

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИН-КАЛИЕВАЯ СМЕСЬ - МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Сторожаков Г.И., Омельченко А.В., Гендлин Г.Е.

Кафедра госпитальной терапии №2 Российского государственного медицинского университета

Несмотря на значимое снижение уровня смертности больных, госпитализированных с диагнозом острый инфаркт миокарда (ОИМ), с 17% до 5% после введения в практику лечения ОИМ таких групп препаратов и методов, как в/в нитраты, в/в β -блокаторы, тромболитическая терапия, организации специализированных кардиологических блоков интенсивной терапии, проблемы лечения ОИМ остаются в центре внимания исследователей всего мира. Это связано, с одной стороны, со значительной распространенностью ИБС и ОИМ и, соответственно, высокой смертностью при этом заболевании. С другой стороны, интерес к проблеме не ослабевает, так как имеется тенденция к старению населения в большинстве развитых стран и, соответственно, к росту доли ИБС в общей структуре заболеваемости. Кроме того, значительная часть больных, перенесших ОИМ, в дальнейшем страдает застойной сердечной недостаточностью – осложнением, существенно ухудшающим прогноз больных ИБС. Постоянно ведется поиск средств и методов, способных улучшить прогноз больных ОИМ. В последние годы возрос интерес к группе препаратов, обозначаемых как средства метаболической терапии. Многие препараты известны и применялись для терапии ОИМ уже много лет назад, затем их роль в лечении, по ряду причин, существенно уменьшилась, но сейчас, в связи с выяснением новых деталей патогенеза ишемии и ишемической гибели клетки, интерес к ним вновь возрастает, созданы новые препараты, способные влиять на метаболизм кардиомиоцитов. Во многом возросший интерес к метаболической терапии связан с распространением методов восстановления перфузии ишемизированного миокарда. Действительно, воздействие на метаболизм клетки миокарда возможно только в случае восстановления нормального или почти нормального кровотока в ишемизированной зоне.

Процессы, происходящие в миокарде в период ишемии/реперфузии, сложны и многофакторны и только использование современных представлений о метаболизме миокарда в нормальных условиях, во время ишемии и при реперфузии позволяет их корригировать и сохранить жизнеспособность миоцита средствами метаболической терапии.

Основные звенья метаболизма миокарда

Поддержание на необходимом уровне сократительной функции сердца требует постоянного приложения большого количества энергии. Основным источником энергии в миокарде является гидролиз АТФ. Запасы АТФ в миоцитах невелики и пополнению запасов АТФ служат 2 основных процесса – метаболизм углеводов и жирных кислот [1].

Метаболизм углеводов включает в себя две составляющие:

1. Гликолиз – процесс, протекающий без участия кислорода. В нормальном сердце гликолиз является источником примерно 5-10% всей вырабатываемой энергии и играет специальную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза [1].
2. Вторая составляющая метаболизма углеводов – аэробное окисление глюкозы, в котором пируват, произведенный во время гликолиза, поступает в митохондрии и там, под воздействием пируватдегидрогеназного комплекса, подвергается декарбоксилированию с образованием ацетилкоэнзима А.

В обычных условиях, однако, скорость аэробного окисления глюкозы существенно меньше, чем скорость накопления глюкозы и интенсивность гликолиза [2-3], вследствие чего большинство пирувата идет на образование молочной кислоты.

Другой источник энергии – наиболее важный в нормальных условиях – процесс окисления жирных кислот. Жирные кислоты, источником которых является либо триацилглицерол, содержащийся в хиломикронах или в ЛПОНП, либо свободные жирные кислоты (СЖК), связанные с альбумином, подвергаются β -окислению и являются еще одним источником ацетилкоэнзима А.

Ацетилкоэнзим А образуется либо в процессе окисления глюкозы, либо как результат β -окисления жирных кислот. В дальнейшем он поступает в цикл Кребса, где, окисляясь до CO_2 и H_2O , дает электроны для восстановления НАД и НАДФ в НАДН и НАДФН, соответственно, которые, в свою очередь, через дыхательную цепь, дают энергию для фосфорилирования АДФ с образованием АТФ. Важно, что ацетилКоА, образовавшийся как продукт β -окисления жирных кислот, конкурирует с ацетилКоА, образовавшимся в процессе окисления глюкозы, в качестве источника ацетилКоА для цикла Кребса [1]. Последствием этого процесса является подавление метаболизма глюкозы при интенсификации метаболизма жирных кислот. Это в полной мере относится и к гликолизу, который также подавляется при ускорении окисления жирных кислот, за счет накопления цитрата в цитоплазме, хотя степень угнетения гликолиза существенно меньше, чем подавление аэробного окисления глюкозы.

В аэробных условиях, когда поступление кислорода не ограничено, энергетически более выгодным является окисление жирных кислот, именно поэтому основной источник энергии в сердце – жирные кислоты. В условиях развивающейся ишемии миокарда энергетический баланс клетки начинает быстро меняться. Утилизируется несвязанный с гемоглобином кислород, в связи с истощением запасов кислорода угнетается окислительный метаболизм в митохон-

дриях, начинается снижение продукции АТФ, истощаются запасы креатинфосфата. При продолжении ишемии уменьшаются запасы АТФ, происходит стимуляция гликолиза, стимулируется гликогенолиз, постепенно происходит полное угнетение окислительного метаболизма в митохондриях, угнетается окисление жирных кислот. Со временем, при отсутствии поступления субстрата и в связи с истощением запасов гликогена, происходит постепенное угнетение гликолиза, что усугубляется происходящим параллельно накоплением метаболитов гликолиза.

Все эти процессы, а длительность их проявления – несколько минут от времени возникновения ишемии, сопровождаются рядом физиологических последствий. Уже с первых секунд изменяются трансмембранные ионные потоки, нарушается ионный баланс, K^+ покидает клетку, в клетке накапливается Na и Cl , падает амплитуда потенциала действия. При продолжающейся ишемии происходит аккумуляция неорганического фосфата, двуокиси углерода, протонов, молочной кислоты. Развивается внутриклеточный ацидоз, нарушается деятельность кальциевой помпы, начинается набухание клетки. На органном уровне эти процессы проявляются падением сердечного выброса, появлением типичных изменений ЭКГ. Если адекватное восстановление перфузии не происходит, то развиваются необратимые ультраструктурные изменения, нарушается целостность клеточных мембран и возникают участки некроза миокарда [4].

Однако, и восстановление перфузии также может приводить к появлению неблагоприятных изменений, причем, чем более длительный период ишемии предшествовал реперфузии, тем более тяжелые и длительно существующие нарушения вызывает сама реперфузия. Более 2-х десятилетий назад Hearse et al. продемонстрировали, как реоксигенация после эпизода тяжелой гипоксии запускает выраженное клеточное повреждение, наличие которого определяли по массивному выбросу ферментов, сарколемальной дезорганизации, появлению гиперконтрактуры [5]. Причин подобного повреждения, в период восстановления кровотока, несколько.

В первую очередь, это – поступление большого количества кислорода, которое в условиях нарушенной деятельности систем, призванных утилизировать кислород, запускает так называемый каскад оксидантного стресса, активизирует механизм свободнорадикального окисления. Помимо оксидантного стресса, реперфузия приводит к восстановлению энергетики сердца и быстрой нормализации pH интерстициального пространства. Эти, казалось бы, благоприятные изменения, лежат в основе ряда парадоксов:

- 1) возобновление энергетической продукции в миоците восстанавливает функцию кальциевого насоса саркоплазматического ретикула, что служит причиной избыточного накопления внутриклеточного кальция, а это, в свою очередь, запускает циклы высвобождения-накопления кальция, требующие значительного приложения энергии [6];
- 2) перегрузка миофибрилл кальцием, при восстановлении их энергетического потенциала, приводит к развитию

гиперконтрактуры миокарда, а в гладкомышечных клетках сосудов – к повышению тонуса, что может ухудшить кровоток в миокарде в раннем периоде реперфузии.

Быстрое восстановление pH интерстициального пространства, при возобновлении кровотока, также может вызвать ряд неблагоприятных изменений. Вымывание протонов из интерстициального пространства приводит к формированию градиента pH между интерстициальным и внутриклеточным пространством, где уровень протонов остается высоким. Этот процесс, в свою очередь, активизирует Na -H-обменного и Na/HCO_3^- -котранспорта [7], следствием чего является:

- 1) поступление Na в клетку;
- 2) нарастание осмотического давления внутриклеточной среды, что приводит к накоплению воды и отеку клетки.

Наиболее значимым и показательным примером реперфузионного повреждения тканей служит синдром «оглушенного миокарда» – обратимое состояние миокарда, подвергшегося воздействию ишемии [8-9]. Длительность периода «оглушенности» существенно превышает время, в течение которого имела место ишемия тканей. Несмотря на свою обратимость, это состояние может быть значимой клинической проблемой, являясь во многих случаях причиной сердечной недостаточности у больных после хирургических операций на сердце, тромболитической и хирургической реперфузии при инфаркте миокарда, после тяжелых ангинозных приступов.

Помимо нарушений ионного гомеостаза, обмена кальция и оксидантного стресса, также обсуждается ряд других возможных причин «оглушенного» миокарда, в том числе, снижение ресинтеза АТФ, функциональная симпатическая денервация, уменьшение активности креатинкиназного комплекса, повреждение миокардиального коллагена, неполноценность реперфузии, вследствие нарушения микроциркуляции, с формированием картины гетерогенной перфузии. Однако, именно нарушения кальциевого гомеостаза и активизация свободнорадикального механизма рассматриваются в настоящее время как основные причины этого феномена [8, 10-13].

Другое проявление реперфузионного повреждения миокарда - многообразные нарушения ритма сердца, часто встречающиеся у больных. Среди многих обсуждаемых механизмов появления этих аритмий, также существенная роль отводится нарушениям ионного гомеостаза и свободнорадикального повреждения [10].

Тем не менее, достижение реперфузии является необходимым условием для выживания миокарда. В связи с этим, можно выделить следующие подходы к воздействию на ишемизированный миокард: во-первых, максимально возможно быстрое восстановление коронарного кровотока; во - вторых, применение агентов, замедляющих развитие ишемического повреждения и позволяющих клетке пережить ишемию до того момента, когда будет достигнута реперфузия; в-третьих, воздействия, минимизирующие реперфузионное повреждение миокарда.

Несомненно, восстановление коронарного кровотока является приоритетным, но, несмотря на постоянное со-

вершенствование как хирургических, так и терапевтических методов достижения реперфузии, своевременное восстановление кровотока по коронарным артериям не всегда возможно [14], и сама реперфузионная процедура может приводить к возникновению повреждения миокарда [15]. Этот факт существенно повышает ценность методов, воздействующих на сердечный метаболизм и уменьшающих ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда.

Для замедления и предотвращения ишемического и реперфузионного повреждений возможны следующие воздействия на миокард [16]:

1. Уменьшение кислородного запроса миокарда.
2. Ограничение потери высокоэнергетических соединений.
3. Предотвращение потери К, Mg из клетки.
4. Ограничение повреждения нуклеопroteида миоцита.
5. Снижение активности литических ферментов и лейкоцитов.
6. Ограничение накопления в клетке протонов и развития ацидоза.
7. Уменьшение перегрузки клетки Na и Ca.
8. Увеличение уровня метаболизма глюкозы и снижение уровня метаболизма жирных кислот.
9. Увеличение транспорта кислорода в миокарде.
10. Увеличение доставки субстрата к кардиомиоцитам.

Характер изменений взаимоотношения метаболизма жирных кислот и глюкозы при ишемии миокарда

Один из возможных путей ограничения как ишемического, так и реперфузионного повреждения миокарда – увеличение роли глюкозы в качестве основного метаболического субстрата [17-20]. В норме основной источник энергии в кардиомиоците – метаболизм жирных кислот [1]. В условиях ишемии/реперфузии их использование является неблагоприятным для миокарда. Связано это с несколькими причинами. Во-первых, окисление СЖК является более кислородоемким процессом, чем окисление глюкозы. Хотя в его исходе образуется на 29% больше АТФ, чем при окислении глюкозы, объём кислорода, затрачиваемый на этот процесс, также выше на 12% [21]. В условиях нормоксии это не имеет значения, но в условиях выраженной гипоксии эта особенность связана с ухудшением энергетики миокарда. Вторая причина – собственно негативное действие СЖК на работу сердца. Известно, что при инфаркте миокарда происходит значительный подъем уровня СЖК [22]. Связано это, прежде всего, с сопутствующей данному состоянию активизацией симпатической нервной системы [23]. Кроме того, существенный вклад вносит частое применение экзогенных катехоламинов и гепарина. Эти процессы способствуют активации триглицеридлипазы с последующей мобилизацией СЖК из жировых депо. Повышение плазменного уровня СЖК приводит к параллельному росту их тканевого уровня.

Отрицательное действие высокого уровня СЖК на метаболизм миокарда показано в эксперименте и в клинических исследованиях. Высокий уровень тканевых СЖК приводит к угнетению аэробного и анаэробного гликолиза, увеличивает уровень цАМФ, приводит к повышению кислородного запроса без сопутствующего повышения со-

кратительной активности [1], вызывает уменьшение миокардиальной сократимости, приводит к накоплению токсических дериватов СЖК, которые служат причиной повреждения клеточных мембран и способствуют развитию нарушений ритма [23-26].

Кроме того, большое количество циркулирующих СЖК приводит к активизации симпатической нервной системы и запускает порочный цикл, стимулируя ещё большее высвобождение СЖК, увеличивая потребность миокарда в кислороде, повышая вероятность развития нарушений ритма. Поэтому любой процесс, тормозящий продукцию СЖК, либо подавляющий метаболизм СЖК в кардиомиоцитах, или стимулирующий метаболизм глюкозы (как аэробный, так и анаэробный) может благоприятно влиять на трофику миокарда в периоде ишемии/реперфузии [27].

Представляется целесообразным отдельно оценивать нарушения метаболизма миокарда, находящегося в бассейне «инфаркт-связанной» артерии и лежащего вне этой зоны. Участок миокарда, кровоснабжаемый «инфаркт-связанной» артерией, представляет собой типичный пример ишемии с наиболее тяжелой гипоксией тканей (хотя и он не является полностью однородным [28]). В этой зоне происходит наиболее значимое угнетение аэробного метаболизма и гликолиз становится единственным источником энергии. С другой стороны, зона, находящаяся вне бассейна «инфаркт-связанной» артерии также не является полностью интактной. Выключение из процесса сокращения пораженного миокарда закономерно приводит к компенсаторному усилению сократимости исходно неишемизированных участков с соответствующим увеличением кислородного запроса миокарда. Этому способствует и значительное возрастание уровня циркулирующих катехоламинов, часто отмечающееся при инфаркте миокарда. В условиях снижения коронарного резерва при многосудистом поражении, подобное увеличение кислородного запроса может приводить к возникновению ишемии вне бассейна «инфаркт-связанной» артерии, с такими функциональными расстройствами, как падение сократимости, нарушения ритма и проводимости, нарастанием гемодинамических расстройств. Обратимость ишемических изменений в этой зоне существенно связана с характером изменений метаболизма глюкозы и СЖК. Изменения метаболизма глюкозы в ишемизированном миокарде определяются выраженностью и длительностью гипоксии тканей. Сначала, при развитии ишемии, происходит снижение уровня аэробного гликолиза и увеличение доли окисления СЖК. Анаэробный гликолиз также подавляется из-за накопления в цитоплазме цитрата, продукта метаболизма СЖК, однако, степень подавления гликолиза существенно меньше, чем угнетения аэробного окисления глюкозы. Этот процесс приводит к разобщению двух последовательных этапов метаболизма глюкозы и росту концентрации продуктов гликолиза – лактата и ионов H⁺. Помимо возникновения внутриклеточного ацидоза, подобное переключение метаболизма глюкозы исключительно на гликолиз приводит к тому, что энергия, вырабатываемая в процессе метаболизма глюкозы, расходуется преимущественно на сохранение ионного гомеостаза, а не на поддержание контрактильной функции [29,30]. Этот механизм связан с определенным

расположением ферментных систем гликолиза в клетке. Он носит цитопротективный характер, но, в условиях острого инфаркта миокарда, может усугублять снижение сократительной способности миокарда. При прогрессировании клеточной гипоксии метаболизм СЖК угнетается и единственным источником энергии в ишемизированном миокарде может остаться анаэробный гликолиз, скорость которого при этом определяется, с одной стороны, уровнем доставки субстрата, с другой – накоплением продуктов метаболизма глюкозы. В последнюю очередь, из-за выраженного ацидоза и подавления ферментных систем, происходит угнетение гликолиза.

Выделяют несколько вариантов возможного воздействия на метаболизм СЖК и глюкозы, способных благоприятно повлиять на течение периода ишемии/реперфузии.

Один из вариантов – стимуляция метаболизма глюкозы, оптимального для миокарда источника энергии. Даже при минимальном поступлении кислорода к ишемизированным тканям, усиление аэробного гликолиза должно приводить к уменьшению кислородного запроса миокарда, увеличивать эффективность использования образующейся АТФ, уменьшать развивающийся ацидоз тканей.

Стимуляция анаэробного гликолиза и, особенно, в условиях нарастающей гипоксии, способствует, несмотря на развивающийся ацидоз, сохранению целостности клеточных мембран, предотвращает нарушения ионного гомеостаза, позволяет кардиомиоциту функционировать и в период тяжелой гипоксии, восстанавливать функциональную способность миокарда после достижения реперфузии.

Другой вариант воздействия – непрямая стимуляция метаболизма глюкозы при подавлении высвобождения СЖК из адипоцитов или уменьшении интенсивности метаболизма СЖК в клетке. Замедление скорости метаболизма СЖК стимулирует усиление метаболизма глюкозы по механизму обратной связи.

Среди веществ – стимуляторов аэробного гликолиза можно выделить следующие [31]:

Дихлорацетат

Дихлорацетат прямо стимулирует активность ферментов аэробного метаболизма глюкозы, в том числе – активность пируватдегидрогеназного комплекса. Повышая количество ацетил-КоА, источником которого является глюкоза, дихлорацетат стимулирует аэробный гликолиз и угнетает метаболизм СЖК. В ряде экспериментальных работ была отмечена способность дихлорацетата ускорять восстановление механической активности сердца в постишемическом периоде. [32-34]. Активность дихлорацетата была отмечена и в некоторых клинических испытаниях [35], однако его широкому клиническому применению препятствует необходимость создания высокой плазменной концентрации препарата для эффективного воздействия на метаболизм глюкозы и короткий период полураспада, также затрудняющий его применение.

L-карнитин

Этот стимулятор также увеличивает активность пируватдегидрогеназного комплекса за счет блокады поступления в митохондрии ацетил-КоА – продукта β-окис-

ления СЖК. Препарат обладает антиишемической активностью и уменьшает выраженность левожелудочковой дилатации у больных с острым инфарктом миокарда и через 12 месяцев после его развития [35].

Триметазидин

Кардиопротективная эффективность препарата была показана в ряде экспериментальных и клинических исследований [36-42]. Механизм действия триметазидина состоит в усилении аэробного окисления глюкозы. Активация происходит вторично, за счет ингибиции митохондриального метаболизма СЖК, вследствие чего карбоангидратный механизм становится основным источником АТФ в сердце [42,43]. Уменьшение потребления СЖК приводит к увеличению количества пирувата. Следствием этого является значительное усиление аэробного метаболизма глюкозы с вытекающими отсюда благоприятными особенностями: уменьшением кислородного запроса миокарда, снижением продукции лактата, уменьшением внутриклеточного ацидоза и, соответственно, в дальнейшем – ускоренным восстановлением функциональной способности миокарда в реперфузионном периоде [35,42,44-46]. Помимо способности стимулировать метаболизм глюкозы, у триметазидина отмечено наличие антиоксидантных свойств [47-50]; в эксперименте показана способность триметазидина уменьшать инфильтрацию ишемизированного миокарда полиморфноядерными клетками [51].

Триметазидин широко используется в терапии стабильной стенокардии, имеет схожую с нифедипином эффективность по данным оценки времени депрессии ST при проведении нагрузочных тестов [37]. В исследовании TEMS у препарата отмечен примерно равный эффект с пропранололом. Он усиливал действие пропранолола при совместном назначении [38, 39] и имел схожую с нитратами антиангинальную активность. Показана эффективность комбинации триметазидина с дилтиаземом [52]. Триметазидин нашел применение в качестве кардиопротектора при хирургическом лечении ИБС – операциях АКШ и транслюминальной баллонной ангиопластики [40, 41].

Применение триметазидина в остром периоде инфаркта миокарда сравнительно мало изучено. В эксперименте показана возможность уменьшения размеров инфаркта миокарда при применении триметазидина [53]. По данным, полученным в исследовании TEMS, применение триметазидина существенно уменьшало смертность у больных с ОИМ, не подвергавшихся тромболитической терапии. Сходные данные получены по результатам крупного международного исследования (более 19000 человек) EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project-Free Radicals) (неопубликованные данные) [54]. В исследовании LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) триметазидин применялся в качестве дополнительной терапии у больных с острым инфарктом миокарда, которым проводилась первичная транслюминальная баллонная ангиопластика. В результате, в группе лечения наблюдалась меньшая степень элевации и более быстрая нормализация сегмента ST, в сравнении с группой контроля [55].

Ранолазин

Препарат, по структуре напоминающий триметазидин. Действие его основано на подавлении окисления СЖК и вторичном усилении метаболизма глюкозы, хотя до конца механизм действия не ясен [56]. При применении ранолазина улучшается переносимость физических нагрузок, однако хороший клинический эффект достигается только при частом (свыше 3-х раз в день) назначении, что затрудняет широкое применение [57].

Глюкозо-инсулин-калиевая смесь (ГИК)

Применение ГИК или ее компонентов имеет длинную историю. Ещё в 1912 г. Goulston применил глюкозу для терапии ряда заболеваний сердца, а в 1933 г. Shirley-Smith рекомендовал глюкозу и инсулин для лечения ишемической болезни сердца. Тридцатью годами позже, Laborit отметил, что лечение кроликов раствором глюкозы и инсулина предотвращало появление фибрилляции желудочков, вызванную хлоридом калия. В 1961 г. Sodi-Pollares et al. было впервые проведено нерандомизированное исследование эффективности ГИК при ОИМ, которое показало благоприятное влияние ГИК на течение ОИМ [58], что выражалось в уменьшении случаев желудочковых нарушений ритма, увеличении выживаемости в раннем периоде после ОИМ. В то время эффект инфузии ГИК объясняли усилением процесса гликолиза и нормализацией ионного гомеостаза в ишемизированном миокарде.

В настоящее время механизм действия ГИК рассматривается с нескольких позиций. По-видимому, наиболее важной является способность ГИК блокировать высвобождение СЖК из адипоцитов. Это происходит вследствие регулирующего действия инсулина на уровень цАМФ в адипоцитах, что приводит к ограничению активности гормончувствительной триглицеридлипазы и, соответственно, уменьшению образования СЖК из триглицеридов. Высокий уровень СЖК оказывает повреждающее действие на миокард. В экспериментальных исследованиях показано, что повышение содержания СЖК в крови увеличивает вероятность возникновения нарушений ритма сердца, появления нарушений гемодинамики [22]. Есть мнение, что этим уровнем является двукратное превышение способности альбумина к связыванию СЖК [59]. Во второй половине 70-х годов в работах Reckley определена схема инфузии ГИК, позволяющая снизить содержание СЖК в крови. Эта схема подразумевает введение 30% раствора глюкозы в сочетании с 50 единицами инсулина и 80 ммоль калия на 1 л раствора, со скоростью 1,5 мл/кг/час [60-62]. Показано, что снижение уровня циркулирующих СЖК приводит к улучшению течения острого периода инфаркта миокарда [63]. Подавление плазменного уровня СЖК также благоприятно отражается на течении периода реперфузии. Известно, что при реперфузии уровень окислации СЖК, снижавшийся при выраженной ишемии, быстро восстанавливается до исходного, а это, в сочетании с высоким уровнем циркулирующих СЖК, приводит к тому, что окисление СЖК становится основным источником энергии в клетке, подавляя метаболизм глюкозы [64]. Подобное усиление метаболизма СЖК приводит к повышению

потребности миокарда в кислороде, усиливает ацидоз вследствие разобщения процессов гликолиза и аэробного окисления глюкозы [65-66], замедляет восстановление функциональной способности миокарда, что доказано в эксперименте с перфузией сердец раствором с высоким содержанием СЖК [67].

Другой механизм, оказывающий благоприятное действие при применении ГИК – прямая стимуляция, как анаэробного, так и аэробного метаболизма глюкозы в миокарде. Уровень метаболизма глюкозы в миокарде зависит от многих факторов – активности ферментных систем, степени ишемии миокарда, содержания в миоците других веществ (например, СЖК, цитрата и т. д.) и, в том числе, от уровня исходного субстрата – глюкозы. Источником глюкозы для кардиомиоцита является либо запас гликогена, либо глюкоза, поступающая извне с кровотоком. Запасы гликогена при ишемии быстро истощаются и основным источником субстрата становится глюкоза, которая захватывается клеткой из кровотока. В условиях ишемии захват глюкозы кардиомиоцитами резко повышается [68], что происходит вследствие значительного усиления проницаемости клеточной мембраны для глюкозы. Это объясняется следующим образом: под воздействием гипоксии происходит транслокация переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 из внутриклеточного пула в сарколемальную мембрану. Кроме того, под воздействием ишемии происходит, возможно, не только увеличение числа переносчиков глюкозы, но и возрастает степень активности уже имеющихся [69]. Подобное действие на проницаемость мембраны для глюкозы оказывает, помимо гипоксии, также и инсулин, вызывающий, кроме всего прочего, и увеличение активности гексокиназы – фермента, определяющего скорость гликолиза. Stenley et al. в экспериментальной работе по изучению гликолиза показали, что уровень гликолиза, повышенный в миокарде при ишемии, быстро падает при снижении поступления глюкозы [70]. Подобные данные говорят о необходимости создания высокой концентрации глюкозы в притекающей к миокарду крови. Возможность обеспечения доставки к ишемизированной клетке энергетического субстрата вытекает из концепции «сниженного» (low-flow) кровотока. Показано, что в условиях ОИМ, вследствие развития коллатерального кровотока, возникает мозаичная картина кровоснабжения миокарда с участками разной степени ишемии, но практически никогда не возникает ситуация «прекратившегося» (zero-flow) кровотока, причем степень сохраняющегося кровоснабжения достаточна, чтобы поддерживать жизнеспособность кардиомиоцитов достаточно длительное время [71-74]. Эта особенность позволяет воздействовать на метаболизм миокарда путем изменения концентрации веществ, содержащихся в крови. Важно отметить также следующий момент: как известно, уровень гликолиза во многом зависит от концентрации в клетке продуктов гликолиза – H^+ и лактата. Скептическое отношение к возможности усиления гликолиза ранее связывали с быстрым накоплением его метаболитов и последующим угнетением скорости процесса. Накоплением ионов H^+ и лактата также объяснялось возможное негативное воздействие при усилении гликолиза [75]. Однако, в ситуации

разной степени выраженности low-flow кровотока, уровень вымывания метаболитов зачастую достаточен для того, чтобы предотвратить угнетение гликолиза и даже незначительное усиление кровотока в ишемизированной зоне приводит к увеличению его скорости [76,77].

Поддержание и усиление гликолиза может играть важную роль при ОИМ. В условиях ишемии усиление гликолиза дает возможность получить энергию, позволяющую сохранить ионный гомеостаз, уменьшить выраженность отека кардиомиоцитов, снизить перегрузку кардиомиоцитов Ca^{2+} , избежать необратимой дезинтеграции клетки до момента восстановления адекватного кровотока, что смягчает проявления систолической и диастолической дисфункции, улучшает функциональное восстановление миокарда в постинфарктном периоде [78].

Стимуляция аэробного окисления глюкозы происходит, по-видимому, вследствие способности инсулина стимулировать активность пируватдегидрогеназного комплекса. [79,80]. Перфузия кардиомиоцитов концентрированным раствором глюкозы и инсулина на 31% увеличивала активность пируватдегидрогеназного комплекса перед ишемией и частично предотвращала её угнетение в период реперфузии [81].

Еще один важный момент действия ГИК – уменьшение резистивности коронарных артерий и уменьшение расстройств микроциркуляции в реперфузионном периоде [78]. Это позволяет избежать развития синдрома «невозможности восстановления кровотока» (no-reflow), характерного для периода реперфузии [82], наличие которого ухудшает прогноз больных [83-85]. Благоприятное воздействие на микроциркуляцию связано, по-видимому, с уменьшением перегрузки гладкомышечных клеток сосудов Ca^{2+} . Подобный механизм может быть крайне важен. Показано, что даже незначительный прирост миокардиальной перфузии позволяет уменьшить выраженность ишемического повреждения.

Важным представляется факт, что применение инсулина облегчает спонтанный тромболизис за счет уменьшения продукции тромбосана А и снижения активности ингибитора-1 активатора плазминогена [86,87].

Положительный эффект от применения ГИК показан в ряде экспериментальных исследований, в хирургической практике. Применение ГИК позволяет уменьшить зону экспериментального инфаркта, снизить уровень выброса кардиоспецифических ферментов, частоту нарушений ритма сердца, уменьшить степень оглушенности миокарда в остром периоде инфаркта миокарда, после хирургических вмешательств на сердце, ускорить восстановление сократимости в реперфузионном периоде [88-94].

Благоприятное действие ГИК не исчерпывается воздействием только на ишемизированную зону. Так, например, в экспериментальной работе Beyersdorf F et al. показано, что метаболическая поддержка неишемизированного миокарда позволяет добиться гиперконтрактивности неишемизированных зон и, тем самым, избежать развития кардиогенного шока в условиях экспериментального инфаркта миокарда [95]. Эти данные позволяют объяснить положительный эффект от применения

ГИК даже в условиях невозможности перфузии ишемизированной зоны при ОИМ. Кроме того, надо помнить, что часто у больных с ОИМ имеет место многососудистое поражение и, в условиях повышенного кислородного запроса при ОИМ, может иметь место та или иная степень выраженности ишемии миокарда, лежащего вне бассейна «инфаркт-связанной» артерии.

Хотя анализ источников о применении ГИК показывает, как правило, положительный эффект ГИК, существуют публикации, в которых сообщается об отсутствии эффекта, либо об отрицательном действии при применении ГИК [96-98].

Так, например, Liedtke et al., изучавшим изолированные работающие свиные сердца, не удалось обнаружить увеличения продукции энергии и были получены меньшие показатели механической работы сердца при перфузии глюкозой и инсулином, в сравнении с контрольной группой [98]. Heng et al. получили больший уровень смертности в группе глюкозы и ГИК, в сравнении с контрольной группой, у больных с ОИМ без реперфузионной терапии [97]. Однако, надо отметить, что эти исследования были небольшими по объему, использовались различные схемы применения ГИК, часто недостаточные для подавления продукции СЖК и, соответственно, доказательная сила их невелика.

Клиническое применение ГИК

Как уже упоминалось, первым исследованием, где была применена комбинация глюкозы, инсулина и калия, было исследование Sodi-Pallares et al., проведенное в 1961 году. Его результатами было уменьшение числа желудочковых нарушений ритма и уменьшение ранней летальности у больных с ОИМ. В дальнейшем было проведено множество различных по дизайну и размерам исследований. Из исследований ГИК, проводившихся в нашей стране, хотелось бы отметить исследование Р.Г. Оганова, проведенное в 1983 году [99]. Ценность этого, достаточно большого (56 человек группа лечения и 48 человек - группа контроля) исследования заключается, во-первых, в том, что использовался режим введения ГИК, достаточный для подавления продукции СЖК (30% раствор глюкозы, 50 ед инсулина и 60 ммоль K^+ на литр) и, во-вторых, в качестве плацебо использовалась инфузия физиологического раствора – мера, нивелирующая влияние нагрузки объемом на показатели гемодинамики при инфузии ГИК. В целом, какого-либо существенного влияния на смертность, на размеры развившегося инфаркта миокарда в данном исследовании не было получено, однако отмечено статистически значимое уменьшение проявлений НК, частоты желудочковых нарушений ритма.

Опыт применения ГИК за рубежом наиболее полно представлен в обзоре рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, который был сделан F. Fath-Ordoubadi в 1997 г. [100]. Авторы ставили перед собой задачу определить истинное значение ГИК в лечении ОИМ, для чего планировалось провести мета-анализ рандомизированных исследований, в которых применяли ГИК. Из базы данных MEDLINE были отобраны все исследования, применявшие для терапии ОИМ смесь глюкозы, инсулина

и калия. Всего было обнаружено 15 исследований, 6 исследований были исключены. Основаниями для исключения были: в 3-х случаях – рандомизация не по применению ГИК, а по другим, альтернативным признакам [101,102,103], в 2-х случаях [104,105] – рандомизация проводилась на основании возраста больных, и одно исследование – DIGAMI – было исключено на основании того, что в исследование включались только больные с сахарным диабетом. Оставшиеся 9 исследований были включены в мета-анализ [106-114]. Нельзя сказать, что эти исследования были похожи друг на друга. Только в четырех из девяти исследований применяли дозу ГИК, достаточную для подавления высвобождения СЖК [111-114].

В исследованиях Mittra B., Pilcher J. et al, Pentecost B.L. et al, Hjermandt I. и в исследовании MRC [106-110, соответственно] применяли глюкозу перорально, инсулин же вводился подкожно. Время от начала болевого приступа до начала терапии варьировало от 12 до 48 часов в различных исследованиях. Продолжительность терапии также была различной: от 6 часов в исследовании Heng M.K., до 14 дней в исследованиях Mittra B, Pilcher J. et al., MRC. В группе, где применялась высокая доза ГИК, наиболее часто применялась 48-часовая инфузия. Также необходимо отметить, что в исследованиях Mittra, Pentecost, Stanley, Rogers [106, 109, 112, 113, соответственно] не включали больных с инсулин-зависимым, а MRC [107] и Pilcher [108] – вообще всех больных с сахарным диабетом, что с современных позиций представляется неправильным.

Общее число пациентов, включенных в мета-анализ составило 1932 человека, из них 956 составляло группу ГИК и 976 – группу контроля. Было получено 28%-е снижение пропорциональной смертности. Абсолютное снижение смертности составило 4,9%. Анализ данных, полученных в исследованиях, применявших дозы ГИК, достаточные для подавления продукции СЖК, а число участвовавших в них больных составило 288 человек, показал 48%-е пропорциональное снижение смертности в группе ГИК. Подобные результаты мета-анализа представляют собой достаточно убедительные данные о благоприятном воздействии метаболической терапии ГИК у больных с ОИМ. Необходимо отметить, что все работы, включенные в мета-анализ, кроме исследования Sattler L.F et al., проведены в дотромболитическую эру. Работа Sattler L.F., несмотря на небольшой объем включенных в нее пациентов (17 человек) и отсутствие влияния на показатели смертности в мета-анализе (нулевая смертность в группе лечения и контроля), продемонстрировала существенное влияние инфузии ГИК на ряд параметров сократимости, оцененных по данным вентрикулограммы. Хотелось бы обратить внимание на исследование, не включенное в мета-анализ из-за ограничения исследования только больными с сахарным диабетом - DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) [115]. Это большое проспективное рандомизированное исследование, проведенное для изучения влияния интенсивной терапии глюкозо-инсулиновой смесью на выживаемость больных с сахарным диабетом после перенесенного инфаркта миокарда. В исследо-

вании участвовало 620 человек, из которых 306 составляли группу лечения и 314 - группу контроля. Помимо достаточно большого объема исследования, ценность его заключается и в том, что, помимо других методов лечения, для терапии ОИМ применялся тот или иной метод реперфузии, хотя группа этих больных и не выделялась специально. Важным является также то, что период наблюдения за этими пациентами был достаточно длительным - от 1,6 года до 5,6 года (ср. - 3,4 года). В результате исследования были получены данные о снижении смертности при интенсивной терапии глюкозо-инсулиновой смесью. Отмечено 18-процентное снижение смертности на госпитальном этапе, что не достигало статистически значимой величины, однако наблюдение в течение года дало статистически значимое снижение смертности на 29%. Эффект был существенно более выражен среди больных, относящихся к группе низкого кардиального риска и без предшествующего применения инсулина. Снижение смертности на госпитальном этапе в этой группе составило 58%, годовая смертность была снижена на 52%. Важным фактом является то, что тенденция к снижению смертности сохранялась, по крайней мере, в течение 3,5 лет.

Наиболее значимым исследованием ГИК, опубликованным в тромболитическую эру, стало исследование ECLA Glucose -insulin-potassium Pilot Trial [116,117], в которое были включены 407 пациентов с подтвержденным диагнозом ОИМ, поступавшие в период до 24 часов от момента развития симптоматики: 268 человек получали инфузию ГИК (135 человек - высокую концентрацию, 133 - низкую концентрацию), 139 человек составили группу контроля. Из больных, включенных в исследование, 252 (61,9%) человека подвергались реперфузионной терапии. Результаты исследования оказались весьма существенными. Общая смертность среди всех пациентов, вошедших в группу ГИК, была на 42% меньше относительно группы контроля. Этот эффект был наиболее значимым в группе “ГИК + реперфузионная терапия” и выражался в 66%-м относительным снижением смертности, что составляло статистически значимую величину. Сумма случаев смерти, тяжелой НК (>2 кл Killip) и нефатальной фибрилляции желудочков была на 41% и 44% меньше в группе ГИК, в сравнении с группой контроля в общей и реперфузионной группе, соответственно, причем для обеих групп величины были статистически значимы. Интересным представляется тот факт, что не наблюдалось существенной разницы между группой высокой и низкой дозы ГИК по большинству показателей на госпитальном этапе, однако годовая смертность хотя и была меньше в группе ГИК, разница оставалась достоверно значимой только в группе “высокая доза ГИК+ реперфузионная терапия” и составляла 63%. Необходимо отметить что терапия ГИК (оба режима) была безопасна, наиболее частым побочным эффектом являлось развитие нетяжелого флебита, что не было причиной отмены терапии.

Также не отмечалось явлений перегрузки жидкостью, несмотря на значимый объем вводимого раствора – в среднем, 2400 мл.

Данные этого исследования, при всей впечатляемости результатов, таят в себе несколько особенностей. Во-первых, среднее время от момента возникновения симптоматики до начала терапии в реперфузионной группе, а именно там был описан наиболее ощутимый эффект, составляло около 10 - 11 часов. Столь длительное время до начала терапии позволяет предположить, что при более ранних сроках начала лечения эффект от инфузии ГИК мог бы быть еще более значимым.

Второй особенностью является необычно высокий уровень смертности среди больных, подвергшихся реперфузионной терапии среди группы контроля – 15,2%, тогда как в других крупных исследованиях подобная цифра колеблется на уровне 7-10%. Естественно, что уменьшение показателей смертности в этой группе могло бы существенно нивелировать эффект применения ГИК.

Еще одна особенность исследования ECLA – отсутствие эффекта от ГИК в группе пациентов, не подвергавшихся реперфузионной терапии (9,5% умерших в группе ГИК против 6,7% в группе контроля и 8,4% случаев тяжелой НК против 10% в группе ГИК и контроля, соответственно), что расходится с данными вышеописанного мета-анализа [100]. Объяснением этому факту может быть сравнительно небольшой объем данной группы (155 человек).

Также необычным является общий уровень смертности в группе пациентов, не подвергавшихся реперфузионной терапии (6,7%) – более, чем в 2 раза меньший, в сравнении с больными реперфузионной группы.

Все эти особенности, в сочетании с разительными результатами последних крупных исследований, применявших ГИК, подогревают интерес к данному методу терапии и служат основой для дальнейших исследований. С учетом вышеописанных нюансов, возможно, по крайней мере, несколько направлений для исследований.

Во-первых, неясно, является ли применение ГИК благоприятным для всех пациентов с ОИМ или этот эффект распространяется, в основном, только на тех, кто подвергается реперфузионным мероприятиям.

Второе возможное направление – оценка эффективности ГИК при снижении среднего времени до начала терапии до уровня меньше 6 часов, т. е. времени, определенно-го как наиболее благоприятного для проведения реперфу-

зионной терапии по результатам крупных исследований реперфузионных стратегий [118,119].

Следующий неясный вопрос - продолжительность инфузии ГИК. В исследования Stenley, Rogers и Satler, применявших высокую концентрацию ГИК и внесших наибольший вклад в получение 48%-го снижения смертности по результатам мета-анализа, проводили 48-часовую инфузию ГИК, тогда как в исследовании ECLA применялась 24-часовая инфузия. Более определенным представляется вопрос о выборе концентрации вводимого раствора. Данные мета-анализа, результаты ECLA о преимуществе высокой концентрации ГИК, подтверждаются польским исследованием применения ГИК при ОИМ [120]. Было показано отсутствие эффекта при использовании низких концентраций ГИК. Еще один неясный вопрос – возможность проведения инфузии ГИК у больных ОИМ, осложненного явлениями выраженной НК. С одной стороны, в условиях НК введение дополнительных объемов жидкости со сравнительно большой скоростью (100 мл/час) может существенно ухудшить течение болезни. С другой стороны, поддержание и усиление контрактильной функции с помощью метаболической поддержки даст возможность снизить проявления дисфункции ЛЖ, особенно в условиях, когда можно предполагать наличие синдрома «оглушенного миокарда» – например, после проведения успешной реперфузионной терапии.

В тесной связи с этой проблемой находится вопрос совместного применения ГИК (и вообще метаболических модуляторов) и инотропных стимуляторов. Подобное сочетание могло бы значимо снизить неблагоприятные эффекты инотропных стимуляторов на миокард.

Разрешение этих вопросов помогло бы выявить истинное место ГИК в лечении больных ОИМ и, возможно, открыть новые направления в применении модуляторов метаболизма глюкозы вообще, и ГИК - в частности. Такими направлениями могли бы стать, например, применение ГИК для стабилизации больных с рефрактерной к лечению нестабильной стенокардией для дальнейшего проведения оперативного лечения ИБС или включение этого метода лечения в комплексную терапию больных ишемической кардиопатией, что подтверждается результатами некоторых экспериментальных исследований [121].

Литература

1. Neely J.R., Morgan H.E. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. // *Ann. Rev. Physiol.* - 1974; 36: 413-459.
2. Wisneski J.A., Stanley W.C., Neese R.A. Effects of acute hyperglycaemia on myocardial glycolytic activity in humans. // *J. Clin. Invest.* - 1990; 85:1648-1656.
3. Saddic M., Lopascuk G.D. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts. // *J. Biol. Chem.* - 1991; 266:8162-8170.
4. Hearse D.J. Cellular damage during myocardial ischaemia: metabolic changes leading to enzyme leakage.; In: *Enzymes in Cardiology: Diagnosis and Research.* / Edited by D.J. Hearse, J de Leiris. London: John Wiley, 1979; 1-19.
5. Hearse D.J., Humphrey S.W., Chain E.B. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium - arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1973; 5:395-407.
6. Siegmund B., Zude R., Piper H.M. Recovery of anoxic-reoxygenated cardiomyocytes from severe Ca^{2+} overload. // *Am. J. Physiol.* - 1992; 63:H1262-H1269.
7. Piper H.M., Balser C., Ladilov Y.V. The role of Na/H exchange in ischaemia-reperfusion. // *Basic Res. Cardiol.* - 1996; 91:191-202.
8. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. // *Circulation.* - 1990; 82:723-738.
9. Hearse D.J., Bolli R. Reperfusion-induced injury: manifestations, mechanisms and clinical relevance. // *Cardiovasc. Res.* - 1996; 26: 101-108.
10. Hearse D.J. Stunning: a radical review. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1991; 5:853-876.
11. Bolli R et al. Demonstration of free radical generation in stunned

- myocardium of intact dogs with the use of the spin trap α -phenyl N-tert-butyl nitron. // *J. Clin. Invest.* - 1988; 82:476-485.
12. Kusuoka H., Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. // *Ann. Rev. Physiol.* - 1992; 54:243-256.
13. Bolly R.; Dawn B.; Tang X.L. Myocardial stunning. // *Medicographia.* - 1999; 21(2):156-7.
14. Loncoff A.M. Topol E.F. Illusion of reperfusion: Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // *Circulation.* - 1993; 87: 1792-1805.
15. Califf R.F., Abdelmeguid A.E., Kuntz R.E. et al. Myonecrosis after revascularization procedures. // *J. Am. Coll. Card.* - 1988; 31:241-51.
16. Hearse D.J. Metabolic Approaches to ischaemic heart disease and its management. /London: Science Press, 1998; chapter 3: p.32.
17. Opie L.H. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1999 - Dec, 92:12, 1755-60.
18. G.D. Lopaschuk. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. // *Eur. Heart J. Suppl.* 1999 ; 1(suppl. 0): 032-039.
19. G. Jackson. Clinical benefits of a metabolic approach to the management of coronary patients. // *Eur. Heart J. Suppl.* - 1999; 1 (suppl. 0): 028-031.
20. Apstein C.S. Anti-ischemic protection by alteration of substrate for cardiac energy metabolism: results in animals and man. // *Medicographia.* - 1999; 21(2): 103-7.
21. Opie L.H. The Heart, 2nd ed. New York: Raven Press, 1991:211.
22. Kurien V.A., Oliver M.F. Free fatty acids during acute myocardial infarction. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1971 - Jan, 13:4, 361-73.
23. Kurien V.A., Oliver M.F. A metabolic cause of arrhythmias during acute myocardial hypoxia. // *Lancet.* - 1970; 1:813-815.
24. Kurien V.A., Yates P.A., Oliver M.F. The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary occlusion. // *Eur. J. Clin. Invest.* - 1971; 1:225-241.
25. Opie L.H. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. // *Am. J. Card.* - 1975, 36: 938-953.
26. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. // *Lancet.* - 1994; 343:155-158.
27. Opie L.H., King L.M. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia changes in metabolism and consequences for the myocyte. // *Mol. Cell. Biochem.* - 1998; 180: 3-26.
28. Sabia P.J., Powers E.R., Ragosta M. et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. // *N. Engl. J. Med.* - 1992; 327:1825-1831.
29. Weiss J., Hilfbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oxidative metabolism in isolated rabbit heart. // *J. Clin. Invest.* - 1985; 75:436-47.
30. Liu B., Clanachan A.S. Schulz R. Cardiac efficiency is improved after ischaemia by altering both the source and fate of protons. // *Circ. Res.* - 1996; 79: 940-948.
31. Lopaschuk G.D. Fatty acid glucose metabolism: a target for intervention. In: Hearse D.J. Metabolic Approaches to ischaemic heart disease and its management. London: Science Press, 1998: 44-57.
32. Liu B., Clanachan A.S. Schulz R. Cardiac efficiency is improved after ischaemia by altering both the source and fate of protons. // *Circ. Res.* - 1996; 79: 940-948.
33. Lopaschuk G.D., Wambolt R.B., Barr R.L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the experimental effects of high levels of fatty acids during aerobic perfusion of ischaemic hearts. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1993; 264:135-144.
34. Stacpoole P.W. The pharmacology of dichloroacetate. // *Metabolism* - 1989; 38:1124-1144.
35. Stenley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J. L. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. // *Cardiovasc. Res.* - 1997; 33:243-257.
36. Belcher P., Drake-Holland A.J., Hynd J.W. et al. Trimetazidine reduced myocardial infarct size, relative to area at risk, after temporary coronary artery occlusion in the rabbit. // *Br. J. Pharmacol.* - 1992; 7:265.
37. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1990; 4: 853-860.
38. Detry J. M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina: comparison with propranolol in patients with stable angina. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1994; 37: 279-288.
39. Michaelides A. P., Spiropoulos K., Dimopoulos K. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine - propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. // *Clin. Drug Invest.* - 1997; 3:8-14.
40. Kober G., Buck T., Sievert H. et al. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. // *Eur. Heart J.* - 1992; 13:1109-1115.
41. Fabiani J. N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. // *J. Cardiovasc. Surg.* - 1992; 33:486-490.
42. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1994; 26: 949-958.
43. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1998; A112.
44. Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the anti-ischemic agent trimetazidine. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1993; 21:128-135.
45. Singh B., Mody F.V., Schlbert H. et al. Mechanism of action of novel metabolically active anti-anginal agent. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996; 27 (suppl. A):497A.
46. Kay L. Finelli C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function. // *Am. J. Cardiol.* - 1995; 76:45B-49B.
47. Таранов А.И. Особенности течения постинфарктного периода и эффективность лечения предукталом у больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 1999г.
48. Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1985; 20:148-51.
49. Maridonneau-Parini I., Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cells against oxygen free radical damage. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1993; 7:149-57.
50. Clauser P., Harpey C. Antioxidant properties of an antiischaemic agent: trimetazidine. // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 1990; 264:247-50.
51. Williams F.M., Tanda K., Kus M., Williams T.J. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and

- reperfusion in rabbits. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1993; 22:828-33.
52. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. // *Heart.* - 1997; 78:353-357.
53. Drake-Holland A.J., Belcher P.R., Noble M. I. Infarct size in rabbits: a modified method illustrated by the effects of propranolol and trimetazidine. // *Basic Res. Cardiol.* - 1993; 88:250-258.
54. EMIP-FR Pilot Study Group. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: (European Myocardial Infarction Project: free radicals pilot study. // *Eur. Heart J.* - 1993; 14 (Suppl G): 48-51.
55. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidens improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. // *Eur. Heart J.* - 1998; 19:365(abstr.).
56. McCormack J.G., Barr R.L. Wolff A.A. et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischaemic, and reperfused ischaemic rat hearts. // *Circulation.* - 1996; 93:135-142.
57. Pepine C.J., Wolff A.A. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, Ranolazine, in cronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. // *Amer. J. Card.* - 2000 v.84; 1:46-50.
58. Sodi-Pollares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. // *Amer. J. Cardiol.* - 1962; 9:166-81.
59. Oliver M.F., Kurien V.A. Relation between serum FFA and arrhythmias and death after AMI. // *Lancet.* - 1968; 1:710-714.
60. Rackley C.E., Russell R.J., Rogers W.J., Mantle J.A., McDaniel H.G. Glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction. Review of clinical experience. // *Postgrad. Med.* - 1979 Feb, 65:2, 93-9.
61. Rackley C.E., Russell R.J., Rogers W.J., Mantle J.A., McDaniel H.G. Glucose-insulin-potassium, free fatty acids and acute myocardial infarction in man. // *Circulation.* - 1976 Mar, 53:3 Suppl, 1207-9.
62. Prather J.W., Russell R.J., Mantle J.A., McDaniel H.G., Rackley C.E. Metabolic consequences of glucose-insulin-potassium infusion in treatment of acute myocardial infarction. // *Am.J. Cardiol.* - 1976 Jul, 38:1, 95-9.
63. Rogers W.J., Stanley A.J., Breinig J.B., Prather J.W., McDaniel H.G., Moraski R.E., Russell R.J., Rackley C.E. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. // *Am. Heart J.* - 1976 Oct, 92:4, 441-54.
64. Lopaschuk G.D. et al.: Regulation fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease; *Biochem Biophys Acta*; 1994; 1213: 263-267.
65. Weisel R.D., Mickle D.A. et al. Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48:503-7.
66. Rao V., Merante F., Weisel R.D., Shirai T., Ikonmidis J.S., Cohen G., Tumiati L.C., Shiono N., Li R.K., Mickle D.A., Robinson B.H. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998 Sep, 116:3, 485-94.
67. Coleman G.M., Taegmeyer H et al.: Efficacy of metabolic support with G-I-P for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. // *Circulation.* - 1989; 80 (suppl. 1): 90-91.
68. King L.M., Opie L.H. Glucose delivery is a major of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. // *Cardiovasc. Res.* - 1998 Aug, 39:2, 381-92.
69. Yong L.H. Low -flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-1 and GLUT-4 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. // *Circ.* - 1997; 95:415-422.
70. Stanley et al. Acute myocardial ischemia causes a transmural gradient in glucose extraction but not glucose uptake. // *Am. J. Physiol.* - 1992; 262; H91-H96.
71. Sabia P.J., Powers E.R., Ragosta M. et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. // *N.Engl.J. Med.* - 1992; 327:1825-1831.
72. Chareonthaitawee P., Christian T.F. et al. Noninvasive prediction of residual blood flow within the risk area during acute myocardial infarction: a multicenter validation study of patients undergoing direct coronary angioplasty. // *Am. Heart J.* - 1997; 134:639-646.
73. Milavetz J.J., Giebel D.W., Christian T.F., Schwartz R.S., Gibbons R.J. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. // *J. Amer. Coll. Card.* - 1998; 31:1246-51.
74. Christian T.F., O'Connor M.K., Schwartz R.S., Gibbons R.J. Technetium-99m MIBI to assess to coronary collateral flow during acute myocardial infarction in two closed chest animal models. // *J. Nucl. Med.* - 1997; 38:1840-6.
75. Neely J.R., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. // *Circ. Res.* - 1984; 55: 816-824.
76. Apstein C.S., Deckelbaum L., Mueller M., Hagopian L., Hood W.B. Graded global ischemia and reperfusion: cardiac function and lactate metabolism. // *Circulation.* - 1977; 55:864-872.
77. Apstein C.S., Gravino F., Hood W.B. Limitation of lactate production as an index of myocardial ischaemia. // *Circulation.* - 1979; 60: 877-888.
78. Eberli FR, Weinberg EO, Grise WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. // *Circ. Res.* - 1991; 68:466-481.
79. Jarett L., Seals J.R. Pyruvate dehydrogenase activation in adipocyte mitochondria by an insulin-generated mediator from muscle. // *Science.* - 1979; 206:1408-10.
80. Lilley K., Chang C. et al. Insulin-mediator stimulation of pyruvate dehydrogenase phosphatases. // *Arch. Biochem. Biophysics* - 1992; 296:170-4.
81. Rao V; Merante F; Weisel RD; Shirai T; Ikonmidis JS; Cohen G; Tumiati LC; Shiono N; Li RK; Mickle DA; Robinson BH. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998 Sep, 116:3, 485-94.
82. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. // *J. Clin. Invest.* - 1974; 54: 1496-508.
83. Ito H., Iwacura K. et al Clinical implication of the «no-reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused anterior wall myocardial infarction. // *Circul.* - 1996; 93:223-8.
84. Ito H., Iwacura K. et al Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. // *Circul.* - 1996; 93: 1993-9.
85. Ito H., Iwacura K., Oh H. et al. Temporal changes in myocardial perfusion in patiens with reperfused anterior myocardial perfusion. // *Circul.* - 1995; 91:656-62.
86. Davi G, Catalan I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet

- function in type 11 diabetes mellitus. // N.Engl. J. Med. - 1990; 322:1769-1774.
87. Yudkin JS et al. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycemic control. // Diabetic.Med. - 1993; 10:27-32.
88. Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solutions. // J. Card. Surg. - 1994, May, 9:3 Suppl, 474-8.
89. Kambara H., Yoshida A., Kawashita K., Kawai C. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction and myocardial blood flow following experimental coronary artery occlusion. // Jpn Circ. J. - 1981 Oct, 45:10, 1158-63.
90. Lazar H.L. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. // Am. J. Cardiol. - 1997, Aug, 80:3A, 90A-93A.
91. Lolley D.M., Ray J.F., Myers W.O., Sheldon G., Sautter R.D. Reduction of intraoperative myocardial infarction by means of exogenous anaerobic substrate enhancement: prospective randomized study. // Ann.Thorac.Surg. - 1978 Dec, 26:6,515-24.
92. Coleman G.M., Gradinac S., Taegtmeyer H. et al. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. // Circulation. - 1989; 80(suppl. I): 191-196.
93. Gradinac S., Coleman G.M., Taegtmeyer H. et al. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass surgery. // Ann.Thorac.Surg. - 1989; 48:484-489.
94. Lazar H.L., Philippides G., Fitzgerald C. et al. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. // J. Thorac.Cardiovasc. Surg. -1997; 113:354-362.
95. Beyersdorf F., Acar C., Buckberg GD., Partington M.T., Okamoto F., Allen BS., Young HH., Bugyi HI. Studies on prolonged acute regional ischemia. V. Metabolic support of remote myocardium during left ventricular power failure. // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 1989, Oct, 98:4, 567-79.
96. Гватуа И.А., Горкун М.А. Лечение острого инфаркта миокарда поляризующей смесью. // Кардиология - 1968; 4: 37-40.
97. Heng M.K. et al. Effects of glucose and glucose-insulin-potassium on Haemodynamics and enzyme release after acute myocardial infarction. // Brit. Heart. J. - 1977;39:748-757.
98. Liedtke D., Neely J.R. Effect of excess glucose and insulin on glycolytic metabolism during experimental myocardial infarction. //Amer. J. Card. - 1976; 38:17-27.
99. Оганов Р.Г., Сысоева Н.А. Влияние глюкозо-инсулин-калиевой смеси на размер и клиническое течение инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1983; 23(1):31-35.
100. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. // Ciculation. - 1997; 96:1152-1156.
101. Lundman T., Orinius E. Insulin-glucose-potassium in acute myocardial infarction. // Acta Med. Scand. - 1965; 178:525-528.
102. Malch M. Polarizing solution in acute myocardial infarction. // Am. J. Card. - 1967; 20:363-366.
103. Iisalo E., Kallio V. Potassium, glucose and insulin in the treatment of acute myocardial infarction. // Curr. Ther Res Clin. Exp. - 1969; 11:209-215.
104. Sievers J. et al. Acute myocardial infarction treated by glucose-insulin-potassium (GIK) infusion. // Cardiology. -1966; 49:239-247.
105. Autio L. et al. Anticoagulants and Sodi-Pallares infusion in acute myocardial infarction. // Acta Med. Scand. - 1966; 179:355-360.
106. Mittra B. Pottasium, glucose, and insulin treatment of myocardial infarction. // Lancet. - 1965; 2:607-609.
107. Medical Research Council Working Party on the Treatment of Myocardial Infarction. Pottasium, glucose, and insulin treatment for acute myocardial infarction. // Lancet. - 1968; 2:1355-1360.
108. Pilcher J. Et al. Pottasium, glucose, and insulin in myocardial infarction. // Lancet. - 1967; 1:1109.
109. Pentecost B.L. et al. Controlled trial of intravenous pottasium, glucose, and insulin treatment in acute myocardial infarction. // Lancet. - 1968; 1: 946-948.
110. Hjermann I. A controlled stady of peroral glucose, insulin and pottasium treatment in myocardial infarction. // Acta Med.Scand. - 1971; 190: 213-218.
111. Heng M.K. Effects of glucose and glucose -insulin-potassium on heamodynamics and enzyme releas after acute myocardial infarction. // Br. Heart J. - 1977; 39:748-757.
112. Stanley A.W.H., Prather J.W. Glucose-insulin-potassium, patient mortality and the acute myocardial infarction: results from a prospective randomized stady. // Circul. - 1978; 57(suppl 2):II-62. Abstract.
113. Rogers W.J. et al. Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: effect of heamodynamics, short and long-term survival. //J. Am. Coll. Card. - 1983; 1:628.
114. Sattler L.F. Metabolic support during coronary reperfusion. //Am. Heart J. - 1987; 114:54-58.
115. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Groop. // BMJ. - 1997 May, 314:7093, 1512-5.
116. ECLA Glucose-insulin-potassium Pilot Trial. //Circulation. - 1998; 98:2227-2234.
117. Apstein C.S. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new, prospective randomized trial. // Circulation. - 1998; 98:2223-6.
118. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. (GISSI). Lancet. - 1986; I : 397-402.
119. LATE. // Lancet. 1993; 342:759.
120. Ceremuzynski L., Budaj A., Czepiel A. et al. for Pol-GIC Trial Investigators. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction. Results of randomized multicenter Pol-GIK trial. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1999 (in press).
121. Zhu P; Lu L; Xu Y; Greyson C; Schwartz G.G. Glucose-insulin-potassium preserves systolic and diastolic function in ischemia and reperfusion in pigs. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2000 Feb, 278:2, H595-603.

Поступила 17/08-2000

* * *