

УДК: 616.12/14 - 036.882-08

## Поляризуюча суміш при кардіометаболічних захворюваннях: історія та перспективи

Галушко О. А.

### Резюме

У 1962 році в Американському кардіологічному журналі *American Journal of Cardiology* групою авторів на чолі з Д. Соді-Палляресом (D.Sodi-Pallares) було повідомлено про те, що застосування суміші глюкози, інсуліну і калію — «поляризуючої суміші» (ПС) — у пацієнтів з ішемією міокарда супроводжується позитивними змінами на електрокардіограмі. Подальші клінічні спостереження підтвердили наявність певної користі від застосування цього метаболічного коктейлю у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ). Вважалося, що перфузія аноксичних клітин серця розчинами з підвищеним вмістом глюкози, інсуліну та калію посилює скоротливу функцію міокарда. В експериментальних і перших клінічних дослідженнях було показано, що в/венне введення ПС-суміші сприяє зменшенню розмірів ІМ та зниженню показників госпітальної летальності. З того часу було опубліковано багато великих рандомізованих досліджень, які вивчали роль ПС у лікуванні ІМ, проте їх результати не були такими ж оптимістичними та однотайними. У статті наведено патогенетичні механізми дії ПС та проаналізовано результати досліджень по застосуванню ПС у пацієнтів з кардіометаболічними захворюваннями. Обговорено покази та особливості застосування цієї суміші в клінічній практиці.

**Висновки** Клінічні рекомендації по використанню ПС при кардіометаболічних захворюваннях залишаються певною мірою суперечливими. На сьогоднішній день можна рекомендувати введення ПС у наступних клінічних ситуаціях: 1) періопераційний період під час кардіохірургічних операцій; 2) аритмії, зумовлені гіпокаліємією, у тому числі при інтоксикації серцевими глікозидами; 3) тяжка гіпокаліємія (концентрація калію у сироватці крові менше 2,5 ммоль/л); 4) гострий інфаркт міокарда у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Слід зауважити також, що режим дозування ПС для конкретного пацієнта слід встановлювати індивідуально, з ретельним контролем електрокардіограми та рівня калію у сироватці крові.

**Ключові слова:** «поляризуюча» суміш, кардіометаболічні захворювання, інфаркт міокарда, кардіохірургія, цукровий діабет.



Деметріо Соді-Паллярес

У 1962 році в Американському кардіологічному журналі *American Journal of Cardiology* була опублікована стаття, в якій групою авторів на чолі з мексиканським кардіологом Д. Соді-Палляресом (D.Sodi-Pallares) було повідомлено, що застосування суміші глюкози, інсуліну і калію — так званої «поляризуючої суміші» (ПС) — у пацієнтів з ішемією міокарда супроводжується позитивними змінами на електрокардіограмі [1]. З появою цієї публікації виник новий напрямок лікування захворювань серця — метаболічна терапія, а сам Деметріо Соді-Паллярес став вважатися піонером у вивченні кардіометаболічних захворювань.

Подальші клінічні спостереження підтвердили наявність певної користі від застосування цього метаболічного коктейлю у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ). У практику багатьох лікарів він увійшов саме під назвою «поляризує суміш» [2, 3]. Тобто головною причиною позитивних результатів застосування ПС вважалося введення калію.

### Роль калію

Відомо, що калій є основним внутрішньоклітинним іоном, що відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі і регуляції різних функцій організму. Іони калію активують діяльність цитоплазматичних ферментів, регулюють внутрішньоклітинний осмотичний тиск, підвищують тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи, збільшують продукцію адреналіну наднирковими залозами, стимулюють синтез АТФ, глікогену, білків, ацетилхоліну, знижують частоту серцевих скорочень, зменшують скоротливу активність, провідність, автоматизм і збудливість міокарда. Порушення обміну калію зустрічаються досить часто в клінічній практиці. Зокрема, гіпокаліємія часто є однією з причин розвитку порушень ритму серця — пароксизму миготливої аритмії та пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, а інфузійна корекція гіпокаліємії призводить до відновлення синусного ритму [4].

Відомими є наступні клінічні ефекти від введення калію у кардіологічних пацієнтів:

- Введення калію іноді відразу ж зупиняє ектопічну надшлуночкову або шлуночкову тахікардію. Частіше спостерігається поступове вповільнення ектопічного ритму.
- При тріпотінні або мигтінні передсердь введення калію, зазвичай, не дозволяє відновити синусний ритм, можливо, через те, що дози, які використовуються є недостатніми для підвищення концентрації калію в плазмі крові до необхідного рівня.

- Як показують клінічні спостереження й лабораторні дослідження, припинення мигтіння передсердь може очікуватися при плазматичній концентрації калію вище 7 мекв/л.
- Описано випадки спонтанної дефібриляції у пацієнтів із хронічним мигтінням передсердь на фоні вираженої гіперкаліємії (наприклад, при гострій нирковій недостатності).
- Не слід забувати, що за відсутності дефібрилятора у невідкладних випадках дефібриляція шлуночків може здійснюватися шляхом внутрішньовенного введення розчину калію [5].

### Роль глюкози

На відміну від теорій, що панували на теренах колишнього СРСР, у світовій літературі велике значення надавалося впливу саме глюкози. У 1970 році Л. Оріє висунув свою «глюкозну гіпотезу», в якій пояснював кардіопротективну дію ПС наступним чином. У випадках розвитку ішемії міокарду відбувається зміна метаболізму кардіоміоцитів в бік зниження гліколізу та збільшення залучення жирних кислот для отримання енергії. Введення глюкози призводить до посилення процесів гліколізу в кардіоміоцитах, а жирні кислоти спрямовуються в адипоцити. При цьому знижується потреба в кисні, що й допомагає вижити ушкодженому міокарду [6]. У подальших роботах він показав, що «збільшення надходження глюкози (як глюкози, інсуліну і калію) може бути корисним у зменшенні розміру інфаркту», а також у зниженні частоти розвитку аритмій [7]. Проте, дослідження в цьому напрямі в ті роки не отримали подальшого розвитку через те, що на перший план в лікуванні ішемії міокарду висунулися ревазуляризаційні заходи — тромболізис та ангіопластика.

### Поляризує суміш і гострий коронарний синдром

Незважаючи на докази на експериментальних моделях тварин, що ПС покращує функцію лівого шлуночка та перфузію як під час

Галушко О. А., д. мед. н., проф.

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна  
o.halushko@ukr.net  
orcid.org/0000-0001-7027-8110

гострої, так і хронічної ішемії, клінічні дослідження мали суперечливі результати. Di Marco S. і співавт. (2010) перевірили гіпотезу про те, що попереднє лікування ПС послаблює судинні та функціональні ефекти ішемії міокарда, спричиненої стресом [8]. Було включено 22 пацієнти з ознаками індукованої ішемії міокарда, яким були проведені тести ЕКГ з навантаженням у поєднанні з перфузійною скінтиграфією міокарда. Тестам передувало 60-хвилинне введення ізотонічного розчину NaCl або ізоглікемічної інфузії ПС. Автори дійшли висновку, що попереднє лікування ПС послаблює вплив ішемії на скоротливу здатність міокарда, дещо покращує толерантність до фізичного навантаження та спричиняє більш швидке та дифузне відновлення постішемічної реперфузії [8].

Незважаючи на успіх у багатьох різних експериментальних умовах, ПС приносила неоднозначну користь у клінічних дослідженнях. Grossman AN та співавт. (2013) припустили, що це пов'язано з його пізнім призначенням після появи симптомів гострого коронарного синдрому (ГКС) [9]. Приклади включають дослідження van der Horst та співавт., у якому інфузію ПС або плацебо розпочинали через  $\approx 3$  години після появи симптомів, без впливу на 30-денну смертність. CREATE-ECLA (Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation—Estudios Cardiologicas Latin America Study Group) рандомізувала 20 201 пацієнта на інфузію ПС або звичайний догляд із середнім часом 4,7 години від появи симптомів. Не було виявлено впливу на смертність або зупинку серця, кардіогенний шок або повторний інфаркт через 30 днів. У пілотному дослідженні CREATE-ECLA пацієнти були рандомізовані для інфузії ПС або звичайного лікування через 9-10 годин після появи симптомів. Не було жодного впливу на смерть у лікарні, серцеву недостатність, шок або зупинку серця. Дослідницька група DIGAMI (цукровий діабет (ЦД), інсулін-глюкозна інфузія при гострому ІМ) рандомізувала пацієнтів з ЦД на інфузію ПС або звичайний догляд у середньому через 13 годин після появи симптомів.

Не було різниці в смертності через 3 місяці (первинна кінцева точка) [10].

Загальним для всіх цих випробувань було те, що інфузію ПС розпочинали в лікарні лише після встановлення діагнозу ІМ, пізніше після появи симптомів, і, таким чином, не проводили більш раннє лікування. Щоб усунути цю невідповідність було проведено рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійно сліпе дослідження IMMEDIATE (Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care), яке було спеціально розроблено для призначення ПС якомога раніше. Парамедики вводили ПС у машині швидкої допомоги в середньому через 90 хвилин після появи симптомів ішемії 871 пацієнту в 13 містах США [11]. Хоча первинний результат прогресування до завершеного інфаркту не змінився, спостерігалось значне зниження заздалегідь визначеної вторинної сукупної кінцевої точки — зупинки серця або внутрішньолікарняної смертності; ці події сталися у 4,4 % при ПС проти 8,7 % при плацебо ( $p=0,01$ ). Причому, серед 357 пацієнтів із підозрою на ІМ з підйомом сегмента ST цей складний показник становив 6,1 % у групі ПС проти 14,4 % у групі плацебо ( $p=0,01$ ) [11].

Аналізуючи можливість застосування ПС при **гострому інфаркті міокарда** Дж. Алперт та Г. Френсіс ще в 1993 році зауважували, що перфузія аноксичних препаратів серця розчинами з підвищеним вмістом глюкози, інсуліну та калію посилює скоротливу функцію міокарда. Вважається, що цей ефект пов'язаний зі збільшенням внутріклітинного вмісту макроергічних фосфатів внаслідок «посиленого харчування» міокардіальних клітин. В експериментах на тваринах було показано що в/венне введення ПС-суміші сприяє зменшенню розмірів ІМ [12].

У 1997 було оприлюднено результати великого метааналізу рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень терапії ПС при гострому ІМ. Аналіз охопив 9 досліджень і загалом 1932 пацієнтів. Внаслідок застосування ПС госпітальна летальність при ІМ з 21 % (205 із 972 пацієнтів) у групі плацебо до 16,1 % (154 із 956) у групі ПС ( $p=0,004$ ; відношення шансів [OR] 0,72; 95 % довірчий

інтервал [ДІ] від 0,57 до 0,90). Пропорційне зниження смертності становило 28 % (ДІ від 10 % до 43 %). Кількість врятованих життів на 1000 пролікованих пацієнтів становила 49 (95 % ДІ, 14–83) [13].

Таким чином, цей метааналіз продемонстрував, що терапія ПС може відігравати важливу роль у зниженні смертності після гострого ІМ. З того часу було опубліковано багато великих рандомізованих досліджень, які вивчали роль ПС у лікуванні ІМ, проте їх результати не були такими ж оптимістичними та однаковими.

Так, у 2007 році були оприлюднені результати дослідження OASIS-6. Пацієнти, які потрапили в дослідні групи отримували високі дози ПС (25 % розчин глюкози + 50 Од/л інсуліну + 80 мекв/л калію), які вводили постійно зі швидкістю 1,5 мл/кг/год протягом 24 годин. Дослідниками відзначено збільшення летальності в перші 3 доби терапії, а в подальшому не продемонстровано користі при спостереженні до 6 місяців [14]. Це дослідження ілюструє сумнівність рекомендацій по введенню великих об'ємів концентрованих розчинів глюкози у пацієнтів з ІМ.

У 2010 році було проведено новий систематичний пошук MEDLINE для всіх рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень терапії ПС при ІМ та проведено метааналіз даних про смертність. Загалом було визначено 16 рандомізованих досліджень, у які було включено 28 374 пацієнтів. Загалом було 1367 смертей (9,6 %) у групі ПС, з 1351 смертю (9,6 %) у контрольній групі. Метааналіз не виявив жодної користі від застосування ПС (OR 1,0; 95 % ДІ від 0,9 до 1,1;  $p=0,9$ ) у пацієнтів з ІМ із підйомом ST [15].

З іншого боку, Udelson JE тв співавт. (2022) відзначають, що ПС має дві потенційні переваги при ІМ. По-перше, ПС підтримує високі показники гліколізу під час ішемії, уповільнюючи пошкодження міокарда, забезпечуючи метаболічну підтримку. По-друге, ПС також знижує рівень вільних жирних кислот у плазмі під час ішемії/реперфузії, **знижуючи ризик аритмій і зупинки серця**, пов'язаних із метаболічними порушеннями, пов'язаними з підвищеним рівнем

вільних жирних кислот. Для ери реперфузії як первинної терапії дані свідчать про те, що метаболічна підтримка ішемічного міокарда може розширити часове вікно для порятунку, так що в будь-який даний час від дверей до балона розмір інфаркту буде меншим [10].

В той же час, визначення ролі гіперглікемії в розвитку гострої ішемії міокарду залишалось важливою проблемою. Потрібно було пояснити той факт, що **у пацієнтів з цукровим діабетом** у разі виникнення ІМ ризик смерті виявлявся у двічі вищим, ніж в осіб без ЦД. Все це слугувало причиною проведення спеціального дослідження DIGAMI (Diabetes and Glucose Insulin infusion in Acute Myocardial Infarction), яке проводилось з 1990 по 1995 роки в 16 лікарнях Швеції. Результати цього дослідження були оприлюднені в 1995 році [16]. Протягом цього дослідження 620 пацієнтів з ЦД, у яких виник ІМ, були рандомізовані на дві групи. В першу увійшли 306 пацієнтів, що отримували ПС-суміш, початок введення якої становив  $13 \pm 7$  годин від появи перших ознак ІМ. Введення ПС продовжували протягом 24 годин зі швидкістю 30 мл/год. Після припинення інфузії ПС пацієнти отримували ін'єкції інсуліну підшкірно протягом трьох місяців.

До другої групи увійшло 314 осіб, які не отримували інфузій ПС. Пацієнти обох груп отримували все необхідне сучасне лікування, включаючи тромболізис. Подальше спостереження за учасниками дослідження проводилося протягом року. По закінченні цього терміну в першій групі померло 57 пацієнтів (18,6 %), а у другій — 82 пацієнта (26,1 %). Автори констатували, що лікування з введенням ПС знизило смертність на 26 %. Ця різниця була статистично достовірною ( $p < 0,02$ ) [16].

## Обговорення

Як трактувати результати цих і багатьох інших досліджень по можливості застосування розчинів ПС у пацієнтів з ГКС та/або ІМ? Важко заперечувати можливість (і важливість!) метаболічних змін, що відбуваються під впливом сигналів, що поступають з інсулінових рецепторів. Не можна виключити й

того, що інсулін, крім відомої гіпоглікемічної активності, володіє також іншими властивостями. Зокрема, є дані про те, що він може впливати на механізми запалення.

В той же час слід зауважити, що пацієнти повинні отримувати адекватні, а не надвеликі дози ПС. Так, у вище згадуваному дослідженні OASIS-6 для пацієнта вагою в 70–80 кг вводили на добу 2520–2880 мл (майже три літри!) цієї суміші, та ще й із концентрацією глюкози у 25 %. Зрозуміло, що результати подібного лікування (точніше буде сказати — вторгнення в організм) не могли бути позитивними.

І ще один факт. На сьогоднішній день, дані великих досліджень дають підстави чітко стверджувати, що позитивний ефект від терапії ПС-сумішшю слід очікувати у пацієнтів з гострим ІМ із супутнім порушенням вуглеводного обміну (зокрема, дослідження CREATE не підтвердило ефективності ПС-суміші для зменшення летальності та ускладнень ІМ у осіб без порушень обміну глюкози). Підвищений рівень глюкози крові при госпіталізації пацієнта з ІМ у стаціонар (більше 200 мг/дл, або 11 ммоль/л) асоційований із значним зростанням ризику смерті в післяінфарктному періоді [17].

Підтвердженням цього положення служать результати дослідження вітчизняних фахівців (Приходько Н. П. та Шапошник О. А.), які визначили особливості метаболічної терапії розчином ПС у пацієнтів з гострим ІМ в поєднанні з ЦД 2-го типу. Загалом був обстежений 51 пацієнт з гострим ІМ, з них 26 — в поєднанні з ЦД [18]. Встановлено, що застосування ПС-суміші виправдане у осіб з гострим ІМ в поєднанні з ЦД 2-го типу, особливо з огляду на її протиаритмічний ефект. Інфузії ПС не мали істотного впливу на рівень глікемії крові, що може свідчити про безпечність саме таких співвідношень глюкози, інсуліну та калію хлориду [18].

Отже, призначення ПС можна вважати виправданим у пацієнтів із ІМ за наявності супутнього ЦД або порушення толерантності до глюкози, але лише за умов ретельного контролю за рівнем глюкози крові. Також це лікування може бути використане з метою корекції гіпокаліємії та відновлення ОЦК [17].

## Кардіохірургія

Роль інфузії ПС під час кардіохірургічних операцій викликає інтерес протягом багатьох років без чіткої відповіді. У дослідженні Li Q. та співавт. (2020) було проаналізовано 18 РКД, в яких брали участь 2131 пацієнт. Порівняно з контрольною групою, застосування ПС значно знизило госпітальну летальність (OR=0,56, 95 % ДІ: 0,32–0,97;  $p=0,04$ ), післяопераційні ІМ (OR=0,71, 95% ДІ: 0,56–0,91;  $p=0,006$ ), використання інотропної підтримки (OR=0,53, 95% ДІ: 0,45–0,63;  $p<0,00001$ ) і тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) (MD= -0,33, 95% ДІ: -0,52–0,14;  $p=0,0007$ ). Крім того, лікування ПС, здається, було пов'язане з меншою кількістю післяопераційної фібриляції передсердь (ФП) (OR = 0,81, 95% ДІ: 0,64–1,03;  $p=0,09$ ) [19].

Ahmad S. та співавт. (2017) оцінили ефективність розчинів ПС у пацієнтів без діабету, які проходять аортокоронарне шунтування. 160 пацієнтів були рандомізовані на дві рівні групи: ПС Група і не-ПС Група. У ПС групі вводили 5 % декстрозу, що містила 70 МО/л звичайного інсуліну та 70 мекв/л калію. Інфузію починали зі швидкістю 30 мл/год після індукції анестезії та перед початком серцево-легеневого шунтування [20]. Середня тривалість інотропної підтримки становила  $5,50\pm 6,88$  години в групі ПС і  $8,64\pm 7,74$  години в групі без ПС ( $p=0,008$ ). Середній час вентиляції в групі ПС становив  $5,06\pm 2,39$  години проти  $6,55\pm 3,58$  години в групі без ПС ( $p=0,002$ ). Подібним чином період перебування у ВІТ також був коротшим у групі ПС ( $p=0,01$ ). Автори не виявили жодного шкідливого впливу інфузії ПС на несерцеві ускладнення, напр. ниркові, легеневі та неврологічні ускладнення [20].

Нещодавно (літо 2024) Hagerman A. та співавт. представили результати великого систематичного огляду та метааналізу впливу періопераційної інфузії ПС на ранні результати після кардіохірургічного втручання. Критеріям включення відповідали п'ятдесят три дослідження, що охопили 6129 пацієнтів [21]. Періопераційна інфузія ПС була ефективною для зменшення розміру ІМ ( $p=0,0069$ ), го-

строго ураження нирок ( $p=0,0023$ ) та тривалості перебування в стаціонарі ( $p=0,0175$ ). У післяопераційному періоді в групі лікування ПС був вищий серцевий індекс ( $p < 0,0001$ ) і менша гіперглікемія ( $p=0,0005$ ), ніж у групі звичайного догляду [21].

Таким чином, інфузія ПС під час і після кардіохірургічних операцій відіграє сприятливу роль у захисті міокарда та пов'язана з кращими післяопераційними результатами без збільшення ризику несерцевих ускладнень. Інфузія ПС має сприятливу роль у зниженні смертності під час перебування в стаціонарі та демонструє кращу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням щодо скорочення післяопераційного ІМ, тривалості перебування в ВІТ, а також потреби в інотропних препаратах [19, 20].

### Інші кардіологічні захворювання

Відомий американський дослідник Madias JE. (2023) вважає, що ПС може бути корисна й у лікуванні **синдрому Такоцубо**. Його точка зору полягає в тому, що лікування синдрому Такоцубо не повинно чекати з'ясування патофізіології цієї таємничої хвороби, а має рухатися в тому ж напрямку, який зараз застосовується для ГКС. Відповідно, оскільки в даний час відроджується інтерес до цілющого ефекту ПС для лікування ІМ та загалом широкого спектру ГКС, автор вважає, що на часі є дослідження ПС в комплексі лікування синдрому Такоцубо [22].

У ряді досліджень була показана ефективність ПС в лікуванні **фібриляції передсердь**. Так, додавання розчину ПС протягом перших 12 годин після успішного відновлення синусного ритму у хворих на хронічну ФП покращує ефективність лікування і усуває побічні ефекти. Зокрема, болюсна інфузія  $MgSO_4$  через 2 години після конверсії ФП спричинила затримку внутрішньо-передсердної провідності, яка була усунута шляхом додавання інфузії ПС [23]. У дослідженні Li Q. та співавт. (2020) інфузія ПС мала сприятливу роль у зниженні смертності і частоти розвитку ФП в післяопераційному періоді після кардіохірургічних операцій [19]. А в більш ранньому дослідженні Rabi D. та

співавт. (2010) показали, що використання інфузій ПС в періопераційному періоді не знижує суттєво частоту ФП після аортокоронарного шунтування [24].

Таким чином, клінічні рекомендації по використанню ПС у кардіологічних пацієнтів залишаються певною мірою суперечливими. Це, можливо, обумовлено необхідністю індивідуального підбору концентрації розчинів та об'ємів програми інфузійної терапії цими засобами.

На сьогоднішній день можна рекомендувати введення розчинів ПС у кардіологічних пацієнтів у наступних клінічних ситуаціях:

- Періопераційний період під час кардіохірургічних операцій.
- Аритмії, зумовлені гіпокаліємією, у тому числі при інтоксикації серцевими глікозидами.
- Тяжка гіпокаліємія (концентрація калію у сироватці крові менше 2,5 ммоль/л).
- Гострий інфаркт міокарду у пацієнтів з ЦД.

Важливими залишаються питання об'єму та темпу інфузії. Сьогодні мова вже не йде про добові дози в 2–3 літри розчинів ПС. Пацієнту з ІМ достатньо провести 1–2 інфузії ПС на добу по 200 мл, а темп введення препарату не повинен перевищувати 20–30 крапель на хвилину. Слід зауважити також, що режим дозування ПС для конкретного пацієнта слід встановлювати індивідуально, з ретельним контролем електрокардіограми та рівня калію у сироватці крові.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

### Література

1. Sodi-Pallares D., Testelli MR, Fishleder B. Effect of an intravenous infusion of a potassium-insulin glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9: 166-181.
2. Parás Chavero E, Gómez Lepe A, Barrera Tenorio EF. Solucion polarizante en el infarto del miocardio [Polarizing solution in myocardial infarct]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1967 May-Jun;37(3):330-8. Spanish. PMID: 6057344.
3. Sodi Pallares D. Il trattamento polarizzante in cardiologia [Polarizing treatment in cardiology]. *Cardiol Prat.* 1970 Feb;21(1):1-10. Italian. PMID: 5421748.
4. Нетяженко В.З., Галушко О.А. Нейнтенсивна інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини. *Укр. хіміотерапевтичний журнал*, 2012, 3(26): 164-169.
5. Бабак С.І., Дяченко С.П., Юрків В.В., Галушко О.А. Порушення водно-електролітного балансу та їх корекція. Частина 2. Корекція порушень обміну калію. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*, 2017, №4(67): 12-17.

6. Opie L. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1970;1: 107-114.
7. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol.* 1975 Dec;36(7):938-53. doi: 10.1016/0002-9149(75)90086-7.
8. Di Marco S, Boldrini B, Conti U, Marcucci G, Morgantini C, Ferrannini E, Natali A. Effects of GIK (glucose-insulin-potassium) on stress-induced myocardial ischaemia. *Clin Sci (Lond).* 2010 Apr 7;119(1):37-44. doi: 10.1042/CS20090438.
9. Grossman AN, Opie LH, Beshansky JR, Ingwall JS, Rackley CE, Selker HP. Glucose-insulin-potassium revived: current status in acute coronary syndromes and the energy-depleted heart. *Circulation.* 2013 Mar 5;127(9):1040-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130625.
10. Udelson JE, Selker HP, Braunwald E. Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Acute Myocardial Infarction: 50 Years On and Time for a Rereview. *Circulation.* 2022 Aug 16;146(7):503-505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058740.
11. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D'Agostino RB, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1925-33. doi: 10.1001/jama.2012.426.
12. Alpert J.S., Francis G.S. *Handbook of Coronary Care.* Boston: Little, Brown and Company, 1993. 256 p.
13. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997 Aug 19;96(4):1152-6. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1152.
14. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007 Nov 28;298(20):2399-405.
15. Mamas MA, Neynes L, Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol.* 2010 Summer;15(2):e20-4. PMID: 20631859; PMCID: PMC2898530.
16. Malmberg K., L.Ryden, A.Waldenstrem et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI-study): effect on mortality at 1 year. *Am.J.Cardiol.*1995; 26:57- 65.
17. Нетяженко В.З. Гострий коронарний синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. К., 2009. 196 с.
18. Приходько Н.П., Шапошник О.А. Особливості корекційної метаболічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабет. *Укр. журн. гематології та трансфузіології.* 2012, 4д (15): 321-323.
19. Li Q, Yang J, Zhang J, Yang C, Fan Z, Yang Y, Zheng T, Yang J. Effect of Perioperative Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Heart Surg Forum.* 2020 Feb 25;23(1):E063-E069. doi: 10.1532/hsf.2735.
20. Ahmad S, Ahmad RA, Qureshi BA, Baig MAR. Myocardial protection with Glucose-Insulin-Potassium infusion during adult cardiac surgery. *Pak J Med Sci.* 2017 Mar-Apr;33(2):325-329. doi: 10.12669/pjms.332.12414.
21. Hagerman A, Schorer R, Putzu A, Keli-Barcelos G, Licker M. Cardioprotective Effects of Glucose-Insulin-Potassium Infusion in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2024 Summer;36(2):167-181. doi: 10.1053/j.semtcvs.2022.11.002.
22. Madias JE. An Opportune Time to Consider Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Takotsubo Syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023 Sep;23(5):467-470. doi: 10.1007/s40256-023-00597-2.
23. Ingemansson MP, Carlson J, Platonov P, Olsson SB. Effects of MgSO<sub>4</sub> and glucose, insulin and potassium (GIK) on atrial conduction during the first 12 hours after DC-conversion of chronic atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J.* 2001 Oct;35(5):340-6. doi: 10.1080/140174301317116325.
24. 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 Jun-Jul;26(6):178-84. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70394-9.

## Polarizing mixture in cardiometabolic diseases: history and prospects

Halushko O. A.

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Abstract

In 1962, in the American Journal of Cardiology, a group of authors led by D. Sodi-Pallares reported that the use of a mixture of glucose, insulin and potassium – a «polarizing mixture» (PM) in patients with myocardial ischemia is accompanied by positive changes in the electrocardiogram. Further clinical observations confirmed the presence of a certain benefit from the use of this metabolic cocktail in patients with acute myocardial infarction (MI). It was believed that perfusion of anoxic heart cells with solutions with an increased content of glucose, insulin and potassium enhances the contractile function of the myocardium. In experimental and first clinical studies, it was shown that intravenous administration of the PM helps to reduce the size of MI and reduce hospital mortality rates. Since then, many large randomized trials have been published that have studied the role of PM in the treatment of MI, but their results have not been as optimistic and unanimous. The article presents the pathogenetic mechanisms of action of PM and analyzes the results of studies on the use of PM in patients with cardiometabolic diseases. The indications and features of the use of this mixture in clinical practice are discussed. Conclusions. Clinical recommendations for the use of PM in cardiometabolic diseases remain somewhat controversial. Today, the administration of PM can be recommended in the following clinical situations: 1) Perioperative period during cardiac surgery; 2) Arrhythmias caused by hypokalemia, including intoxication with cardiac glycosides; 3) Severe hypokalemia (serum potassium concentration less than 2.5 mmol/l); 4) Acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. It should also be noted that the dosage regimen of PM for a particular patient should be established individually, with careful monitoring of the electrocardiogram and serum potassium levels.

**Keywords:** «polarizing» mixture, cardiometabolic diseases, myocardial infarction, cardiac surgery, diabetes mellitus