

ПРИМЕНЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИН-КАЛИЕВОЙ СМЕСИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В. Н. Попцов, Е. В. Морозюк, Б. Ю. Богомолов

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов РосЗДРАВА, Москва

Use of Modified Glucose-Insulin-Potassium Mixture in Cardiosurgical Patients

V. N. Poptsov, Ye. V. Morozyuk, B. Yu. Bogomolov

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Russian Ministry of Health, Moscow

Целью исследования было изучение гемодинамических и метаболических эффектов модифицированной (с повышенным содержанием глюкозы и инсулина) глюкозо-инсулин-калиевой (ГИК) смеси при коррекции острой сердечной недостаточности у кардиохирургических больных. У 15 больных (12 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 35 до 72 (54 ± 5) лет после окончания инфузии модифицированной ГИК-смеси (0,9 г глюкозы на 1 кг массы тела и 3,75 ед. инсулина на 1 г глюкозы) увеличение ($p < 0,05$) СИ и ИУО составило 21% при одновременном снижении ($p < 0,05$) ЗДЛА и ДЛА_{ср.}, соответственно, на 20 и 17%. Продолжительность инфузии составила 5 ч. Стойкое улучшение насосной функции сердца и метаболических показателей позволило снизить дозировки кардиотонических препаратов через 12 ч после окончания введения модифицированной ГИК-смеси. Во время и после введения смеси уровень глюкозы и калия крови существенно не изменялся. В исследуемой группе все больные выжили. Продолжительность реанимационного периода составила $2,4 \pm 0,2$ суток. При использованном протоколе введения, инфузия модифицированной ГИК-смеси способствовала стойкому улучшению насосной функции сердца без нарушения углеводного и электролитного гомеостаза. *Ключевые слова:* острая сердечная недостаточность, глюкозо-инсулин-калиевая смесь.

The investigation was undertaken to study the hemodynamic and metabolic effects of modified (with elevated glucose and insulin levels) glucose-insulin-potassium (GIP) mixture in the correction of acute heart failure in cardiosurgical patients. After infusion of the modified GIP mixture (0.9 g of glucose per kg body weight and 3.75 units of insulin per g glucose), in 15 patients (12 males and 3 females) aged 35 to 72 (54 ± 5) years the increase ($p < 0.05$) in cardiac index and stroke volume index was 21% with simultaneous 20 and 17% decreases in pulmonary wedge pressure and mean pulmonary pressure, respectively ($p < 0.05$). The duration of infusion was 5 hours. A steady-state improvement of cardiac pump function and metabolic parameters could reduce the dosage of cardiotoxic drugs 12 hours after administration of the modified GIP mixture. During and after administration of the mixture, the blood levels of glucose and potassium were substantially unchanged. In the study group, all the patients survived. The duration of a resuscitative period was 2.4 ± 0.2 days. With the management protocol used, infusion of the modified GIP mixture was favorable to the steady-state improvement of cardiac pump function without carbohydrate and electrolyte homeostatic impairments. *Key words:* acute heart failure, glucose-insulin-potassium mixture.

Острая миокардиальная недостаточность является нередким осложнением у пациентов, перенесших кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения (ИК). Традиционным методом её коррекции является применение кардиотонических препаратов. В последнее время вновь отмечается активный интерес к возможностям применения глюкозо-инсулин-калиевой смеси (ГИК-смесь) у больных с острым повреждением миокарда и снижением его сократительной способности [1]. Предложены различные рецептуры ГИК-смеси, в том числе с повышенным содержанием глюкозы и инсулина, и высоким соотношением инсулин/глюкоза (модифицированная ГИК-смесь) [2]. В отечественной и зарубежной практике накоплен определенный опыт применения модифицированной ГИК-смеси с целью восстановления насосной функции сердечно-

го трансплантата на начальном этапе его функционирования [3, 4]. Предварительно накопленный при трансплантации сердца клинический опыт позволил нам использовать модифицированную ГИК-смесь для коррекции миокардиальной недостаточности, развившейся после операций с ИК.

Целью исследования было изучение гемодинамических и метаболических эффектов модифицированной ГИК-смеси при коррекции острой сердечной недостаточности у кардиохирургических больных.

Материалы и методы

В исследование включили 15 больных (12 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 35 до 72 (54 ± 5) лет. Основным диагнозом у 12 пациентов была ИБС, у 3 — ревматизм. У всех больных до операции отсутствовали клинико-лабораторные признаки сахарного диабета. Были выполнены следующие оперативные вмешательства в условиях ИК: аорто-коронар-

Таблица 1

Параметры гемодинамики и кардиотоническая терапия до и после введения модифицированной ГИК ($n=15$)

Параметр	Значение показателей на различных этапах введения ГИК					
	до введения	конец введения	3 ч	6 ч	12 ч	24 ч
АД _{ср.} , мм рт. ст.	78±5	80±2	76±2	75±3	77±2	84±4
ЧСС, уд/мин	107±5	107±4	105±3	107±3	108±2	108±2
ДПП, мм рт. ст.	12±0,9	10±1,0	10±0,8	8±1,3	10±0,5	9±0,8
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	25±1,5	20±1,3*	20±1,0*	19±2,3*	20±1,9*	20±1,6*
ЗДЛА, мм рт. ст.	16±2,0	12±1,2*	12±0,8*	11±1,2*	12±0,8*	12±0,9*
СИ, л/мин/м ²	2,37±0,14	3,00±0,07*	2,86±0,09*	2,98±0,14*	2,99±0,19*	3,19±0,18*
ИУО, мл/м ²	23,1±1,0	28,1±1,3*	27,2±0,9*	27,8±0,9*	27,7±1,6*	29,5±1,5*
ИУРЛЖ, г-м/м ² /уд	21,6±1,6	26,3±2,2	22,7±1,5	23,3±1,6	23,8±1,6	29,9±2,3
ИУРПЖ, г-м/м ² /уд	4,6±0,6	3,9±0,3	3,9±0,5	4,0±0,8	4,0±0,4	4,1±0,5
Допамин, мкг/кг/мин	6,4±1,0	5,2±0,7	5,4±0,8	5,2±0,8	4,5±0,8*	3,4±0,7*
Добутамин, мкг/кг/мин	7,3±2,4	5,8±1,7	5,3±1,3	5,3±1,3	4,3±1,1*	4,0±1,0*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверность отличия ($p<0,05$) по сравнению с этапом «до введения ГИК».

Таблица 2

Транспорт-потребление O₂, показатели КОС, уровень лактата, глюкозы и калия плазмы крови до и после введения модифицированной ГИК ($n=15$)

Параметр	Значение показателей на различных этапах введения ГИК					
	до введения	конец введения	3 ч	6 ч	12 ч	24 ч
ИТО ₂ , мл/мин/м ²	312±15	356±19*	357±16*	352±14*	364±19*	372±18*
ИПО ₂ , мл/мин/м ²	105±12	112±10	114±11	120±12	126±8	129±11
pHa	7,46±0,03	7,42±0,02	7,45±0,02	7,45±0,01	7,49±0,02	7,50±0,02
ВЕа, ммоль/л	-5,8±0,5	-3,8±0,7	-3,5±0,8	-2,6±0,6*	-1,3±1,3*	2,6±0,7*
Лактат, ммоль/л	5,1±0,4	3,8±0,6	3,8±0,4	2,8±0,4*	2,7±0,5*	2,5±0,3*
Глюкоза, ммоль/л	9,4±0,8	9,7±1,4	8,0±1,3	7,4±1,5	9,6±0,7	9,4±0,6
Калий, ммоль/л	3,98±0,19	3,48±0,24	4,01±0,22	4,21±0,27	4,11±0,19	4,04±0,18

ное шунтирование — 10 пациентов, аорто-коронарное шунтирование в сочетании с резекцией аневризмы левого желудочка — 2, протезирование клапанов сердца — 3. Продолжительность ИК составила 145±25 мин, ишемии миокарда — 112±16 мин. Показанием к началу введения модифицированной ГИК-смеси являлась острая сердечная недостаточность, рефрактерная к высоким дозировкам кардиотонических препаратов: СИ < 2,5 л/мин/м², ЗДЛА > 15 мм рт. ст., допамин и/или добутамин > 7 мкг/кг/мин или необходимость применения адреналина. Уровень глюкозы и калия крови перед инфузией ГИК-смеси не превышал, соответственно, 12 и 4,5 ммоль/л. У 4 (27%) пациентов применили вспомогательное кровообращение методом внутриаортальной баллонной контрпульсации, которую начали до инфузии модифицированной ГИК-смеси.

Использовали следующую рецептуру ГИК-смеси: 40% раствор глюкозы из расчёта 0,9 г глюкозы на 1 кг массы тела, 3,75 ед. инсулина на 1 г глюкозы. 3% раствор хлорида калия вводили отдельно через дозатор для поддержания калия крови на уровне 4,0–4,5 ммоль/л. Введение модифицированной ГИК-смеси начинали через 1–6 (3,5±0,6 ч) после окончания операции и через 4–13 (7,2±1,7) ч после прекращения ИК. Продолжительность введения раствора у всех пациентов составила 5 ч.

Параметры центральной гемодинамики (ЦГД) и газового состава крови определяли до начала инфузии, сразу после окончания и через 3, 6, 12 и 24 ч после введения модифицированной ГИК-смеси. Инвазивное измерение ЦГД использовали для оценки её гемодинамических эффектов. Регистрировали: среднее артериальное давление (АД_{ср.}, мм рт. ст.); частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); давление правого предсердия (ДПП, мм рт. ст.); среднее давление легочной артерии (ДЛА_{ср.}, мм рт. ст.); заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА, мм рт. ст.). Сердечный выброс (СВ, л/мин) определяли методом болюсной или непрерывной термодилуции. Рассчитывали по общепринятым формулам: сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), индексированный ударный объём (ИУО, мл/м²), индекс удар-

ной работы левого желудочка (ИУРЛЖ, г-м/м²/уд), индекс ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ, г-м/м²/уд).

Показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния определяли с помощью автоматических газоанализаторов AVL или ABL 705 (Radiometer). Регистрировали следующие показатели: парциальное напряжение O₂ в артериальной крови (PaO₂, мм рт. ст.), парциальное напряжение O₂ в смешанной венозной крови (PvO₂, мм рт. ст.), насыщение O₂ артериальной крови (SaO₂, %), насыщение O₂ смешанной венозной крови (SvO₂, %), парциальное напряжение CO₂ в артериальной крови (PaCO₂, мм рт. ст.), pH артериальной крови (pHa), BE артериальной крови (ВЕа, ммоль/л), лактат крови (ммоль/л), калий крови (ммоль/л). Рассчитывали и анализировали: индексированный транспорт O₂ (ИТО₂, мл/мин/м²), индексированное потребление O₂ (ИПО₂, мл/мин/м²).

Статистическую обработку данных исследования выполнили с помощью коммерческих компьютерных программ. Рассчитывали средние арифметические величины (M) и ошибки средних (m). Достоверность оценивали по t -критерию Стьюдента. Для выяснения взаимосвязи между отдельными параметрами проводили корреляционно-регрессионный анализ. Рассчитывали парные коэффициенты линейной корреляции (r). Считали достаточной вероятностью получения оценок более 95% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Достоверное улучшение показателей насосной функции сердца и параметров ЦГД отметили по окончании инфузии модифицированной ГИК-смеси: увеличение ($p<0,05$) СИ и ИУО составило 21% при одновременном снижении ($p<0,05$) ЗДЛА и ДЛА_{ср.}, соответственно, на 20 и 17% (табл. 1). Отметили тенденцию к повышению ИУРЛЖ и снижению ИУРПЖ. Увеличение

ИТО₂ составило 14% (табл. 2). Одновременно с улучшением показателей ЦГД наметилась тенденция к снижению уровня лактата крови и повышению ВЕа, достоверное изменение данных показателей выявили через 6 ч после окончания инфузии модифицированной ГИК. Стойкое улучшение насосной функции сердца и метаболических показателей позволило снизить дозировки кардиотонических препаратов через 12 ч после окончания введения модифицированной ГИК-смеси. Во время и после введения смеси уровень глюкозы и калия крови существенно не изменялся. В исследуемой группе все больные выжили. Продолжительность реанимационного периода составила 2,4±0,2 суток.

Ишемическо-реперфузионное повреждение после фармакоологической кардиоплегии и периперационный острый инфаркт миокарда наиболее частые причины развития выраженной миокардиальной недостаточности после операций, выполняемых в условиях ИК на остановленном сердце [5, 6]. Улучшение насосной функции сердца при развитии острой миокардиальной недостаточности достигается путём применения кардиотонических препаратов и/или методов вспомогательного кровообращения (например, внутриаортальная баллонная контрпульсация). Другим направлением коррекции миокардиальной недостаточности является применение так называемой метаболической терапии, направленной на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии и повышение его энергообеспечения.

При анаэробных условиях основным энергетическим субстратом миокарда являются свободные жирные кислоты (СЖК). По сравнению с глюкозой СЖК менее эффективный источник энергии для миокарда, т. к. требуют большего количества кислорода для образования АТФ. При ишемии единственным источником образования АТФ является анаэробный гликолиз. Восстановление коронарного кровотока (реперфузии) сопровождается увеличением использования СЖК в качестве источника энергии. Повышение уровня СЖК в ишемизированном миокарде приводит к повреждению мембранных структур кардиомиоцитов, возникновению аритмий и снижению сократительной способности миокарда [7]. Нарушения метаболизма миокарда во время ишемии и реперфузии создают предпосылки для медикаментозной коррекции миокардиальной недостаточности, основными направлениями которой является стимуляция внутриклеточного обмена глюкозы и подавление метаболизма СЖК [7].

В последнее время вновь отмечается активный интерес к возможностям применения глюкозо-инсулин-калиевой смеси (ГИК) у больных с острым повреждением миокарда. Точный механизм, лежащий в основе потенциального благо-

приятного эффекта ГИК-смеси остается недостаточно изученным. В качестве возможных объяснений предполагается: снижение уровней СЖК в плазме, оптимизация транспорта кальция в клетках, стимуляция активности Na-K-АТФ-азы и улучшение поступления глюкозы в ткани, в результате чего нормализуется внутриклеточное содержание АТФ [8]. Инфузия ГИК-смеси во время ишемии миокарда вызывает повышение эффективности гликолиза и уменьшение перегрузки Ca²⁺ ишемизированных клеток миокарда, что, в свою очередь, приводит к улучшению сократительной способности миокарда. Поступление инсулина во время инфузии ГИК-смеси способствует подавлению высвобождения СЖК из жировой ткани, что приводит к снижению концентрации СЖК в ишемизированных участках миокарда.

Большинство исследований, в которых изучалась эффективность применения ГИК-смеси с целью улучшения сократительной способности миокарда, касалось, прежде всего, терапевтических больных с острым инфарктом миокарда [9]. Использование высококонцентрированной ГИК-смеси по сравнению с низкоконцентрированным раствором у больных с ОИМ приводило к более выраженному улучшению гемодинамики и снижению уровня летальности, что связывают с уменьшением концентрации в крови СЖК, подавлением их метаболизма в миокарде и более активным использованием глюкозы, как источника энергии для миокарда [7].

Несмотря на более чем 25-летний срок применения ГИК-смеси в кардиохирургии остаётся невыясненным, какой состав ГИК-смеси и какой протокол её введения является наиболее подходящим для кардиохирургических больных [10]. По данным отечественных исследователей введение ГИК-смеси (глюкоза 0,4–0,5 г/кг/ч и инсулин 0,8–1 Ед/кг/ч) в доперфузионном периоде способствует улучшению сократительной способности миокарда и оказывает защитное действие во время остановки сердечной деятельности при выполнении основного этапа операции [11]. Однако не во всех исследованиях был выявлен отчётливый гемодинамический эффект от применения ГИК-смеси у кардиохирургических больных [12]. Как показал собственный клинический опыт, у многих кардиохирургических больных миокардиальная недостаточность нарастает через несколько часов после окончания ИК, несмотря на превентивное использование ГИК-смеси в предперфузионном периоде.

Зарубежные исследования продемонстрировали, что применение модифицированной ГИК-смеси с высоким содержанием глюкозы и инсулина в её составе приводит к выраженному улучшению гемодинамики и снижению летальности при остром инфаркте миокарда по сравнению

с ГИК-смесью с низким содержанием глюкозы и инсулина [13]. Результаты собственного исследования показали, что использованный состав ГИК с повышенным содержанием глюкозы, инсулина и высоким соотношением инсулин/глюкоза у всех больных вызывал регресс острой миокардиальной недостаточности, развившейся после кардиохирургических операций.

Побочными эффектами применения ГИК-смеси с повышенным содержанием глюкозы и инсулина является гипергликемия, которая может вызвать метаболические нарушения и способствовать возникновению неврологических осложнений. При быстром введении такой ГИК-смеси с целью более быстрого наступления гемодинамического эффекта у более 50% пациентов развивается значимая гипергликемия, требующая введения дополнительных доз инсулина [10]. Использованный в нашем исследовании 5-часовой режим инфузии модифицированной ГИК-смеси не привёл к существенному повышению уровня гликемии и необходимости добавочного введения инсулина. Рикошетная гиперкалиемия, возникающая через несколько часов после прекращения введения модифицированной ГИК-смеси и связанная с выходом калия из клеток в интерстициальное пространство и кровоток, так-

же является грозным осложнением метаболической коррекции острой миокардиальной недостаточности. При 5-часовом режиме введения модифицированной ГИК-смеси повышения уровня калия более 5 ммоль/л не было отмечено.

Необходимо согласиться с мнением Bruemmer-Smith S. et al., что рутинное применение ГИК-смеси с высоким содержанием глюкозы и инсулина у всех кардиохирургических пациентов не целесообразно ввиду возможности развития тяжёлых осложнений [10]. Основанием для её использования должна быть острая миокардиальная недостаточность, рефрактерная к высоким дозировкам кардиотонических препаратов.

Заключение

Инфузия глюкозо-инсулин-калиевой смеси с повышенным содержанием глюкозы (0,9 г глюкозы на 1 кг массы тела) и инсулина (3,75 ед. инсулина на 1 г глюкозы) в течение 5 часов приводит к стойкому улучшению насосной функции сердца и не сопровождается нарушениями углеводного и электролитного гомеостаза у кардиохирургических больных с острой миокардиальной недостаточностью, развившейся в постперфузионном периоде.

Литература

1. *Apstein C.* The benefits of glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. *Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 792–795.
2. *Diaz R., Paolasso E. C., Piegas L. S. et al.* Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98: 2223–2226.
3. *Козлов И. А., Попцов В. Н., Клыпа Т. Ю., Морев Э. К.* Выбор варианта анестезии и особенности симпатомиметической терапии при трансплантации сердца после дистанционного забора. *Бюл. НЦССХ им. Бакулева А.Н. РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания, проблемы трансплантологии* 2004; 5 (7): 125–134.
4. *Obadia J. F., Girard C., Ferrara R. et al.* Long conservation organs in heart transplantation: postoperative results and long-term follow-up in fourteen patients. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 256–259.
5. *Jain U.* Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1992; 6: 612–623.
6. *Jaquet L., Noirhomme P., EL Khoury G. et al.* Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 13: 378–384.
7. *Apstein C. S.* Glucose-Insulin-Potassium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 1074–1077.
8. *Cave A. C., Ingwall J. S., Friedrich J. R. et al.* ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. *Circulation* 2000; 101 (17): 2090–2096.
9. *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: 1152–1156.
10. *Bruemmer-Smith S., Avidan M. S., Harris B. et al.* Glucose, insulin and potassium protection during cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 489–495.
11. *Меущеряков А. В., Лахтер М. А., Козлов И. А. и др.* Нарушение метаболизма глюкозы и изменение активности инсулина при операциях на открытом сердце. *Анестезиология и реаниматология* 1989; 5: 12–17.
12. *Broomhead C. J., Colvin M. P.* Glucose, insulin and cardiovascular system. *Heart* 2001; 85: 495–496.
13. *Ceremuzynski L., Budaj A., Czepeiel A. et al.* Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc. Drugs. Therap.* 1999; 13 (3): 191–200.

Поступила 02.05.06