, предшествующий или следующий за глобальной ишемией всей массы миокарда. Как известно, ГИК терапия направлена непосредственно на кардиомиоциты

и позволяет более эффективно утилизировать кислород при ишемии. В условиях, когда инфузия проводится вне ишемического эпизода, по-видимому, кардиопротекция может реализоваться только за счет уменьшения реперфузионного повреждения.

В варианте эксперимента, отличающимся более продолжительной инфузией ГИКС в реперфузионный период, наблюдалась тенденция к увеличению зоны жизнеспособного миокарда и значимое уменьшение желудочковых нарушений ритма. По-видимому, увеличение времени инфузии ГИКС в реперфузионный период способствует уменьшению объема необратимо поврежденного миокарда. В эксперименте с пролонгированной глобальной ишемией миокарда ишемическое preconditionирование не усиливало эффективности ГИКС [24]. Между тем, preconditionирование может рассматриваться как одно из наиболее эффективных эндогенных кардиопротективных воздействий, клиническая реализация которого и взаимодействие с лекарственными препаратами, не исключая и ГИКС, практически не исследованы. В качестве варианта ишемического preconditionирования в клинической практике может рассматриваться нестабильная стенокардия, наличие которой в прединфарктный период ограничивает объем поврежденного миокарда. Баллонная ангиопластика, в процессе которой миокард подвергается повторным эпизодам ишемии/реперфузии при раздувании баллона, представляет собой демонстративную модель preconditionирования. В исследовании, включающем 37 пациентов, было показано, что совместное применение ГИКС и ангиопластики существенно уменьшало зону инфаркта [39]. Результаты более крупного исследования, включавшего 940 больных с ОИМ, которым выполнялась ангиопластика и рандомизировано назначалась или не назначалась 8–12 часовая инфузия ГИКС, показали, что дополняющая проведение ангиопластики ГИК инфузия уменьшает смертность среди больных ОИМ без признаков сердечной недостаточности [31].

Таким образом, эффективность сочетанного использования клинических эквивалентов ишемического preconditionирования, по-видимому, актуального при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST, и инфузии ГИКС должна быть оценена в дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях.

Инфузия ГИКС в режиме высоких доз является хорошо изученным вмешательством у пациентов с Q-инфарктом миокарда. Есть существенные различия в результатах ранних рандомизированных исследований [26], их метаанализа [29] у этой группы пациентов и крупных многоцентровых проектов последних лет [40], что обычно связывают с особенностями дизайна исследований, проводившихся более двадцати лет тому назад и изменениями в стандартах лечения [41]. Другая, несколько менее изученная сфера применения ГИКС — периоперационный период кардиохирургических вмешательств [42].

Дисфункция эндотелия часто рассматривается как триггерный механизм в патогенезе острого коронарного синдрома [43]. Высокая частота выявления эндотелиальной дисфункции у обследованных пациентов представляется вполне закономерной. При остром коронарном синдроме этот феномен часто носит обратимый

характер [44]. Известные по публикациям ряда авторов ассоциации степени выраженности эндотелиальной дисфункции с гиперхолестеринемией [45], тяжестью коронарной патологии [46], положительный эффект регулярной терапии препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [47] отмечались и у обследованных пациентов.

Инфузия ГИКС в режиме высоких доз хорошо переносилась, характеристики безопасности лечения соответствовали имеющимся литературным данным [32]. Нежелательных явлений, потребовавших прекращения инфузии, зарегистрировано не было.

Введение ГИКС сопровождалось увеличением диуреза, адекватным объёму вводимой жидкости. При оценке общего баланса за время инфузии в группе исследуемого лечения отмечалась тенденция к задержке жидкости в количестве, составляющем около 10% объёма суточного диуреза. Не вполне ясно, связан ли этот эффект со специфическим действием компонентов ГИКС или обусловлен значительным объёмом инфузии. Вместе с тем, изменения баланса жидкости на указанную величину, по-видимому, не имеют клинического значения.

Инфузия ГИКС сопровождалась достоверным увеличением уровня гликемии по сравнению с группой контроля. Аналогичный эффект отмечался у пациентов, получавших ГИКС в исследовании CREATE-ECLA [32]. В последние годы гипергликемия у пациентов с тяжёлыми соматическими заболеваниями, в том числе ИМ, рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор, ассоциированный с увеличением риска нежелательных событий [48]. Исключение нежелательной гипергликемии возможно при использовании схемы введения ГИКС, предложенной A. Chaudhuri и соавторами — инфузии инсулина в фиксированной дозе в сочетании с титрованием дозы других компонентов под лабораторным контролем для поддержания нормогликемии и нормокалиемии [49]. Следует отметить значительные сложности в практической реализации подобного подхода.

Инфузия ГИКС также приводила к снижению уровня специфических биохимических маркеров повреждения миокарда по сравнению с контрольной группой, в которой динамика уровня миоглобина, МВ-фракции КФК и тропонина I носила типичный характер. В группе исследуемого лечения отмечалось значимое снижение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы и тропонина I по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня тропонина I на фоне инфузии ГИКС описано у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [50] и в периоперационном периоде при проведении баллонной ангиопластики, а также у пациентов с ИМ с зубцом Q на фоне инфузии инсулина [10, 51]. Поскольку уровни МВ-фракции КФК и тропонина I в крови достаточно точно отражают объём поражения миокарда [52], снижение этих показателей может рассматриваться как доказательство ограничения миокардиального повреждения и кардиопротективного действия ГИКС.

В обследованной группе инфузия ГИКС сопровождалась значимым улучшением локальной сократимости ЛЖ и увеличением фракции выброса (по Simpson). Подобное действие ГИКС, сопоставимое с эффектом инфузии малых доз добутаммина, описано у пациентов

с хронической ИБС [53, 54] и на 5–7 сутки инфаркта миокарда передней локализации [54]. Очевидно, выраженность улучшения сократимости ЛЖ в каждом конкретном случае зависит от наличия и распространённости зон жизнеспособного дисфункционального миокарда. Неясно, способствует ли инфузия ГИКС, помимо улучшения сократимости заведомо жизнеспособных зон, собственно сохранению жизнеспособности ишемизированного и реперфузируемого миокарда. Если подобный эффект имеет место, также неясно, как он соотносится с динамикой сократительной функции. Принимая во внимание снижение уровня биохимических маркеров повреждения миокарда на фоне инфузии ГИКС и отсутствие корреляционных связей между их динамикой и динамикой сократительной функции, этот эффект инфузии ГИКС представляется вероятным и независимым от влияния на глобальную сократимость миокарда.

Вполне закономерной представляется наибольшая выраженность улучшения сократительной функции миокарда на фоне инфузии ГИКС у пациентов группы высокого риска, имеющих клинические признаки многососудистой обструкции, так как именно у этих пациентов имеются предпосылки для формирования обширных зон дисфункционального жизнеспособного миокарда на фоне повторных эпизодов ишемии и реперфузии, характерных для ОКС без подъёма сегмента ST.

Одним из предполагаемых механизмов увеличения сократимости миокарда на фоне инфузии ГИКС является увеличение экспрессии генов β -адренорецепторов и белков, отвечающих за обмен кальция в кардиомиоцитах под действием инсулина [50]. Отсутствие улучшения сократимости через 3 часа инфузии ГИКС при отчётливом положительном эффекте через 24 часа в обследованной группе пациентов может рассматриваться как косвенное подтверждение данной гипотезы, поскольку подобный механизм действия предполагает наблюдавшийся отсроченный эффект. У пациентов в подострой стадии ИМ с зубцом Q описано быстрое (в пределах 0,5–1 часа) улучшение локальной сократимости миокарда на фоне инфузии ГИКС [54], что, по-видимому, связано с различиями в механизмах формирования сократительной дисфункции, в частности, значении реперфузионного повреждения, и роли эффектов ГИКС у пациентов с текущим Q-ИМ и ОКС без подъёма сегмента ST.

По литературным данным, влияние инфузии ГИКС на функцию эндотелия представляется неоднозначным. С одной стороны, введение инсулина, а также концентрированного раствора глюкозы может способствовать продукции эндогенного NO [55], с другой — повышение концентрации ионов калия приводит к усилению сократимости гладкомышечных клеток стенок крупных артерий в условиях гипоксии и провоцирует вазоспазм, возможно, связанный с изменением чувствительности сосудистой стенки к NO. Хотя следует иметь в виду, что существуют различия в реакции сосудов на инфузию ГИКС в зависимости от их локализации: так, в коронарных артериях, в отличие от бедренной артерии, гиперконтрактильность в условиях гипоксии не выявляется [56]. Это, вероятно, может оказывать влияние на результаты оценки функции эндотелия по изменению диаметра плечевой артерии в ходе теста с реактивной

гиперемией. Отсутствие значимого влияния инфузии ГИКС на выраженность дисфункции эндотелия у обследованных пациентов может объясняться и разнонаправленностью эффектов её компонентов.

Терапия ГИКС приводила к уменьшению числа ишемических эпизодов по данным мониторингирования ЭКГ, но этот эффект носил отсроченный характер и становился значимым лишь спустя 12 часов от начала инфузии. Вместе с тем, уменьшение числа ишемических эпизодов на фоне инфузии ГИКС ассоциировалось со снижением уровня тропонина I, что, по-видимому, отражает важную роль ограничения рекуррентной ишемии для предупреждения необратимого повреждения миокарда. По литературным данным, в крупном многоцентровом исследовании инфузия ГИКС также приводила к значимому уменьшению числа ишемических эпизодов у пациентов с текущим ИМ с зубцом Q [32].

Результаты последних исследований, посвященных изучению эффективности терапии ГИКС у больных ОКС с подъемом сегмента ST, в том числе совместный анализ данных исследований CREATE-ECLA и OASIS-6 (суммарно 22949 пациентов), показали отсутствие влияния терапии ГИКС на какую-либо важную клиническую конечную точку в течение 30 дней [40]. При этом гипергликемия, гиперкалиемия и перегрузка объемом жидкости, возникающие на фоне инфузии ГИКС, оказались предикторами неблагоприятного исхода в течение первых 3 суток текущего инфаркта миокарда с зубцом Q. Однако в наиболее масштабном исследовании CREATE-ECLA (20201 пациент) сроки с момента дебюта заболевания до начала введения ГИКС составляли, в среднем, свыше 5 часов, что исключало реализацию протективного эффекта в отношении реперфузионного повреждения [41]. В обследованной группе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST терапия ГИКС ассоциировалась с ухудшением отсроченного прогноза заболевания. При этом доказательств негативного влияния инфузии ГИКС на частоту неблагоприятных событий в первые 10 дней заболевания не получено.

Сохранение жизнеспособности миокарда на фоне кардиопротективного действия ГИКС представляется наиболее вероятным объяснением полученных результатов, поскольку неблагоприятное влияние наличия зон жизнеспособного дисфункционалирующего миокарда на прогноз заболевания хорошо известно [57, 58].

Таким образом, 24-часовая инфузия ГИКС в режиме высоких доз пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST обладает антиишемическим и кардиопротективным эффектом, проявляющимся в ограничении объема поражения, улучшении локальной сократимости миокарда и, вероятно, в улучшении раннего прогноза заболевания. Между тем, без проведения хирургической реваскуляризации сохранение жизнеспособного миокарда в зоне ишемии в результате инфузии ГИКС ассоциируется с увеличением риска отсроченных неблагоприятных коронарных событий. Эффекты инфузии ГИКС в сочетании с последующей хирургической реваскуляризацией в отношении отдаленного прогноза у указанной группы пациентов требуют дальнейшего изучения. В настоящее время инфузия ГИКС у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST может рассматриваться как эффективное кардиопротективное вмешательство в

случае невозможности выполнения экстренной хирургической реваскуляризации, при условии последующего её выполнения в течение ближайших 10 дней.

Литература

1. Apstein C.S. Metabolic approaches in ischaemic heart disease. *Eur. Heart J.* 1999; 1(Suppl. O): O1–O10.
2. Rackley C.E., Russel R.O., Rogers W.J. et al. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1981; 102: 1038–1049.
3. Eberli F.R., Weinberg E.O., Grice W.N. 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: 466–481.
4. Oliver M., Opie L. Effect of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet.* 1994; 343: 155–158.
5. Ferrari R. Healthy versus sick myocytes: metabolism, structure and function. *Eur. Heart J.* 2002; 4(Suppl. G): G1–G12.
6. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. *Eur. Heart J.* 1999; 1(Suppl. O): O32–O39.
7. King L., Boucher F., Opie L.H. Coronary flow and glucose delivery as determinants of contracture in the ischemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 701–725.
8. Kurien V., Yates P., Oliver M.F. Free fatty acids, heparin and arrhythmias during experimental myocardial infarction. *Lancet.* 1969; 2: 185–187.
9. Das U.N. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Current opinion in critical care.* 2003; 9: 375–383.
10. Chaudhuri A., Janicke D., Wilson M.F. et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109: 849–854.
11. Hoedemaekers C.V., Pickkers P., Netea M.G. et al. Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial [ISRCTN95608630]. *Critical Care.* 2005; 9: R790–R797.
12. Yellon D.M., Baxter G.F. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distinct dream or near reality? *Heart.* 2000; 83: 381–387.
13. Jonassen A.K., Brar B.K., Mjos O.D. et al. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32: 757–764.
14. Jonassen A.K., Sack M.N., Mjos O.D. et al. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ. Res.* 2001; 89: 1191–1198.
15. Gao F., Gao E., Yue T.L. et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation.* 2002; 105: 1497–1502.
16. Zhang L., Zhang L., Li Y.H. et al. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 164–170.
17. Sack M.N., Yellon D.M. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1404–1407.
18. LaDisa J.F., Krolikowski J.G., Pagel P.S. et al. Cardioprotection by glucose-insulin-potassium: dependence on KATP channel opening and blood glucose concentration before ischemia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H601–H607.
19. Folmes C.D., Clanachan A.S., Lopaschuk G.D. Fatty acids attenuate insulin regulation of 5'-AMP-activated protein kinase

and insulin cardioprotection after ischemia. *Circulation Research*. 2006; 99: 61–67.

20. Kloner R.A., Rezkalla S.H. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 276–286.

21. Oliver M.F. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am. J. Med.* 2002; 112: 305–311.

22. Liu J.G., Shu H., Shen F.M. et al. Effects of glucose-insulin-potassium on baroreflex sensitivity, left ventricular function and ventricular arrhythmia in the subacute phase of myocardial infarction in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003; 17:443–448.

23. Angelos M.G., Murray H.N., Gorsline R.T. et al. Glucose, insulin and potassium (GIK) during reperfusion mediates improved myocardial bioenergetics. *Resuscitation*. 2002; 55: 329–336.

24. Нифонтов Е.М., Щербак Н.С., Яковлев А.Н. и соавт. Кардиопротективные эффекты высокодозной глюкозо-инсулино-калиевой смеси и ишемического preconditionирования в эксперименте на модели изолированного сердца крысы. *Кардиология СНГ*. 2005; 3(2): 154–159.

25. Kones R.J. Glucose, insulin, and potassium therapy for heart disease. History of GIK therapy. *New York State J. Med.* 1975; 75: 1463–1492.

26. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomised placebo controlled trials. *Circulation*. 1997; 96: 1152–1156.

27. Diaz R., Paolasso E., Piegas L. et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial. *Circulation*. 1998; 98: 2227–2234.

28. Malmberg K., Ryden L., Hamsten A. et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1337–1344.

29. Candey A. High-dose GIK does not improve mortality. www.theheart.org. - Nov 8, 2004.

30. Pache J., Kastrati A., Mehilli J. et al. Metabolic protection with glucose-insulin-potassium infusion in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2002; 4(Abstr. Suppl.): 586.

31. van der Horst L.C., Zijlstra F., van't Hof A.W. et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 784–781.

32. Mehta S.R., Yusuf S., Diaz R. et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The CREATE–ECLA randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2005; 293: 437–446.

33. Scibiller N.B., Sbab P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 2: 358–367.

34. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115.

35. Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T. et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 948–55.

36. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и соавт. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 1998; 6: 37–40.

37. Оганов Р.Г., Аганов А.А., Акчурин Р.С. и соавт. Лечение острых коронарных синдромов без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ. *Consilium Medicum*. 2001; 3: 4–15.

38. Heng M.K., Norris R.M., Peter T. et al. The effect of glucose-insulin-potassium on experimental myocardial infarction in the dog. *Cardiovasc. Res.* 1978; 12: 429–35.

39. Castro P.F., Larrain G., Baeza R. et al. Effects of glucose-insulin-potassium solution on myocardial salvage and left ventricular function after primary angioplasty. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2152–2155.

40. Diaz R., Goyal A., Mehta S.R. et al. Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J.A.M.A.* 2007; 298: 2399–2405.

41. Apstein C.S. Glucose-insulin-potassium infusion and mortality in the CREATE- ECLA trial. *J.A.M.A.* 2005; 293: 2596–2597.

42. Schipke J.D., Friebe R., Gams E. Forty years of glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 479–485.

43. Ayala T.H., Schulman S.P. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol. Clin.* 2006; 24: 19–35.

44. Elbaz M., Carrie D., Baudeux J.L. et al. High frequency of endothelial vasomotor dysfunction after acute coronary syndromes in non-culprit and angiographically normal coronary arteries: a reversible phenomenon. *Atherosclerosis*. 2005; 181: 311–319.

45. Chowieczyk P.J., Watts G.F., Cockcroft J.R. et al. Impaired endothelium – dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1992; 340: 1430–1432.

46. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *New Engl. Journ. Med.* 1986; 315: 1046–1051.

47. Vaughan D.E. Endothelial function, fibrinolysis, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Clin. Cardiology*. 1997; 20 (Suppl. II): II–34–II–37.

48. Meijering S., Corstjens A., Tulleken J.E. et al. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care*. 2006; 10: 19–27.

49. Chaudhuri A., Janicke D., Wilson M. et al. Effect of modified glucose-insulin-potassium on free fatty acids, matrix metalloproteinase, and myoglobin in ST-elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1614–1618.

50. Ranasinghe A.M., McCabe C.J., Quinn D.W. et al. How does glucose insulin potassium improve hemodynamic performance? Evidence for altered expression of beta-adrenoreceptor and calcium handling genes. *Circulation*. 2006; 114(Suppl. 1): I239–I244.

51. Celkan M.A., Kazaz H., Daglar B. et al. Effects of glucose-insulin-potassium solution on cardiac cytokines and enzymes. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54: 532–536.

52. Bhayana V., Henderson A.R. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin. Biochem.* 1995; 28: 1–29.

53. Khoury V.K., Haluska B., Prins J. et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003; 89: 61–65.

54. Yetkin E., Senen K., Ileri M. et al. Comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography and echocardiography during glucose-insulin-potassium infusion for detection of myocardial viability after anterior myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2002; 13: 145–149.

55. Leya F., Rauchhaus M., Anker S.D. et al. Non-invasive assessment of vascular function. Paradoxal vascular response to intravenous glucose in coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 39–44.

56. Nava P., Carbo R., Guarner V. Coronary and femoral arterial contraction with high glucose, insulin, and glucose-insulin-potassium solution: effects of hypoxia. *Heart and vessels*. 2002; 16: 57–63.

57. Lee K.S., Marwick T.H., Cook S.A. et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation*. 1994; 90: 2687–2694.

58. Nijland F., Kamp O., Verhorst P.M. et al. In-hospital and long-term prognostic value of viable myocardium detected by dobutamine echocardiography early after acute myocardial infarction and its relation to indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 949–955.