

Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор)

И. А. Козлов^{1,2}, Т. В. Клыпа³

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Glucose-insulin Mixture as a Cardioprotective Agent in Cardiology and Cardiac Surgery (Review)

Igor A. Kozlov^{1,2}, Tatiana V. Klypa³

¹ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of the Russia,
28 Orekhovy bulvar, Moscow 115682, Russia

В обзоре литературы представлен анализ публикаций, посвященных использованию инсулино-глюкозной смеси в качестве кардиопротектора при остром инфаркте миокарда и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением (ИК). Кратко изложены исторические аспекты внедрения инсулино-глюкозной терапии в кардиологии и кардиохирургии. Проанализированы возможные механизмы действия глюкозо-инсулин-калиевой смеси при острой ишемии и инфаркте миокарда (нормализация электрических процессов на мембране кардиомиоцитов, пополнение метаболических субстратов и увеличение гликолитической продукции аденозинтрифосфорной кислоты, снижение интенсивности окисления неэстерифицированных жирных кислот, уменьшение апоптоза и др.). Рассмотрены результаты клинических исследований по назначению смеси при остром инфаркте миокарда, включая данные мета-анализов. Продemonстрировано, что роль и клиническая эффективность рассматриваемой лечебно-профилактической меры при остром инфаркте миокарда остаются предметом дискуссии и требует дальнейших исследований. Также проанализированы современные концепции, объясняющие кардиопротекторные эффекты глюкозы и инсулина при операциях с ИК (уменьшение инсулинорезистентности, активизация анаплерозиса, стимуляция внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих сохранение жизнеспособности клеток, снижение выраженности системной воспалительной реакции, иммуномодулирующее действие, и др.). Представлены результаты клинических исследований, включая данные рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, выполненных за последние 5 лет и продемонстрировавших отсутствие влияния глюкозо-инсулиновой терапии на госпитальную летальность. Вместе с тем, в ряде работ выявлены и обсуждаются ее положительные эффекты: снижение частоты периперационных инфарктов миокарда, уменьшение интенсивности инотропной поддержки, лучшие значения послеоперационного сердечного индекса и укорочение длительности послеоперационной искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении интенсивной терапии и др. Сделано заключение, что в последние годы отмечается возрат интереса к лечебно-профилактическому использованию глюкозо-инсулиновой смеси как в экстренной кардиологии, так и в кардиохирургии.

Ключевые слова: глюкозо-инсулин-калиевая смесь; адьювантная кардиопотекция; инсулин; глюкоза; углеводный метаболизм при остром инфаркте миокарда; гипергликемия в кардиохирургии

The literature review presents an analysis of publications describing the use of a glucose-insulin mixture as a cardioprotective agent in acute myocardial infarction and in cardiac surgeries with extracorporeal circulation (ECC). It summarizes historical aspects of implementation of the glucose-insulin therapy in cardiology and cardiac surgery. Possible mechanisms of action of the glucose-insulin-potassium mixture in acute ischemia and myocardial infarction were analyzed (normalization of electrical processes on the cardiomyocyte membrane, replenishment of metabolic substrates and increased production rate of adenosine triphosphoric acid due to gly-

Адрес для корреспонденции:

Игорь Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence to:

Igor Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

colysis, decreased intensity of non-esterified fatty acid oxidation, decreased apoptosis, etc.). It discusses results of clinical studies evaluating prescription of the mixture for acute myocardial infarction, including data from meta-analyses. It demonstrated that the role and the clinical efficacy of the preventive and therapeutic measure under consideration in acute myocardial infarction are still the subject of discussion and require further research. It also analyzed modern concepts explaining the cardioprotective effects of insulin and glucose during surgeries with ECC (decreased insulin resistance, activation of anaplerosis, stimulation of intracellular signaling pathways maintaining the viability of cells, reduction of the severity of systemic inflammatory response, immunomodulating effect, etc.). Review discusses results of clinical studies including data from randomized clinical trials and meta-analyses performed over the last 5 years that demonstrated the absence of the effect of the glucose-insulin therapy on the hospital mortality. Various studies demonstrated its positive effects including decreased incidence of peri-operative myocardial infarctions and intensity of inotropic support, increased values of postoperative cardiac index, decreased duration of postoperative mechanical ventilation and ICU stay, etc. Review concludes that the interest to the therapeutic and preventive use of the glucose-insulin mixture in both emergency cardiology and cardiac surgery has been revived recently.

Key words: *glucose-insulin-potassium mixture; adjuvant cardioprotection; insulin; glucose; carbohydrate metabolism in acute myocardial infarction; hyperglycemia in cardiac surgery*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-57-72

Введение

Глюкозо-инсулиновая кардиотропная терапия, по-видимому, является одной из старейших лечебных мер, сохранивших актуальность до наших дней и продолжающих привлекать внимание исследователей. Более 100 лет назад в British Medical Journal A.Goulston описал успешное применение больших количеств тростникового сахара для лечения дилатационной кардиомиопатии, клапанных пороков сердца и некоторых других этиологических вариантов хронической недостаточности кровообращения [1]. Во введении автор указал, что посылкой к такому лечению нарушений функции сердца явились данные о большой роли гликогена в работе мышц. В 1927 г. M.B.Visscher и E.A.Muller [2] продемонстрировали, что инсулин повышает сократительную функцию изолированного сердца млекопитающих, не оказывая прямого действия на интенсивность окислительных процессов в миокарде. В 1933 г. C.L.Evans и соавт. в эксперименте продемонстрировали, что в ишемизированном миокарде возрастает потребление глюкозы [3].

На начальном этапе развития кардиохирургии с искусственным кровообращением (ИК) возможность метаболической защиты миокарда от пагубных эффектов ишемии-реперфузии с помощью естественного биоэнергетического субстрата глюкозы и анаболического гормона инсулина, регулирующего углеводный метаболизм, вновь привлекла внимание исследователей. Превентивная инфузия глюкозы и инсулина, направленная на увеличение интрамиокардиальных запасов гликогена, должна была поддержать биоэнергетику сердца во время пережатия аорты за счет анаэробного гликолиза. В 1959 г. H.L.Conn и соавт. [4] показали в эксперименте, что при отсутствии специальных мер защиты миокарда увеличенный за счет подготовки глюкозой и инсули-

Introduction

The glucose-insulin cardiotropic therapy is apparently one of the oldest therapeutic options that have preserved their relevance to the present day and continue to attract the attention of researchers. More than 100 years ago, in the British Medical Journal, A.Goulston described an experience of the successful use of large quantities of sugarcane for the treatment of dilated cardiomyopathy, valvular heart defects and other etiological variants of chronic circulatory failure [1]. In the introduction, the author stated that data on a significant role of glycogen in muscles functioning became a precondition for the treatment of heart dysfunctions. In 1927, M.B.Visscher and E.A.Muller [2] demonstrated that insulin increased the contractile function of an isolated mammal's heart without any direct effect on the intensity of oxidative processes in the myocardium. In 1933, the experiment of C.L.Evans et al. demonstrated that the consumption of glucose increased in the ischemic myocardium.

In the earliest period of the development of cardiac surgery with extracorporeal circulation (ECC), researchers' interest in the possibility of metabolic protection of the myocardium from harmful effects of ischemia-reperfusion using a natural bioenergetic substrate, glucose, and an anabolic hormone, insulin, which regulates the carbohydrate metabolism, revived. A preventive infusion of glucose and insulin to increase intramyocardial stocks of glycogen was supposed to support heart's bioenergetics during the aortic cross-clamping due to anaerobic glycolysis. In 1959, H.L.Conn et al. [4] demonstrated the cardioprotective effect of glycogen stocks augmented due to administration of glucose and insulin had a limited duration without specific protective measures for the myocardium. Lactate accumulation and acidosis quickly become the main factors affecting cardiomyocytes.

ном запас гликогена в условиях полной аноксии обладает очень ограниченным по времени кардиопротекторным эффектом; основными повреждающими кардиомиоциты факторами быстро становятся накопившийся лактат и ацидоз.

В начале 1960-х годов Sodi-Pallares D. и соавт. в серии работ предприняли попытку обосновать назначение глюкозы, инсулина и калия на терапевтической модели ишемии-реперфузии — остром инфаркте миокарда (ОИМ) [5–10]. Инфузия глюкозо-инсулин-калиевой смеси (ГИКС), которую авторы называли «поляризующей», должна была, прежде всего, обеспечить электрическую стабильность миокарда, насыщая кардиомиоциты K^+ и нормализуя мембранный потенциал действия, а также предоставить сердцу дополнительный метаболический субстрат, который требует меньшего количества кислорода при ишемии. Инсулин в этой ситуации служил, по мнению авторов, в основном, «мессенджером» для K^+ и глюкозы. Исследователи продемонстрировали, что ГИКС уменьшает электрокардиографические признаки ОИМ и снижает частоту аритмий [5, 7].

После публикации работ Sodi-Pallares D. и соавт. наметились два основных направления применения ГИКС: интенсивное лечение ОИМ и адъювантная кардиопротекция в сердечной хирургии.

Глюкоза и инсулин при ОИМ

Механизм действия. Обсуждали несколько эффектов ГИКС при остром инфаркте миокарда [11, 12]. Антиаритмические свойства объясняли мембраностабилизацией кардиомиоцитов. Значимым также считалось благоприятное влияние на метаболизм ишемизированного миокарда. Известно, что в условиях ишемии обмен неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) протекает с образованием токсичных метаболитов и свободных радикалов, снижающих сократимость и вызывающих желудочковые аритмии. Кроме того, НЭЖК, увеличивая уровень ацилкарнитина, могут оказывать мембран-повреждающее действие [13]. Увеличение гликолитической продукции АТФ за счет поступления экзогенной глюкозы должно снижать интенсивность окисления НЭЖК. Кроме того, инсулин, ингибируя липолиз, снижает в крови уровень этих соединений. Рассматривали также такие потенциально возможные эффекты ГИКС, как уменьшение ишемической контрактуры миокарда, протекторные эффекты на гладкую мускулатуру коронарных артерий с профилактикой ангиоспазма, усиление спонтанного фибринолиза, уменьшение реперфузионного повреждения и профилактику феномена «no-reflow» после реваскуляризации миокарда и др. [11, 14]. Возможным кардиопротекторным

In early 1960s, in a number of works, Sodi-Pallares D. et al. made an attempt to provide reasons for prescription of glucose, insulin, and potassium using a therapeutic model of ischemia-reperfusion, i.e. an acute myocardial infarction (AMI) [5–10]. An infusion of glucose-insulin-potassium mixtures (GIPM) called a «polarizing» one by authors, first of all, should ensure the electrical stability of the myocardium by saturating cardiomyocytes with K^+ and normalizing the membrane action potential, as well as provide an additional metabolic substrate for the heart which requires less oxygen in ischemia. Authors thought that in this situation insulin served mainly as a «messenger» for K^+ and glucose. Researchers demonstrated that the GIPM relieved electrocardiographic AMI symptoms and reduced the incidence of arrhythmias [5, 7].

When the works of Sodi-Pallares D. and colleagues were published, the GIPM was applied by two principal ways, the intensive AMI treatment and adjuvant cardioprotection in cardiac surgery.

Glucose and Insulin in AMI

The mechanism of action. Several effects of GIPM in acute myocardial infarction have been discussed [11, 12]. Its antiarrhythmic properties were attributed to cardiomyocyte membrane stabilization. Its favorable effect on the metabolism of ischemic myocardium was also considered relevant. The metabolism of non-esterified fatty acids (NEFA) in ischemia is known to take place with the formation of toxic metabolites and free radicals impairing the contractility and causing ventricular arrhythmias. In addition, NEFA may damage membranes by increasing the acylcarnitine level [13]. Increased glycolytic ATP production due to administration of exogenous glucose should reduce the intensity of the NEFA oxidation. In addition, insulin reduces the blood levels of these compounds by inhibiting lipolysis. The potential effects of the GIPM (such as the reduction of ischemic myocardial contracture, protective effects on smooth muscles of coronary arteries, angiospasm prevention, increased spontaneous fibrinolysis, reduction of reperfusion damage, and prevention of the no-reflow phenomenon after myocardial revascularization, etc.) have been discussed [11, 14]. Reduction of cardiomyocyte apoptosis which is activated after the ischemic-reperfusion damage may represent the another possible cardioprotective effect of GIPM. Significant reduction in apoptosis mediators in blood of AMI patients underwent coronary angioplasty and GIPM injections was also described [15].

Results of clinical studies. Increased number of studies was dedicated to the prescription of GIPM or its components in AMI. B. Mittra's articles published in 1965–1967 were the first reports describing a sig-

механизмом ГИКС может быть и уменьшение апоптоза кардиомиоцитов, активация которого наступает при ишемически-реперфузионном повреждении. Описано значимое снижение содержания в крови медиаторов апоптоза у больных ОИМ, которым выполнили коронарную ангиопластику и вводили ГИКС [15].

Результаты клинических исследований.

Назначению ГИКС или ее компонентов при ОИМ посвящено большое число исследований. Первыми сообщениями о существенном снижении летальности от ОИМ за счет назначения больным глюкозы и калия (перорально) и инсулина (подкожно) явились статьи В. Mittra, опубликованные в 1965–1967 гг. [16, 17]. По итогам своих исследований автор рекомендовал изученную лечебную меру в качестве стандартной.

Определенный итог многочисленным исследованиям, выполненным в интервале между 1965–1987 гг., был подведен в мета-анализе, охватившем 1932 больных [11]. Авторы сделали вывод, что ГИКС способствует снижению госпитальной летальности при ОИМ на 28%. В начале 2000-х годов было выполнено развернутое клиническое исследование (GIPS-I), которое продемонстрировало, что 8–12-часовая инфузия ГИКС влияет на 30-дневную летальность у больных без признаков хронической недостаточности кровообращения, которым выполняют коронароангиопластику по поводу ОИМ, однако не оказывает значимого влияния на этот показатель в общей популяции и у больных с сердечной недостаточностью [12]. Затем было показано, что 24-часовая инфузия ГИКС больным ОИМ с подъемом сегмента ST обеспечивает уменьшение ремоделирования левого желудочка через 6 месяцев после ангиопластики [14].

Однако, несмотря на значительное число публикаций, описывающих благоприятные клинические эффекты ГИКС, в настоящее время с позиций доказательной медицины ее нельзя рекомендовать в качестве стандартной лечебной меры при ОИМ. В 2010 г. был выполнен мета-анализ, охвативший результаты лечения 28 374 больных за 40-летний период [18]. Авторы продемонстрировали идентичную 30-дневную летальность в группах больных, получавших и не получавших ГИКС на госпитальном этапе. Был сделан вывод, что при реализации современных протоколов лечения ОИМ, включая фибринолизис и первичную коронарную ангиопластику, назначение ГИКС не влияет на клинические результаты. Более того, не отметили эффективности ГИКС в подгруппе больных, у которых не была достигнута реперфузия миокарда. Таким образом, целесообразность применения ГИКС в процессе госпитального лечения ОИМ в настоящее время считается не доказанной. Однако время оконча-

тельного уменьшения в АМР-связанной смертности из-за назначения пероральной глюкозы и калия и подкожного инсулина [16, 17]. На основании результатов своего исследования, автор рекомендовал терапевтическую меру под рассмотрением в качестве стандарта.

А мета-анализ, включающий данные о 1932 пациентах, суммировал клинические испытания, проведенные в период с 1965 по 1987 гг. [11]. Авторы заключили, что ГИПМ способствовал снижению на 28% смертности, связанной с АМР в стационаре. В начале 2000-х годов, детальное клиническое исследование (GIPS-I) было проведено. Оно продемонстрировало, что 8–12-часовая ГИПМ инфузия повлияла на 30-дневную смертность у пациентов без признаков хронической сердечной недостаточности, которым проводилась коронарная ангиопластика при АМР; однако, она не оказала значимого влияния на этот параметр в общей популяции и у пациентов с сердечной недостаточностью [12]. Затем было продемонстрировано, что 24-часовая ГИПМ инфузия у пациентов с АМР способствовала снижению в течение 6 месяцев ремоделирования левого желудочка после ангиопластики [14].

Однако, несмотря на большое количество публикаций, описывающих благоприятный клинический эффект ГИПМ, ее нельзя рекомендовать в качестве стандартной терапевтической опции при АМР с позиций доказательной медицины. В 2010 г. мета-анализ, суммирующий результаты лечения 28 374 пациентов за 40 лет, был проведен [18]. Авторы продемонстрировали сходные 30-дневные смертельные исходы в группах пациентов, получавших и не получавших ГИПМ в течение их пребывания в стационаре. Они заключили, что назначение ГИПМ не повлияло на клинические исходы при современном лечении АМР, включающем фибринолизис и первичную коронарную ангиопластику. Кроме того, исследования не выявили эффекта ГИПМ в подгруппе пациентов, которым не удалось достичь миокардиальной реперфузии. Поэтому, целесообразность назначения ГИПМ при АМР в стационаре считается не доказанной. Однако, окончатель-

но, не исключено, что временной интервал между развитием острой ишемии и началом введения ГИПМ является фактором, определяющим эффект ГИПМ. Результаты многоцентрового исследования IMMEDIATE были опубликованы недавно. Оно продемонстрировало, что назначение ГИПМ пациентам с острым коронарным синдромом в период предгоспитального лечения дает ряд положительных эффектов. ГИПМ не повлияла на 30-дневную смертность, но снизила частоту сердечных приступов и смертности в стационаре. Кроме того, площадь инфаркта была равна 10% от массы левого желудочка в группе пациентов, получавших ГИПМ на 30-й день лечения, и только 2% при использовании ГИПМ ($P < 0.01$) [19]. Анализ отсроченных результатов после года лечения продемонстрировал, что

тельного решения вопроса о назначении ГИКС в рассматриваемой клинической ситуации еще не наступило.

Не исключено, что определяющим эффект ГИКС фактором является временной интервал между развитием острой ишемии и началом введения смеси. В самое последнее время опубликованы результаты многоцентрового исследования IMMEDIATE, показавшего, что назначение ГИКС больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе лечения обеспечивает ряд положительных эффектов. Не влияя на 30-дневную летальность, введение ГИКС снижало частоту остановок сердца и госпитальной летальности. Кроме того, размер зоны инфаркта к 30-м суткам лечения в группе контроля составлял 10% массы миокарда левого желудочка, а при использовании ГИКС — только 2% ($p < 0,01$) [19]. При анализе отдаленных результатов через год после лечения установили, что у больных ОИМ с подъемом сегмента ST, получавших ГИКС, совокупная частота неблагоприятных исходов (годовая летальность и/или остановки сердца и/или госпитализации по поводу хронической недостаточности кровообращения) была значительно ниже, чем в контрольной группе [20]. Таким образом, роль и клиническая эффективность ГИКС при ОИМ остаются предметом и дискуссии, и дальнейших исследований.

Глюкоза и инсулин в кардиохирургии

Вопрос об использовании ГИКС в кардиохирургии еще более сложен и дискуссионен, чем ее назначение при ОИМ. В 1969 г. M.V.Braimbridge и соавт. [21] опубликовали сообщение об успешных операциях трехклапанного протезирования, в котором упоминали эффективное послеоперационное назначение ГИКС (50 Ед. инсулина, 50% раствор глюкозы и 50 мэкв K^+) для лечения желудочковых аритмий и низкого сердечного выброса, не корригирующегося инотропными средствами.

В дальнейшем, сообщения о применении ГИКС у кардиохирургических больных неоднократно публиковались различными авторами. Причем, в отличие от кардиологии, наряду с использованием «классического» варианта ГИКС, многие клиницисты описывали назначение глюкозо-инсулиновой смеси (ГИС), используя раствор калия хлорида для коррекции уровня калиемии по показаниям. Поэтому в дальнейшем будем использовать аббревиатуру ГИС.

В начале 1980-х годов серию исследований выполнили W.Haider и соавт. [22–27]. Авторы описывали успешное использование ГИС с повышенными дозами инсулина для улучшения кардиопротекции во время пережатия аорты, а также в комплексной терапии острой сердечной недоста-

cumulative frequency of adverse outcomes (1-year mortality and/or cardiac arrest, and/or hospitalization for chronic circulatory insufficiency) was significantly lower in STEMI patients receiving GIPM than that in the reference group [20]. Therefore, the role and the clinical efficacy of the GIPM for AMI remains a subject of discussions and further research.

Glucose and Insulin in Cardiac Surgery

The problem of using the GIPM in cardiac surgery is even more complicated and disputable than its prescription in AMI. In 1969, M. V. Braimbridge et al. [21] published a report on successful tricuspid valve replacement surgeries that included an effective post-operative prescription of GIPM (50 U of insulin, 50% glucose solution and 50 meq of K^+) for treatment of ventricular arrhythmias and low cardiac output irreversible to inotropic agents.

After that, several studies demonstrated the use of GIPM in cardiosurgical patients. In addition to a «classic» variant of the GIPM, many clinicians have reported on prescription of glucose-insulin mixture (GIM) using a potassium chloride solution for correction of the potassemia level, when indicated. Therefore, hereinafter the mixture will be referred to as GIM.

In early 1980s, W.Haider et al. carried out a series of studies. [22–27]. The authors described a successful use of the GIM with increased doses of insulin to improve cardioprotection during aortic cross-clamping, as well as a part of combined treatment of acute heart failure. According to their data, the improved myocardial bioenergetics due to GIM administration allowed to reduce the doses of cardiotoxic agents significantly; at that, the cardiac output increased and clinical outcomes improved.

National studies during the same period have also demonstrated favorable effects of the GIM and elevated doses of insulin on myocardial function and severity of perioperative hyperglycemia [28–31]. One experimental study demonstrated that an insulin infusion increased the pumping ability of the heart and velocity characteristics of contractility [29]. Hypothesis was suggested that autoimmune factors contributed to genesis of perioperative hyperglycemia, and possible prevention of the latter with GIM was due to a lower titer of autoantibodies against insulin [30, 31]. In addition, the authors demonstrated that ultrahigh doses of insulin could provide the recovery of myocardial sensitivity to sympathomimetic drugs in case of persistent acute heart failure and inability to discontinue the cardiopulmonary bypass [28].

The mechanism of cardioprotection. Positive clinical effects of the GIM relevant for cardiosurgical patients were explained not only by the improvement of myocardial bioenergetics, but also by sever-

точности. По их данным улучшение биоэнергетики миокарда на фоне введения ГИС позволяло существенно снижать дозировки кардиотонических препаратов, при этом повышался сердечный выброс и улучшались клинические исходы.

Отечественные исследования этого периода времени также показали благоприятное влияние ГИС и повышенных дозировок инсулина на функцию миокарда, а также на выраженность периперационной гипергликемии [28–31]. В эксперименте было установлено, что инфузия инсулина повышает насосную функцию сердца и скоростные характеристики сократимости [29]. Была высказана гипотеза об аутоиммунном компоненте в генезе периперационной гипергликемии и возможности профилактики последней при использовании ГИС за счет снижения титра аутоантител к инсулину [30, 31]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что сверхвысокие дозировки инсулина могут обеспечить восстановление чувствительности миокарда к симпатомиметическим препаратам при рефрактерной острой сердечной недостаточности и невозможности прекратить ИК [28].

Механизм кардиопротекции. Положительные клинические эффекты ГИС, важные для кардиохирургических больных, объясняли не только улучшением биоэнергетики миокарда, но и рядом других патофизиологических механизмов. Прежде всего, обсуждали описанное еще в конце 1950-х годов [4] увеличение интрамиокардиальных запасов гликогена. Последний может в течение некоторого времени поддерживать в анаэробных условиях синтез АТФ и фосфокреатина. Полагали, что увеличенные запасы гликогена улучшают переносимость миокардом ишемии и облегчают восстановление его сократительной функции [26, 32, 33]. Высказывалось также мнение, что протекторную роль играют не внутриклеточные запасы гликогена, а инсулиновая стимуляция метаболизма гликогена [34]. Значимость этого протекторного механизма в реальных клинических условиях, очевидно, ограничена, тем более, что во время пережатия аорты поступление инсулина к миокарду практически прекращается. Более того, высказывались опасения, что чрезмерная активизация анаэробного гликолиза может вызывать лактат-ацидоз, сопровождающийся повреждением кардиомиоцитов [16, 35].

Мембранстабилизирующие и антиаритмические эффекты ГИС (ГИКС) обсуждались на начальном этапе клинического внедрения методики. Применительно к кардиохирургии предполагали, что увеличенное поступление калия в кардиомиоциты облегчает восстановление синусового ритма, снижает риск послеоперационных желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий [22, 32, 33]. В более поздних исследованиях роль этого протекторного механизма подвергалась сомнению [36].

al other pathophysiological mechanisms. First of all, the increase in intramyocardial glycogen stocks was discussed in late 1950s [4]. Glycogen was shown to sustain the ATP and phosphocreatine synthesis under anaerobic conditions for limited time. It was believed that increased glycogen stocks improved the myocardial tolerance to ischemia and facilitated the recovery of its contractile functions [26, 32, 33]. There was also a theory that intracellular glycogen stocks were not the factors playing a protective role, but the insulin stimulation of glycogen metabolism did [34]. The significance of this protector mechanism under actual clinical conditions is obviously limited, taking into account that the flow of insulin to the myocardium virtually stops during aortic cross-clamping. Moreover, there were fears that excessive activation of anaerobic glycolysis could cause lactate acidosis accompanied by damage of cardiomyocytes [16, 35].

Membrane stabilizing and antiarrhythmic effects of the GIM (GIPM) were discussed at the initial stage of clinical implementation of the procedure. It was assumed (similarly for cardiac surgery) that an increased inflow of potassium to cardiomyocytes facilitated the restoration of the sinus rhythm and reduced the risk of postoperative ventricular arrhythmias and atrial fibrillation [22, 32, 33]. In later studies, the role of this protector mechanism was challenged [36].

Improved glucose utilization in the myocardium during GIM administration takes place due to the effect of insulin on transmembrane glucose transporters (GLUT). GLUT-4 typical for myocardium is insulin-dependent; under the effect of the hormone, its expression can be increased several times; as a result, the activity of Na-K-ATPases increases and the myocardial contractility improves [16, 22, 28]. Data demonstrated that the glucose utilization in the myocardium increased by more than 50% during reperfusion after warm blood cardioplegia under the effect of GIM [37].

Decreased blood NEFA level due to GIM administration is an important effect because the surgical stress inevitably leads to hypercatecholaminemia resulting in lipolysis. Adverse effects of the NEFA metabolism in ischemic myocardium have been discussed above. Systemic insulin administration is believed to reduce lipolysis due to direct inhibition of hormone-sensitive lipases in fat tissue, as well as due to activation of mitochondrial acetyl-CoA-carboxylase directly inhibiting the NEFA oxidation [16]. In an experimental model of cardiac surgery, it has been demonstrated that reperfusion with GIM after cardioplegia reduces utilization of NEFA in the myocardium by more than 1.5-fold [37].

Reduced insulin resistance typical for cardio-surgical operations with ECC is discussed as one of possible effects of GIM [29–31, 38]. Apparently,

Улучшение утилизации глюкозы в миокарде при введении ГИС обусловлено влиянием инсулина на систему трансмембранных переносчиков глюкозы (GLUT). GLUT-4, характерные для миокарда, являются инсулин-зависимыми; под влиянием гормона их экспрессия может увеличиваться в несколько раз, в результате возрастает активность Na-K-АТФаз и улучшается контрактильность миокарда [16, 22, 28]. В эксперименте показано, что при реперфузии после тепловой кровяной кардиоopleгии под влиянием ГИС утилизация глюкозы в миокарде возрастает более, чем на 50% [37].

Снижение уровня НЭЖК в крови в результате введения ГИС представлялось важным эффектом, так как операционный стресс неизбежно приводит к гиперкатехоламинемии, метаболическим компонентом которой является липолиз. Неблагоприятные эффекты метаболизма НЭЖК в ишемизированном миокарде рассмотрены выше. Считают, что системное введение инсулина обеспечивает уменьшение липолиза за счет прямого ингибирования гормон-чувствительных липаз жировой ткани, а также за счет активации митохондриальной ацетил-КоА-карбоксилазы, прямо ингибирующей окисление НЭЖК [16]. На экспериментальной модели кардиохирургической операции показано, что после кардиоopleгии реперфузия с ГИС обеспечивает снижение утилизации НЭЖК в миокарде более, чем в 1,5 раза [37].

В качестве одного из возможных эффектов ГИС обсуждают также уменьшение инсулинорезистентности, характерной для кардиохирургических операций с ИК [29–31, 38]. По-видимому, подобная концепция не лишена оснований. Введение ГИС в настоящее время продолжают рассматривать в качестве потенциально эффективной меры профилактики периоперационной инсулинорезистентности и гипергликемии у больных диабетом второго типа [39]. Получены данные, что интраоперационное назначение ГИС при выполнении реваскуляризации миокарда с ИК больным диабетом первого и второго типа облегчает коррекцию гипергликемии и снижает потребность в инсулине [40].

Вместе с тем, высказывают опасения, что введение ГИС может усугублять периоперационную гипергликемию [16]. В настоящее время не вызывает сомнений, что гипергликемия «запускает» и усугубляет многочисленные патологические процессы. Гипергликемия усиливает апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток коронарных артерий за счет различных механизмов, в частности увеличения секреции фактора некроза опухолей (TNF- α) и экспрессии его рецепторов, влияния на метаболизм оксида азота и др. [41–44]. При гипергликемии нарушаются фармакологическое прекондиционирование и посткондиционирование миокарда ингаляционными анестетиками и лево-

such a concept is not without reason. At present, administration of GIM is still considered as a potentially effective preventive measure of perioperative insulin resistance and hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [39]. There are data that intraoperative prescription of the GIPM during myocardial revascularization with ECC in type 1 and 2 diabetic patients facilitates correction of hyperglycemia and reduces the need for insulin [40].

However, some fears were expressed that administration of the GIM could worsen the perioperative hyperglycemia [16]. At present, there is no doubt that hyperglycemia «triggers» numerous pathological processes and worsens them. Hyperglycemia enhances the apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells of coronary arteries via a variety of mechanisms, particularly, via increased secretion of tumor necrosis factor (TNF- α) and the expression of its receptor, or affecting the metabolism of nitric oxide, etc. [41–44]. In case of hyperglycemia, pharmacological preconditioning and postconditioning of myocardium is deployed through inhalation anesthetics and levosimendan. This effect is based on inhibition of the activity of ATP-dependent potassium channels in cardiomyocyte mitochondria [45–47]. Hyperglycemia induces impairment of immunity by increasing the secretion of TNF- α and other proinflammatory cytokines including interleukin-18 due to increased expression of pro-inflammatory transcription factors [48]; it also impairs hemostasis system predisposing the patient to hypercoagulation [49], affects the endothelium-dependent vasodilation and worsens the oxidative stress [42, 50]. In the liver, heart, and kidney cells, the excess of glucose causes toxic effects due to impairment of mitochondria and reduces autophagy, a process intended to eliminate damaged organelles and toxic protein disintegration products [42, 51]. Finally, high blood concentrations of glucose can provoke osmotic diuresis causing hypovolemia and reduced cardiac output [52]. Hyperosmolarity can also predispose to cerebral complications [16].

Currently, the need for correction of hyperglycemia in cardiosurgical patients is undisputed [53]. Experts believe that introduction of insulin, which provides «rigid» control of hyperglycemia in the postoperative period, significantly reduces the mortality in this patient population. There are data demonstrating that the achievement of normoglycemia using insulin provides an effective cardioprotection [54]. During an elective myocardial revascularization, the infusion of insulin and glucose in modes that support normoglycemia reduces the postcardioplegic increase in blood troponin I and inhibits the AMP-activated protein kinase, indicating a decrease in cellular consequences of ischemia [55].

A number of other mechanisms of the cardioprotective effects of the GIM or insulin were also dis-

сименданом. В основе этого эффекта лежит торможение активности АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий кардиомиоцитов [45–47]. Гипергликемия вызывает нарушения иммунитета, увеличивая секрецию не только ТНФ- α , но и других провоспалительных цитокинов, интерлейкина-18 и провоспалительных факторов транскрипции [48], оказывает неблагоприятное влияние на систему гемостаза, предрасполагая к гиперкоагуляции [49], нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию и усугубляет оксидативный стресс [42, 50]. В клетках печени, миокарда и почек избыточное содержание глюкозы вызывает токсические эффекты за счет повреждения митохондрий, а также снижает аутофагию, направленную на удаление поврежденных органелл и токсичных продуктов распада белков [42, 51]. Наконец, высокая концентрация глюкозы в крови может провоцировать осмотический диурез, приводя к уменьшению объема циркулирующей крови, гиповолемии и снижению сердечного выброса [52]. Гиперосмолярность также может предрасполагать к мозговым осложнениям [16].

В настоящее время необходимость корректировать выраженную гипергликемию у кардиохирургических больных не вызывает сомнений [53]. По коллегиальному мнению экспертов введение инсулина, обеспечивающее «жесткий» контроль гипергликемии в послеоперационный период, существенно снижает летальность у этой категории больных. Получены данные, что достижение нормогликемии за счет инсулина обеспечивает эффективную кардиопротекцию [54]. Во время плановой реваскуляризации миокарда инфузия инсулина и глюкозы в режимах, поддерживающих нормогликемию, снижает посткардиоплегический прирост содержания в крови тропонина I и ингибирует АМФ-активируемую протеинкиназу, что свидетельствует об уменьшении клеточных эффектов ишемии [55].

Обсуждается еще ряд механизмов, объясняющих кардиопротекторные эффекты ГИС или инсулина. Предполагают, что ГИС вызывает активизацию анаплерозиса — промежуточных ферментативных реакций, обеспечивающих восстановление достаточного пула субстратов для функционирования цикла Кребса, и повышает доступность аминокислот, необходимых для белкового синтеза в кардиомиоцитах [56–57]. Установлено, что интраоперационное введение ГИС стимулирует синтез гормона и факторов роста после плановой реваскуляризации миокарда [58]. Отдельные исследователи объясняют увеличение сердечного выброса в результате введения ГИС уменьшением постнагрузки за счет снижения периферического сосудистого сопротивления [59–60].

Кроме того, в эксперименте доказано, что инсулин повышает толерантность кардиомиоцитов к

цуссу. It is assumed that the GIM activates anaplerosis, intermediate enzymatic reactions ensuring the restoration of a sufficient pool of substrates for the functioning of the Krebs cycle and increases the availability of amino acids needed for protein synthesis in cardiomyocytes [56–57]. It has been established that the intra-operative introduction of the GIM stimulates the synthesis of hormones and growth factors after an elective myocardial revascularization [58]. Several studies demonstrated an increase in cardiac output as a result of the GIM introduction to decreased afterload due to reduced peripheral vascular resistance [59–60].

In addition, an experiment demonstrated that insulin increased cardiomyocytes' tolerance to ischemia by direct activation of specific intracellular signaling pathways ensuring preservation of the cell viability under the effect of different adverse factors [61–62]. The influence of the GIM on intracellular signaling pathways, in particular, on those regulating the functions of mitochondria-associated proteins has been also demonstrated in clinical trials over recent years [63]. At that, the direct insulin stimulation of intracellular signaling system regulated by the O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) [63] was emphasized; the latter is an integral component of the system which provides a cellular response to physiological and pathophysiological stimuli, in particular, protection against the oxidative stress. In addition, the ability of O-GlcNAc to regulate the GLUT system by supporting the transportation of glucose and providing cellular effects of insulin was considered.

Relief of the severity of a systemic inflammatory reaction is an important aspect of organ-protective (in general) and cardioprotective (in particular) effects of insulin, which is confirmed by a decrease in blood levels of proinflammatory cytokines [54, 64]. Finally, insulin enhances the phagocytic activity of neutrophils, thus reducing the risk of infectious complications [65].

Results of clinical studies. A meta-analysis published in 2004 and covering data on 468 patients was the first study with the highest level of evidence evaluating the GIM effectiveness in cardiosurgical patients [66]. It demonstrated that the use of the GIM provides a higher post-perfusion growth of the cardiac output and a 1.8-fold decrease in the incidence of postoperative ciliary arrhythmia. The authors noted that only 11 of 35 works dedicated to the problem carried out in 1970–2002 were suitable for the analysis.

J.D. Schipke et al. [16] explained the small number of studies with a high level of evidence dedicated to the GIM clinical effectiveness in cardiac surgery despite the 40-year experience of its use using a number of reasons. First of all, in most studies, clinicians did not perform a proper randomization to study

ишемии, прямо активируя специфические внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающие сохранение жизнеспособности клеток при различных патологических воздействиях [61–62]. В последние годы влияние ГИС на внутриклеточные сигнальные пути, в частности, регулирующие функции митохондрий-ассоциированных белков получены и в клинических исследованиях [63]. При этом акцентируют внимание на прямой стимуляции инсулином внутриклеточной сигнальной системы, регулируемой O-связанным β -N-ацетилглюкозаминном (O-GlcNAc) [63], который является интегральным компонентом системы, обеспечивающей клеточный ответ на физиологические и патофизиологические стимулы, в частности, защиту от оксидативного стресса. Кроме того, рассматривают способность O-GlcNAc регулировать систему GLUT, поддерживая транспорт глюкозы и обеспечивая клеточные эффекты инсулина.

Важным аспектом органопротекторных, в целом, и кардиопротекторных, в частности, эффектов инсулина является снижение выраженности системной воспалительной реакции, что подтверждено уменьшением уровня в крови провоспалительных цитокинов [54, 64]. Наконец, инсулин повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, что снижает риск инфекционных осложнений [65].

Результаты клинических исследований

Первым исследованием с высоким уровнем доказательности, посвященным оценке эффективности ГИС у кардиохирургических больных, явился мета-анализ, опубликованный в 2004 г. и охвативший 468 больных [66]. Было установлено, что использование ГИС обеспечивает больший постперфузионный прирост сердечного выброса и снижение в 1,8 раза частоты послеоперационной мерцательной аритмии. Авторы отметили, что из 35 работ по теме, выполненных в 1970–2002 гг., подходящими для анализа оказались только 11.

Малое количество исследований с высоким уровнем доказательности, посвященных клинической эффективности ГИС в кардиохирургии, несмотря на более чем 40-летний опыт ее использования, J. D. Schipke и соавт. [16] объяснили рядом причин. Прежде всего, в большинстве исследований клиницисты не выполняли четкой рандомизации групп, что делает малоубедительными полученные результаты. Кроме того, очень значительно варьировались схемы назначения компонентов ГИС и, особенно, дозировки инсулина: от 10 Ед до 1 Ед/кг/ч или 400 Ед/сут. В одном из исследований дозировка препарата достигла даже 600 Ед в виде болюса с последующей инфузией еще 600 Ед. Отсутствовала стандартизация этапов введения: ГИС инфузировали

groups, thus providing poor evidence for the findings. In addition, the GIM ingredient dosing regimens differed greatly, especially the insulin dosage: from 10 IU to 1 IU/kg/h or 400 IU/day. In one study, the dose was as high as 600 IU as a bolus dosing followed by an infusion of 600 IU more. There was no standardization of introduction steps: GIM was infused before, during and/or after the surgery. The patient population, performed surgical interventions, ECC and aortic cross-clamping duration, myocardial protection methods and other characteristics of the surgeries demonstrated high variability of laboratory data. Finally, the protocols of the carried out trials differed significantly. For example, of 38 studies carried out in 1981–2003, creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) was evaluated in 8 (21%), and troponin I only 3 (8%) studies. All the above factors made it difficult to analyze the results from the point of view of the evidence-based medicine.

After that, randomized clinical studies demonstrated contradictory results. For example, it was shown that in elective myocardial revascularization with ECC, an intra-operative GIM introduction provided the cardioprotective effect in the form of improved pumping ability of the heart and oxygen transport optimization after ECC [67]. At that, the effect was pronounced when high (2 IU/kg per 1 L of 30% glucose solution) and low (32 IU/L of 10% glucose solution) insulin doses were used.

In another study, it was demonstrated that the intraoperative GIM infusion of (80 IU of insulin in 500 ml of 5% glucose solution) improved the systolic function of the left ventricle and had no cardioprotective effect during the elective myocardial revascularization with ECC in patients with type 2 diabetes [68].

Similarly to the clinical studies, the conclusions of the meta-analyses performed in 2010–2011 are contradictory. One of them analyzed data from 20 studies over the period 1978–2006 (2943 patients who underwent revascularization of the myocardium with ECC) and showed that the GIM did not affect the hospital mortality and the incidence of postoperative ciliary arrhythmia. It was concluded that the GIM should not be prescribed as a standard medical measure because it produced no positive effect and no evidence of its safety were obtained [69]. The feature of this study was the analysis of the endpoints in the general observation group, which included patients with and without diabetes, as well as patients receiving insulin only during cardioplegia. Of 1498 observations in the GIPM group, 857 patients were treated in 4 studies where insulin at a dose of 10 IU/L was included in the cardioplegic solution used during emergency revascularization of the myocardium. Results of these studies did not show any benefits of insulin-containing cardioplegia. It is unlikely that the latter can be characterized as a full-fledged therapy using GIM.

предоперационно, во время или/и после операций. Большой вариабельностью отличались контингент больных, выполненные оперативные вмешательства, длительность ИК и пережатия аорты, методики защиты миокарда и другие характеристики операций. Наконец, протоколы выполненных исследований также существенно отличались. Например, из 38 исследований, выполненных в 1981–2003 гг., МВ-фракцию креатинфосфокиназы (МВ КФК) оценивали в 8 (21%), а тропонин I — только в 3 (8%). Все это закономерно затрудняло анализ с позиций доказательной медицины.

В дальнейшем, рандомизированные клинические исследования давали противоречащие друг другу результаты. Например, было показано, что при плановых реваскуляризациях миокарда в условиях ИК интраоперационное введение ГИС обеспечивает кардиопротекторный эффект, проявляющийся улучшением насосной функции оперированного сердца и оптимизацией транспорта кислорода после ИК [67]. Причем эффект был выражен при использовании высоких (2 Ед/кг в 1 л 30% раствора глюкозы) и низких (32 Ед/л 10% раствора глюкозы) дозировок инсулина.

В другом исследовании авторы показали, что интраоперационная инфузия ГИС (80 Ед инсулина в 500 мл 5% раствора глюкозы) не улучшает систолическую функцию левого желудочка и не оказывает кардиопротекторного эффекта во время плановой реваскуляризации миокарда с ИК у больных диабетом II типа [68].

Также как результаты клинических исследований, противоречат друг другу выводы мета-анализов, выполненных в 2010–2011 гг. Авторы одного из них на основе анализа данных 20 исследований за 1978–2006 гг. (2943 больных, которым выполнили реваскуляризацию миокарда в условиях ИК) показали, что ГИС не влияет на госпитальную летальность и частоту послеоперационной мерцательной аритмии. Был сделан вывод, что ГИС не следует назначать в качестве стандартной лечебной меры, так как положительных эффектов она не вызывает, а доказательства ее безопасности не получены [69]. Особенности этого исследования был анализ конечных точек в общей группе наблюдений, куда были включены больные без диабета и с наличием этого заболевания, а также получавшие инсулин только во время кардиоплегии. Из 1498 наблюдений «группы ГИКС» 857 больных относились к 4 работам, в которых инсулин в дозе 10 Ед/л входил в состав кардиopleгического раствора, использованного во время экстренных реваскуляризаций миокарда. Авторы этих исследований не выявили каких-либо преимуществ инсулин-содержащей кардиopleгии. Вряд ли последнюю можно квалифицировать, как полноценную терапию с помощью ГИС.

Another meta-analysis examined data from 2113 patients published in 33 studies carried out over the period from 1977 till 2008. [70]. Patients with and without diabetes who underwent surgeries with ECC for the coronary heart disease and valve defects were enrolled in the studies. The analysis was performed in both general population and subgroups (with and without diabetes, before and after 2000, etc.). The authors identified a number of positive effects of the GIM: decreased incidence of perioperative myocardial infarctions, decreased intensity of the inotropic support, better values of postoperative cardiac index and decreased duration of postoperative mechanical ventilation, and decreased ICU stay. Favorable effects of the GIM administration were observed in various subgroups; at that, in patients with diabetes, they were registered only when a careful control of glycemia was provided.

Another meta-analysis published in 2012 confirmed that the GIM reduced the incidence of perioperative myocardial infarctions and reduced the need for inotropic support in patients who underwent revascularization of the myocardium. At the same time, postoperative ciliary arrhythmia occurred more frequently in the GIM group [71].

Well-designed clinical studies performed over recent years demonstrated clear clinical advantages of the GIM in different categories of cardiosurgical patients, including those at high risk. GIM infusions (40 IU of insulin, 500 mL of 10% glucose and 40 meq of KCl at an infusion rate of 1 mL/kg/h) started 10 hours before the surgery and continued until removal of the aortic clamp during revascularization of the myocardium in patients with a low left ventricular ejection fraction provided almost a two-fold decrease in the postoperative growth of natriuretic B-type peptide and a significant reduction of the postoperative mechanical ventilation [72]. During elective myocardial revascularization of the myocardium in diabetic patients, the intraoperative GIM infusion provided a greater of postoperative stability of the cardiac output, lower incidence of ciliary arrhythmia and a better control of glycemia with less insulin requirements as compared to the reference group [40]. Satisfactory results were obtained with GIM in emergency revascularization of the myocardium without AC. The GIM infusion (325 IU of insulin, 500 mL of 50% glucose and 80 meq of potassium at an infusion rate of 0.3 mL/kg/h) in the intraoperative and early postoperative period after a multivessel coronary artery bypass graft surgery provided a significant relief of biochemical signs of myocardial damage: decreased blood level of MB-CPK and troponin T [73]. Recently published data confirming the essential role of hyperglycemia correction during prescription of the GIM to AMI patients undergoing coronary bypass surgery attracted much attention [74]. Based on the

В другом мета-анализе изучили данные 2113 больных из 33 работ, выполненных в 1977–2008 гг. [70]. В исследование были включены больные, оперированные с ИК по поводу ишемической болезни сердца и клапанных пороков, с диабетом и без. Анализ выполнили как в общей популяции, так и в подгруппах (с диабетом и без, до и после 2000 года и др.). Авторы выявили целый ряд положительных эффектов ГИС: снижение частоты периоперационных инфарктов миокарда, уменьшение интенсивности инотропной поддержки, лучшие значения послеоперационного сердечного индекса и укорочение длительности послеоперационного пребывания в отделении интенсивной терапии. Благоприятные последствия введения ГИС проявлялись в различных подгруппах, причем у больных диабетом их регистрировали только тогда, когда был обеспечен тщательный контроль гликемии.

Еще один мета-анализ, опубликованный в 2012 г., подтвердил, что ГИС снижает частоту периоперационных инфарктов миокарда и уменьшает потребность в инотропной поддержке у больных, которым выполняют реваскуляризацию миокарда. Вместе с тем, в «группе ГИС» чаще регистрировали послеоперационную мерцательную аритмию [71].

В последние годы выполнено несколько хорошо организованных клинических исследований, продемонстрировавших отчетливые клинические преимущества ГИС у разных категорий кардиохирургических больных, в том числе высокого риска. Инфузия ГИКС (40 Ед инсулина, 500 мл 10% глюкозы и 40 мЭкв KCl со скоростью 1 мл/кг/ч), которую начинали за 10 ч до операции и продолжали до снятия зажима с аорты, при реваскуляризации миокарда у больных с низкой фракцией изгнания левого желудочка обеспечила практически двукратное снижение послеоперационного прироста натрийуретического пептида В-типа и существенное укорочение послеоперационной ИВЛ [72]. При выполнении плановой реваскуляризации миокарда больным диабетом интраоперационная инфузия ГИС в сравнении с контрольной группой обеспечила большую послеоперационную стабильность сердечного выброса, меньшую частоту мерцательной аритмии и лучший контроль гликемии с меньшей потребностью в инсулине [40]. Вполне удовлетворительный результат получен от применения ГИС при экстренных реваскуляризациях миокарда без ИК. Инфузия ГИС (325 Ед инсулина, 500 мл 50% глюкозы и 80 мЭкв калия со скоростью 0,3 мл/кг/ч) в интраоперационный и ранний послеоперационный период многососудистых коронарных шунтирований обеспечила существенное уменьшение биохимических признаков повреждения миокарда — снижение уровня в крови МВ КФК и тропонина Т [73]. Большой интерес представили не-

immunohistochemical study of stem cells, myocytes precursors and proliferation markers in myocardial biopsies obtained from the peri-infarction area during the surgery, the authors found that a «rigid» control of glycemia provided the best regenerative potential of the cardiac muscle after the infarction.

Adjuvant cardioprotection in the surgical treatment of patients with severe myocardial hypertrophy is an individual aspect of the GIM application in cardiac surgery. In 2011, results of a randomized clinical trial of clinical and metabolic effects of the perioperative GIM introduction in the surgical treatment of aortic stenosis were published [63]. After examination of 217 patients randomized in 2 groups the authors found that the GIPM reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement by more than 3-fold; it also significantly reduces the need for inotropic medications. This study confirmed the assumption about the potential effectiveness of the GIPM in the surgical treatment of aortic stenosis published in early 1980s. Then it was shown that increased sensitivity to insulin and high glucose utilization regressing after aortic valve replacement was typical for patients with myocardial hypertrophy [75–76]. The authors interpreted the obtained data as manifestations of metabolic heart adaptation which created a basis for prescription of the GIPM in the perioperative period. Modern researchers [63] suggest the involvement of the cardioprotection mechanism provided by O-GlcNAc. The latter affects the function of the mitochondria-associated proteins that increase cardiomyocyte resistance to ischemia-reperfusion, stimulates the transport of glucose through the GLUT system, etc. [77, 78].

Conclusion

Therefore, there is a more than 50-year experience in the use of GIM (GIPM) as a cardioprotective measure. Large number of randomized clinical trials and meta-analyses carried out over the recent years allows to consider the use of GIM (GIPM) in cardiac surgery and pre-admission intensive treatment of AMI as a clinically effective preventive measure which can be prescribed at a clinician's discretion. However, the use of GIM (GIPM) cannot be considered a routine and standardized technique of adjuvant cardioprotection so far. Recently, the interest to the therapeutic and preventive use of the GIM (GIPM) in both emergency cardiology and cardiac surgery has been revived. Further research in this field is undoubtedly reasonable.

давно опубликованные данные, подтверждающие важнейшую роль коррекции гипергликемии при назначении ГИС больным ОИМ, которым выпол-

няют коронарное шунтирование [74]. На основании гистохимического изучения стволовых клеток — предшественников миоцитов и маркеров пролиферации в биоптатах миокарда, полученных во время операций из перинфарктной зоны, авторы установили, что «жесткий» контроль гликемии обеспечивает лучший регенеративный потенциал сердечной мышцы, перенесшей инфаркт.

Отдельным аспектом использования ГИС в кардиохирургии является адыювантная кардиопротекция при хирургическом лечении больных с выраженной гипертрофией миокарда. В 2011 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования клинических и метаболических эффектов периоперационного введения ГИС при хирургическом лечении аортального стеноза [63]. В результате обследования 217 больных, рандомизированных на 2 группы, авторы установили, что ГИКС более, чем в 3 раза снижает частоту эпизодов низкого сердечного выброса после протезирования аортального клапана, а также значительно уменьшает потребность в инотропных препаратах. Это исследование подтвердило предположение о потенциальной эффективности ГИКС при хирургическом лечении аортального стеноза, высказанное еще в начале 1980-х годов. Тогда было показано, что для больных с гипертрофией миокарда характерны повышенная чувствительность к инсулину и высокая утилизации глюкозы, регрессирующие после аортального протезирования [75–76]. Авторы трактовали по-

лученные данные как проявления метаболической адаптации сердца, создающей основания для активного назначения ГИКС в интраоперационный период. Современные исследователи [63] предполагают реализацию механизма кардиопротекции, обеспечиваемого O-GlcNAc. Последний влияет на функции митохондрий-ассоциированных белков, повышающих устойчивость кардиомиоцитов к ишемии-реперфузии, стимулирует транспорт глюкозы через систему GLUT и др. [77, 78].

Заключение

Опыт использования ГИС (ГИКС) в качестве кардиопотекторной меры насчитывает более 50 лет. Значительная часть выполненных за последние годы рандомизированных клинических исследований и мета-анализов дает основания считать применение ГИС (ГИКС) во время кардиохирургических операций, а возможно и на догоспитальном этапе интенсивного лечения ОИМ, клинически эффективной лечебно-профилактической мерой и дает основания назначать ее по усмотрению клиницистов. Тем не менее, применение ГИС (ГИКС) до настоящего времени нельзя считать рутинной и стандартизированной мерой адыювантной кардиопротекции. Вместе с тем, в последние годы отмечается отчетливый возврат интереса к лечебно-профилактическому использованию ГИС (ГИКС) как в экстренной кардиологии, так и в кардиохирургии. Несомненно, це-

Литература

1. Goulston A. A note on the beneficial effect of the ingestion of cane sugar in certain forms of heart disease. *Br. Med. J.* 1911; 1 (2620): 615. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.2620.615>. PMID: 20765508
2. Visscher M.B., Müller E.A. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J. Physiol.* 1927; 62 (4): 341–348. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1927.sp002364>. PMID: 16993855
3. Evans C.L., De Graff A.C., Kosaka T., Mackenzie K., Murphy G.E., Vacek T., Williams D.H., Young F.G. The utilization of blood sugar and lactate by the heart-lung preparation. *J. Physiol.* 1933; 80 (1): 21–40. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1933.sp003068>. PMID: 16994482
4. Conn H.L., Wood J.C., Morales G.S. Rate of change in myocardial glycogen and lactic acid following arrest of coronary circulation. *Circ. Res.* 1959; 7 (5): 721–727. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.7.5.721>. PMID: 13811523
5. Sodi-Pallares D., Testelli M.R., Fishleder B.L., Bisteni A., Medrano G.A., Friedland C., De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9 (2): 166–181. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90035-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(62)90035-8). PMID: 13914751
6. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Medrano G., Fishleder B., Bisteni A., Friedland C., Testelli M. Effect of glucose-insulin-potassium solutions on the electrocardiogram in acute and chronic coronary insufficiency. *Mal. Cardiovasc.* 1962; 3: 41–79. PMID: 13989829
7. Sodi-Pallares D., Bisteni A., Medrano G.A., Testelli M.R., De Micheli A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis. Chest.* 1963; 43 (4): 424–432. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.43.4.424>. PMID: 13993178
8. Calva E., Mujica A., Bisteni A., Sodi-Pallares D. Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution. *Am. J. Physiol.* 1965; 209: 371–375. PMID: 14321136
9. DeMicheli A., Medrano G.A., Sodi-Pallares D. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographic course in experimental acute myocardial infarct. *Rev. Investig. (Guadalajara)*. 1964; 4: 53–63. PMID: 14322700

References

1. Goulston A. A note on the beneficial effect of the ingestion of cane sugar in certain forms of heart disease. *Br. Med. J.* 1911; 1 (2620): 615. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.2620.615>. PMID: 20765508
2. Visscher M.B., Müller E.A. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J. Physiol.* 1927; 62 (4): 341–348. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1927.sp002364>. PMID: 16993855
3. Evans C.L., De Graff A.C., Kosaka T., Mackenzie K., Murphy G.E., Vacek T., Williams D.H., Young F.G. The utilization of blood sugar and lactate by the heart-lung preparation. *J. Physiol.* 1933; 80 (1): 21–40. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1933.sp003068>. PMID: 16994482
4. Conn H.L., Wood J.C., Morales G.S. Rate of change in myocardial glycogen and lactic acid following arrest of coronary circulation. *Circ. Res.* 1959; 7 (5): 721–727. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.7.5.721>. PMID: 13811523
5. Sodi-Pallares D., Testelli M.R., Fishleder B.L., Bisteni A., Medrano G.A., Friedland C., De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9 (2): 166–181. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90035-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(62)90035-8). PMID: 13914751
6. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Medrano G., Fishleder B., Bisteni A., Friedland C., Testelli M. Effect of glucose-insulin-potassium solutions on the electrocardiogram in acute and chronic coronary insufficiency. *Mal. Cardiovasc.* 1962; 3: 41–79. PMID: 13989829
7. Sodi-Pallares D., Bisteni A., Medrano G.A., Testelli M.R., De Micheli A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis. Chest.* 1963; 43 (4): 424–432. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.43.4.424>. PMID: 13993178
8. Calva E., Mujica A., Bisteni A., Sodi-Pallares D. Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution. *Am. J. Physiol.* 1965; 209: 371–375. PMID: 14321136
9. DeMicheli A., Medrano G.A., Sodi-Pallares D. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographic course in experimental acute myocardial infarct. *Rev. Investig. (Guadalajara)*. 1964; 4: 53–63. PMID: 14322700

10. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Martinesi L., Medrano G.A. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographical evolution of acute experimental infarct. *Atti. Soc. Ital. Cardiol.* 1964; 25: 107–112. PMID: 14135096
11. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997; 96 (4): 1152–1156. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1152>. PMID: 9286943
12. van der Horst I.C., Zijlstra F., van 't Hof A.W., Doggen C.J., de Boer M.J., Suryapranata H., Hoorntje J.C., Dambrink J.H., Gans R.O., Bilo H.J.; Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (5): 784–791. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00830-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00830-1). PMID: 12957421
13. 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 (4): 479–485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.023>. PMID: 16481185
14. Bucciarelli-Ducci C., Bianchi M., De Luca L., Battagliese A., Di Russo C., Proietti P., Vizza C.D., Fedele F. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (10): 1349–1353. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.025>. PMID: 17134627
15. Zhang L., Zhang L., Li Y.H., Zhang H.Y., Chen M.L., Gao M.M., Hu A.H., Yang H.S., Yang H.S. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (3): 164–170. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01468.x>. PMID: 15733070
16. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Lancet.* 1965; 2 (7413): 607–609. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90516-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90516-7). PMID: 4157501
17. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1967; 29 (4): 616–620. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.29.4.616>. PMID: 6029132
18. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010; 15 (2): e20–e24. PMID: 20631859
19. Selker H.P., Beshansky J.R., Ruthazer R., Sheehan P.R., Sayah A.J., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Pirrallo R.G., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Griffith J.L. Emergency medical service predictive instrument-aided diagnosis and treatment of acute coronary syndromes and ST-segment elevation myocardial infarction in the IMMEDIATE trial. *Prehosp. Emerg. Care.* 2011; 15 (2): 139–148. <http://dx.doi.org/10.3109/10903127.2010.545478>. PMID: 21366431
20. Selker H.P., Udelsom J.E., Massaro J.M., Ruthazer R., D'Agostino R.B., Griffith J.L., Sheehan P.R., Desvigne-Nickens P., Rosenberg Y., Tian X., Vickery E.M., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Sayah A.J., Pirrallo R.G., Levy M.K., Richards M.E., Braude D.A., Doyle D.D., Frascione R.J., Kosiak D.J., Leaming J.M., Van Gelder C.M., Walter G.P., Wayne M.A., Woolard R.H., Beshansky J.R. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (10): 1599–1605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.010>. PMID: 24792735
21. Braimbridge M.V., Clement A.J., Brown A.H., Sabar E., Mendel D. Triple Starr valve replacement. *Br. Med. J.* 1969; 3 (5672): 683–638. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5672.683>. PMID: 5809243
22. Haider W., Benzer H., Coraim F., Khosropour R., Muhl W., Müller M. Postoperative therapy by means of acute parenteral alimentation (APA) with high doses of insulin and glucose after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (2): 53–63. PMID: 6261607
23. Haider W., Benzer H., Schütz W., Wolner E. Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984; 88 (2): 294–300. PMID: 6379307
24. Haider W., Coraim F., Duma I., Eckersberger F., Kassal H., Semsroth M. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (7): 350–354. PMID: 7023272
25. Haider W., Eckersberger F., Losert U., Wolner E. Improved myocardial protection in open heart surgery by massive preoperative insulin supply. *Anaesthesist.* 1982; 31 (3): 124–128. PMID: 7041691
26. Haider W., Eckersberger F., Wolner E. Preventive insulin administration for myocardial protection in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1984; 60 (5): 422–429. <http://dx.doi.org/10.1097/00005542-198405000-00006>. PMID: 6424513
27. Haider W., Schütz W., Eckersberger F., Kolacny M. Optimizing myocardial energy potentials by preoperative high-dose insulin administration for myocardial protection in open-heart surgery. *Anaesthesist.* 1982; 31 (8): 377–382. PMID: 6753640
10. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Martinesi L., Medrano G.A. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographical evolution of acute experimental infarct. *Atti. Soc. Ital. Cardiol.* 1964; 25: 107–112. PMID: 14135096
11. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997; 96 (4): 1152–1156. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1152>. PMID: 9286943
12. van der Horst I.C., Zijlstra F., van 't Hof A.W., Doggen C.J., de Boer M.J., Suryapranata H., Hoorntje J.C., Dambrink J.H., Gans R.O., Bilo H.J.; Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (5): 784–791. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00830-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00830-1). PMID: 12957421
13. 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 (4): 479–485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.023>. PMID: 16481185
14. Bucciarelli-Ducci C., Bianchi M., De Luca L., Battagliese A., Di Russo C., Proietti P., Vizza C.D., Fedele F. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (10): 1349–1353. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.025>. PMID: 17134627
15. Zhang L., Zhang L., Li Y.H., Zhang H.Y., Chen M.L., Gao M.M., Hu A.H., Yang H.S., Yang H.S. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (3): 164–170. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01468.x>. PMID: 15733070
16. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Lancet.* 1965; 2 (7413): 607–609. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90516-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90516-7). PMID: 4157501
17. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1967; 29 (4): 616–620. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.29.4.616>. PMID: 6029132
18. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010; 15 (2): e20–e24. PMID: 20631859
19. Selker H.P., Beshansky J.R., Ruthazer R., Sheehan P.R., Sayah A.J., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Pirrallo R.G., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Griffith J.L. Emergency medical service predictive instrument-aided diagnosis and treatment of acute coronary syndromes and ST-segment elevation myocardial infarction in the IMMEDIATE trial. *Prehosp. Emerg. Care.* 2011; 15 (2): 139–148. <http://dx.doi.org/10.3109/10903127.2010.545478>. PMID: 21366431
20. Selker H.P., Udelsom J.E., Massaro J.M., Ruthazer R., D'Agostino R.B., Griffith J.L., Sheehan P.R., Desvigne-Nickens P., Rosenberg Y., Tian X., Vickery E.M., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Sayah A.J., Pirrallo R.G., Levy M.K., Richards M.E., Braude D.A., Doyle D.D., Frascione R.J., Kosiak D.J., Leaming J.M., Van Gelder C.M., Walter G.P., Wayne M.A., Woolard R.H., Beshansky J.R. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (10): 1599–1605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.010>. PMID: 24792735
21. Braimbridge M.V., Clement A.J., Brown A.H., Sabar E., Mendel D. Triple Starr valve replacement. *Br. Med. J.* 1969; 3 (5672): 683–638. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5672.683>. PMID: 5809243
22. Haider W., Benzer H., Coraim F., Khosropour R., Muhl W., Müller M. Postoperative therapy by means of acute parenteral alimentation (APA) with high doses of insulin and glucose after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (2): 53–63. PMID: 6261607
23. Haider W., Benzer H., Schütz W., Wolner E. Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984; 88 (2): 294–300. PMID: 6379307
24. Haider W., Coraim F., Duma I., Eckersberger F., Kassal H., Semsroth M. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (7): 350–354. PMID: 7023272
25. Haider W., Eckersberger F., Losert U., Wolner E. Improved myocardial protection in open heart surgery by massive preoperative insulin supply. *Anaesthesist.* 1982; 31 (3): 124–128. PMID: 7041691
26. Haider W., Eckersberger F., Wolner E. Preventive insulin administration for myocardial protection in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1984; 60 (5): 422–429. <http://dx.doi.org/10.1097/00005542-198405000-00006>. PMID: 6424513
27. Haider W., Schütz W., Eckersberger F., Kolacny M. Optimizing myocardial energy potentials by preoperative high-dose insulin administration for myocardial protection in open-heart surgery. *Anaesthesist.* 1982; 31 (8): 377–382. PMID: 6753640

Review

28. Козлов И.А., Пилыева И.Е., Жигарева Е.Ю., Сазонцева И.Е. Использование сверхвысоких доз инсулина для лечения тяжелой сердечной недостаточности во время кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология*. 1992; 3: 22–27. PMID: 1453229
29. Мещеряков А.В., Козлов И.А., Деметиева И.И., Лакхтер М.А. Использование инсулиноглюкозной терапии с целью коррекции углеводного метаболизма во время операций на открытом сердце. *Анестезиология и реаниматология*. 1987; 4: 3–8. PMID: 3314601
30. Mescheryakov A.V., Kozlov I.A., Dementyeva I.I., Lakhter M.A., Ermolyn A.J., Galybin A.A. Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1989; 3 (5): 536–543. [http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296\(89\)90149-X](http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296(89)90149-X). PMID: 2520930
31. Мещеряков А.В., Лакхтер М.А., Козлов И.А., Деметиева И.И., Ермолин Г.А., Галыбин А.А. Нарушение метаболизма глюкозы и изменение активности инсулина при операциях на открытом сердце. *Анестезиология и реаниматология*. 1989; 5: 12–18. PMID: 2688480
32. Lazar H.L. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 90A–93A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00462-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00462-1). PMID: 9293960
33. Oldfield G.S., Commerford P.J., Opie L.H. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91 (6): 874–878. PMID: 3520160
34. Girard C., Quentin P., Bouvier H., Blanc P., Bastien O., Lehot J.J., Mikaeloff P., Estanove S. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54 (2): 259–263. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91380-R](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(92)91380-R). PMID: 1637215
35. Neely J.R., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ. Res.* 1984; 55 (6): 816–824. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.55.6.816>. PMID: 6499136
36. Groban L., Butterworth J., Legault C., Rogers A.T., Kon N.D., Hammon J.W. Intraoperative insulin therapy does not reduce the need for inotropic or antiarrhythmic therapy after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002; 16 (4): 405–412. <http://dx.doi.org/10.1053/jcan.2002.125152>. PMID: 12154416
37. Elvenes O.P., Korvald C., Irtun O., Larsen T., Surlie D. Both glucose-insulin-potassium and glutamine in warm blood cardioplegia increase the rates of myocardial glucose and free fatty acid oxidation. *Scand. Cardiovasc. J.* 2002; 36 (1): 19–26. <http://dx.doi.org/10.1080/140174302317282348>. PMID: 12018762
38. Doenst T., Bothe W., Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (2): S721–S728. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04698-2). PMID: 12607718
39. Polderman J.A.W., Houweling P.L., Hollmann M.W., DeVries J.H., Preckel B., Hermanides J. Study protocol of a randomised controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes-PILGRIM trial. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 91. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-91>. PMID: 25419179
40. Straus S., Gerc V., Kacila M., Faruk C. Glucosa-Insulin-Potassium (GIK) solution used with diabetic patients provides better recovery after coronary bypass operations. *Med. Arch.* 2013; 67 (2): 84–87. <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2013.67.84-87>. PMID: 24341049
41. Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M., Di Filippo C., Marfella R., Nappo F., Berrino L., Rossi F., Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002; 51 (4): 1076–1082. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1076>. PMID: 11916928
42. Ellger B., Langouche L., Richir M., Debaveye Y., Vanhorebeek I., Teerlink T., van Leeuwen P.A., van den Berghe G. Modulation of regional nitric oxide metabolism: blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1525–1533. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1118-4>. PMID: 18427775
43. Haga K.K., McClymont K.L., Clarke S., Grounds R.S., Ng K.Y., Glyde D.W., Loveless R.J., Carter G.H., Alston R.P. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 6: 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-6-3>. PMID: 21219624
44. Zhang R.H., Guo H., Kandadi M.R., Wang X.M., Ren J. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase mediates glucose toxicity-induced cardiomyocyte contractile dysfunction. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 829758. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/829758>. PMID: 22745633
45. Engbersen R., Riksen N.P., Mol M.J., Bravenboer B., Boerman O.C., Meijer P., Oyen W.J.G., Tack C., Rongen G.A., Smits P. Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 124. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-124>. PMID: 23051145
28. Kozlov I.A., Pilyaeva I.E., Zhigareva E.Yu., Sazonseva I.E. The use of ultra-high doses of insulin for the treatment of severe heart failure during cardiosurgical interventions. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1992; 3: 22–27. PMID: 1463229. [In Russ.]
29. Meshcheryakov A.V., Kozlov I.A., Dementyeva I.I., Lakhter M.A. Use of insulin-glucose therapy for the correction of carbohydrate metabolism during open-heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1987; 4: 3–8. PMID: 3314601. [In Russ.]
30. Mescheryakov A.V., Kozlov I.A., Dementyeva I.I., Lakhter M.A., Ermolyn A.J., Galybin A.A. Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1989; 3 (5): 536–543. [http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296\(89\)90149-X](http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296(89)90149-X). PMID: 2520930
31. Meshcheryakov A.V., Lakhter M.A., Kozlov I.A., Dementyeva I.I., Ermolin G.A., Galybin A.A. Impairment of glucose metabolism and changes in insulin activity during open heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1989; 5: 12–18. PMID: 2688480. [In Russ.]
32. Lazar H.L. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 90A–93A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00462-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00462-1). PMID: 9293960
33. Oldfield G.S., Commerford P.J., Opie L.H. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91 (6): 874–878. PMID: 3520160
34. Girard C., Quentin P., Bouvier H., Blanc P., Bastien O., Lehot J.J., Mikaeloff P., Estanove S. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54 (2): 259–263. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91380-R](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(92)91380-R). PMID: 1637215
35. Neely J.R., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ. Res.* 1984; 55 (6): 816–824. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.55.6.816>. PMID: 6499136
36. Groban L., Butterworth J., Legault C., Rogers A.T., Kon N.D., Hammon J.W. Intraoperative insulin therapy does not reduce the need for inotropic or antiarrhythmic therapy after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002; 16 (4): 405–412. <http://dx.doi.org/10.1053/jcan.2002.125152>. PMID: 12154416
37. Elvenes O.P., Korvald C., Irtun O., Larsen T., Surlie D. Both glucose-insulin-potassium and glutamine in warm blood cardioplegia increase the rates of myocardial glucose and free fatty acid oxidation. *Scand. Cardiovasc. J.* 2002; 36 (1): 19–26. <http://dx.doi.org/10.1080/140174302317282348>. PMID: 12018762
38. Doenst T., Bothe W., Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (2): S721–S728. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04698-2). PMID: 12607718
39. Polderman J.A.W., Houweling P.L., Hollmann M.W., DeVries J.H., Preckel B., Hermanides J. Study protocol of a randomised controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes-PILGRIM trial. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 91. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-91>. PMID: 25419179
40. Straus S., Gerc V., Kacila M., Faruk C. Glucosa-Insulin-Potassium (GIK) solution used with diabetic patients provides better recovery after coronary bypass operations. *Med. Arch.* 2013; 67 (2): 84–87. <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2013.67.84-87>. PMID: 24341049
41. Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M., Di Filippo C., Marfella R., Nappo F., Berrino L., Rossi F., Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002; 51 (4): 1076–1082. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1076>. PMID: 11916928
42. Ellger B., Langouche L., Richir M., Debaveye Y., Vanhorebeek I., Teerlink T., van Leeuwen P.A., van den Berghe G. Modulation of regional nitric oxide metabolism: blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1525–1533. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1118-4>. PMID: 18427775
43. Haga K.K., McClymont K.L., Clarke S., Grounds R.S., Ng K.Y., Glyde D.W., Loveless R.J., Carter G.H., Alston R.P. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 6: 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-6-3>. PMID: 21219624
44. Zhang R.H., Guo H., Kandadi M.R., Wang X.M., Ren J. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase mediates glucose toxicity-induced cardiomyocyte contractile dysfunction. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 829758. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/829758>. PMID: 22745633
45. Engbersen R., Riksen N.P., Mol M.J., Bravenboer B., Boerman O.C., Meijer P., Oyen W.J.G., Tack C., Rongen G.A., Smits P. Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 124. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-124>. PMID: 23051145

46. Kersten J.R., Montgomery M.W., Ghassemi T., Gross E.R., Toller W.G., Pagel P.S., Warltier D.C. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280 (4): H1744–H1750. PMID: 11247788
47. Matsumoto S., Cho S., Tosaka S., Higashijima U., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 4. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-4>. PMID: 22239823
48. Lazzeri C., Tarquini R., Giunta F., Gensini G.F. Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Intern. Emerg. Med.* 2009; 4 (2): 147–156. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-008-0206-3>. PMID: 19030949
49. Collier B., Dossett L.A., May A.K., Diaz J.J. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 3–15. <http://dx.doi.org/10.1177/011542650802300103>. PMID: 18203960
50. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5 (4): 260–268. <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2008.038>. PMID: 18958835
51. Vanhorebeek I., Ellger B., De Vos R., Boussemaere M., Debaveye Y., Perre S.V., Rabbani N., Thormalley P.J., van den Berghe G. Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1355–1364. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cec17>. PMID: 19242345
52. Benzing G., Francis P.D., Kaplan S., Helmsworth J.A., Sperling M.A. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52 (1): 133–136. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90083-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(83)90083-8). PMID: 6344608
53. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F., Santini F., Ponschab M., Pasero D., Rodseth R.N., Biondi-Zoccai G., Silvay G., Salvi L., Camporesi E., Comis M., Conte M., Bevilacqua S., Cabrini L., Cariello C., Caramelli F., De Santis V., Del Sarto P., Dini D., Forti A., Galdieri N., Giordano G., Gottin L., Greco M., Maglioni E., Mantovani L., Manzato A., Meli M., Paternoster G., Pittarello D., Rana K.N., Ruggeri L., Salandin V., Sangalli F., Zambon M., Zucchetti M., Bignami E., Alfieri O., Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (3): 259–266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x>. PMID: 21288207
54. Vlasselaers D., Mesotten D., Langouche L., Vanhorebeek I., van den Heuvel I., Milants I., Wouters P., Wouters P., Meyns B., Bjerre M., Hansen T.K., van den Berghe G. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2010.03.093>. PMID: 20609741
55. Carvalho G., Pelletier P., Albacker T., Lachapelle K., Joannis D.R., Hatzakorizan R., Lattermann R., Sato H., Marete A., Schricker T. Cardioprotective effects of glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (5): 1469–1477. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1934>. PMID: 21346060
56. Lazar H.L., Philippides G., Fitzgerald C., Lancaster D., Shemin R.J., Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (2): 354–360. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70333-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70333-7). PMID: 9040630
57. Taegtmeier H., Goodwin G.W., Doenst T., Frazier O.H. Substrate metabolism as a determinant for posts ischemic functional recovery of the heart. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 3A–10A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00452-9). PMID: 9293950
58. Wallin M., Barr G., ØWall A., Lindahl S.G., Brismar K. The influence of glucose-insulin-potassium (GIK) on the GH/IGF-1/IGFBP-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (4): 470–477. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(03\)00152-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(03)00152-6). PMID: 12968235
59. Gradinac S., Coleman G.M., Taegtmeier H., Sweeney M.S., Frazier O.H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aorto-coronary bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48 (4): 484–489. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)66844-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)66844-0). PMID: 2679462
60. Lindholm L., Bengtsson A., Hansdottir V., Westerlind A., Jeppsson A. Insulin (GIK) improves central mixed and hepatic venous oxygenation in clinical cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35 (5): 347–352. PMID: 11771827
61. Jonassen A.K., Sack M.N., Mjøs O.D., Yellon D.M. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ. Res.* 2001; 89 (12): 1191–1198. <http://dx.doi.org/10.1161/hh2401.101385>. PMID: 11739285
62. 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 (8): 1404–1407. PMID: 12706939
63. Howell N.J., Ashrafian H., Drury N.E., Ranasinghe A.M., Contractor H., Isackson H., Calvert M., Williams L.K., Freemantle N., Quinn D.W., Green
46. Kersten J.R., Montgomery M.W., Ghassemi T., Gross E.R., Toller W.G., Pagel P.S., Warltier D.C. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280 (4): H1744–H1750. PMID: 11247788
47. Matsumoto S., Cho S., Tosaka S., Higashijima U., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 4. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-4>. PMID: 22239823
48. Lazzeri C., Tarquini R., Giunta F., Gensini G.F. Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Intern. Emerg. Med.* 2009; 4 (2): 147–156. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-008-0206-3>. PMID: 19030949
49. Collier B., Dossett L.A., May A.K., Diaz J.J. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 3–15. <http://dx.doi.org/10.1177/011542650802300103>. PMID: 18203960
50. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5 (4): 260–268. <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2008.038>. PMID: 18958835
51. Vanhorebeek I., Ellger B., De Vos R., Boussemaere M., Debaveye Y., Perre S.V., Rabbani N., Thormalley P.J., van den Berghe G. Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1355–1364. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cec17>. PMID: 19242345
52. Benzing G., Francis P.D., Kaplan S., Helmsworth J.A., Sperling M.A. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52 (1): 133–136. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90083-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(83)90083-8). PMID: 6344608
53. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F., Santini F., Ponschab M., Pasero D., Rodseth R.N., Biondi-Zoccai G., Silvay G., Salvi L., Camporesi E., Comis M., Conte M., Bevilacqua S., Cabrini L., Cariello C., Caramelli F., De Santis V., Del Sarto P., Dini D., Forti A., Galdieri N., Giordano G., Gottin L., Greco M., Maglioni E., Mantovani L., Manzato A., Meli M., Paternoster G., Pittarello D., Rana K.N., Ruggeri L., Salandin V., Sangalli F., Zambon M., Zucchetti M., Bignami E., Alfieri O., Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (3): 259–266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x>. PMID: 21288207
54. Vlasselaers D., Mesotten D., Langouche L., Vanhorebeek I., van den Heuvel I., Milants I., Wouters P., Wouters P., Meyns B., Bjerre M., Hansen T.K., van den Berghe G. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2010.03.093>. PMID: 20609741
55. Carvalho G., Pelletier P., Albacker T., Lachapelle K., Joannis D.R., Hatzakorizan R., Lattermann R., Sato H., Marete A., Schricker T. Cardioprotective effects of glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (5): 1469–1477. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1934>. PMID: 21346060
56. Lazar H.L., Philippides G., Fitzgerald C., Lancaster D., Shemin R.J., Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (2): 354–360. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70333-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70333-7). PMID: 9040630
57. Taegtmeier H., Goodwin G.W., Doenst T., Frazier O.H. Substrate metabolism as a determinant for posts ischemic functional recovery of the heart. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 3A–10A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00452-9). PMID: 9293950
58. Wallin M., Barr G., ØWall A., Lindahl S.G., Brismar K. The influence of glucose-insulin-potassium (GIK) on the GH/IGF-1/IGFBP-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (4): 470–477. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(03\)00152-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(03)00152-6). PMID: 12968235
59. Gradinac S., Coleman G.M., Taegtmeier H., Sweeney M.S., Frazier O.H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aorto-coronary bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48 (4): 484–489. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)66844-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)66844-0). PMID: 2679462
60. Lindholm L., Bengtsson A., Hansdottir V., Westerlind A., Jeppsson A. Insulin (GIK) improves central mixed and hepatic venous oxygenation in clinical cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35 (5): 347–352. PMID: 11771827
61. Jonassen A.K., Sack M.N., Mjøs O.D., Yellon D.M. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ. Res.* 2001; 89 (12): 1191–1198. <http://dx.doi.org/10.1161/hh2401.101385>. PMID: 11739285
62. 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 (8): 1404–1407. PMID: 12706939
63. Howell N.J., Ashrafian H., Drury N.E., Ranasinghe A.M., Contractor H., Isackson H., Calvert M., Williams L.K., Freemantle N., Quinn D.W., Green

Review

- D., Frenneaux M., Bonser R.S., Mascaro J.G., Graham T.R., Rooney S.J., Wilson I.C., Pagano D. Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) trial. *Circulation*. 2011; 123 (2): 170–177. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945170>. PMID: 21200004
64. Albacker T., Carvalho G., Schricker T., Lachapelle K. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (1): 20–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.046>. PMID: 18573392
 65. Rassias A.J., Givan A.L., Marrin C.A.S., Whalen K., Pahl J., Yeager M.P. Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (5): 1113–1119. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-200205000-00010>. PMID: 11973171
 66. Bothe W., Olschewski M., Beyersdorf F., Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (5): 1650–1657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.007>. PMID: 15511450
 67. Jovic M., Gradinac S., Lausevic-Vuk L., Nezir D., Stevanovic P., Mijolevic P., Djukanovic B. Preconditioning with glucose-insulin-potassium solution and restoration of myocardial function during coronary surgery. *Gen. Physiol. Biophys.* 2009; 28 Spec No: 262–270. PMID: 19893109
 68. Seied-Hosseini S.M., Pourmoghadam A., Aghadavoudi O., Amini M., Mirmohammad-Sadeghi M., Golabchi A., Hedayatpour B., Haratian E., Ghaem-Maghami N., Khanoom Sharegh L. Efficacy of glucose-insulin-potassium infusion on left ventricular performance in type II diabetic patients undergoing elective coronary artery bypass graft. *Dy. ARYA Atheroscler.* 2010; 6 (2): 62–68. PMID: 22577416
 69. Rabi D., Clement F., McAlister F., Majumdar S., Sauve R., Johnson J., Ghali W. Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on mortality and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2010; 26 (6): 178–184. [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)70394-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(10)70394-9). PMID: 20548978
 70. Fan Y., Zhang A.M., Xiao Y.B., Weng Y.G., Hetzer R. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (1): 192–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.007>. PMID: 21075642
 71. Liang Y., Zheng H., Chen C., Guo H. Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on the prognosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2012; 50 (11): 1021–1026. PMID: 23302489
 72. Foroughi M., Rahimian H., Dabbagh A., Majidi M., Hekmat M., Beheshti M., Shahzamani M. Postoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in coronary artery bypass surgery with ventricular dysfunction after perioperative glucose-insulin-potassium treatment. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 631–636. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.013>. PMID: 22285123
 73. Shim J.K., Yang S.Y., Yoo Y.C., Yoo K.J., Kwak Y.L. Myocardial protection by glucose-insulin-potassium in acute coronary syndrome patients undergoing urgent multivessel off-pump coronary artery bypass surgery. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (1): 47–53. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes324>. PMID: 22986417
 74. Marfella R., Sasso F.C., Cacciapuoti F., Portoghesi M., Rizzo M.R., Siniscalchi M., Carbonara O., Ferraraccio F., Torella M., Petrella A., Balestrieri M.L., Stiuso P., Nappi G., Paolisso G. Tight glycemic control may increase regenerative potential of myocardium during acute infarction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (3): 933–942. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2037>. PMID: 22170713
 75. Ekroth R., Berggren H., Björntorp P., Hammarsten J., Holm G., Holm J., Scherstén T., Waldenström A., William-Olsson G. Effect of valvular aortic stenosis on insulin sensitivity. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 141–144. <http://dx.doi.org/10.3109/14017438209101800>. PMID: 6760388
 76. Ekroth R., Nilsson F., Berggren H., Feddersen K., Holm G., Holm J., Milocco I., Scherstén T., William-Olsson G. Insulin sensitivity and glucose uptake in the course of surgical treatment for valvular aortic stenosis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 137–140. <http://dx.doi.org/PMID: 6760387>
 77. Darley-Usmar V.M., Ball L.E., Chatham J.C. Protein O-linked N-acetylglucosamine: a novel effector of cardiomyocyte metabolism and function. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012; 52 (3): 538–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.009>. PMID: 21878340
 78. Laczby B., Hill B.G., Wang K., Paterson A.J., White C.R., Xing D., Chen Y.F., Darley-Usmar V., Oparil S., Chatham J.C. Protein O-GlcNAcylation: a new signaling paradigm for the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 296 (1): H13–H28. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01056.2008>. PMID: 19028792
 - D., Frenneaux M., Bonser R.S., Mascaro J.G., Graham T.R., Rooney S.J., Wilson I.C., Pagano D. Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) trial. *Circulation*. 2011; 123 (2): 170–177. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945170>. PMID: 21200004
 64. Albacker T., Carvalho G., Schricker T., Lachapelle K. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (1): 20–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.046>. PMID: 18573392
 65. Rassias A.J., Givan A.L., Marrin C.A.S., Whalen K., Pahl J., Yeager M.P. Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (5): 1113–1119. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-200205000-00010>. PMID: 11973171
 66. Bothe W., Olschewski M., Beyersdorf F., Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (5): 1650–1657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.007>. PMID: 15511450
 67. Jovic M., Gradinac S., Lausevic-Vuk L., Nezir D., Stevanovic P., Mijolevic P., Djukanovic B. Preconditioning with glucose-insulin-potassium solution and restoration of myocardial function during coronary surgery. *Gen. Physiol. Biophys.* 2009; 28 Spec No: 262–270. PMID: 19893109
 68. Seied-Hosseini S.M., Pourmoghadam A., Aghadavoudi O., Amini M., Mirmohammad-Sadeghi M., Golabchi A., Hedayatpour B., Haratian E., Ghaem-Maghami N., Khanoom Sharegh L. Efficacy of glucose-insulin-potassium infusion on left ventricular performance in type II diabetic patients undergoing elective coronary artery bypass graft. *Dy. ARYA Atheroscler.* 2010; 6 (2): 62–68. PMID: 22577416
 69. Rabi D., Clement F., McAlister F., Majumdar S., Sauve R., Johnson J., Ghali W. Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on mortality and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2010; 26 (6): 178–184. [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)70394-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(10)70394-9). PMID: 20548978
 70. Fan Y., Zhang A.M., Xiao Y.B., Weng Y.G., Hetzer R. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (1): 192–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.007>. PMID: 21075642
 71. Liang Y., Zheng H., Chen C., Guo H. Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on the prognosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2012; 50 (11): 1021–1026. PMID: 23302489
 72. Foroughi M., Rahimian H., Dabbagh A., Majidi M., Hekmat M., Beheshti M., Shahzamani M. Postoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in coronary artery bypass surgery with ventricular dysfunction after perioperative glucose-insulin-potassium treatment. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 631–636. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.013>. PMID: 22285123
 73. Shim J.K., Yang S.Y., Yoo Y.C., Yoo K.J., Kwak Y.L. Myocardial protection by glucose-insulin-potassium in acute coronary syndrome patients undergoing urgent multivessel off-pump coronary artery bypass surgery. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (1): 47–53. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes324>. PMID: 22986417
 74. Marfella R., Sasso F.C., Cacciapuoti F., Portoghesi M., Rizzo M.R., Siniscalchi M., Carbonara O., Ferraraccio F., Torella M., Petrella A., Balestrieri M.L., Stiuso P., Nappi G., Paolisso G. Tight glycemic control may increase regenerative potential of myocardium during acute infarction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (3): 933–942. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2037>. PMID: 22170713
 75. Ekroth R., Berggren H., Björntorp P., Hammarsten J., Holm G., Holm J., Scherstén T., Waldenström A., William-Olsson G. Effect of valvular aortic stenosis on insulin sensitivity. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 141–144. <http://dx.doi.org/10.3109/14017438209101800>. PMID: 6760388
 76. Ekroth R., Nilsson F., Berggren H., Feddersen K., Holm G., Holm J., Milocco I., Scherstén T., William-Olsson G. Insulin sensitivity and glucose uptake in the course of surgical treatment for valvular aortic stenosis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 137–140. <http://dx.doi.org/PMID: 6760387>
 77. Darley-Usmar V.M., Ball L.E., Chatham J.C. Protein O-linked N-acetylglucosamine: a novel effector of cardiomyocyte metabolism and function. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012; 52 (3): 538–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.009>. PMID: 21878340
 78. Laczby B., Hill B.G., Wang K., Paterson A.J., White C.R., Xing D., Chen Y.F., Darley-Usmar V., Oparil S., Chatham J.C. Protein O-GlcNAcylation: a new signaling paradigm for the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 296 (1): H13–H28. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01056.2008>. PMID: 19028792

Поступила 06.10.2016

Received 06.10.2016