

Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор

И. А. Козлов¹, А. Г. Яворовский²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Creatine phosphate as cardioprotector in surgery and intensive cardiology. Analytical review

I. A. Kozlov, A. G. Yavorovsky

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Фосфокреатин играет важнейшую физиологическую роль, обеспечивая химическую энергию для жизнедеятельности и активности мышечных клеток. Многочисленные патологические состояния, такие как острая ишемия-реперфузия и сердечные заболевания, связаны с дефицитом фосфокреатина. Поэтому фосфокреатин использовался в качестве кардиопротектора в сердечной хирургии и интенсивной кардиологии. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, посвященные экзогенному фосфокреатину, выявили крайне интересные данные о фармакологических эффектах этого препарата. В статье приводится краткий обзор основных характеристик экзогенного фосфокреатина. Помимо известных биоэнергетических свойств фосфокреатина, появились новые данные о его антиоксидантных и антиапоптотических свойствах. Представлены данные о хорошо изученных эффектах фосфокреатина в качестве периоперационного адъювантного кардиопротектора в кардиохирургии, а также в качестве дополнительного агента при лечении острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: фосфокреатин, кардиопротекция, кардиоплегия, сердечно-сосудистая хирургия, инфаркт миокарда.

Summary

Creatine phosphate (CrP) plays a fundamental physiological role by providing chemical energy for muscle cell viability and activity. Numerous pathological conditions, such as acute ischaemia-reperfusion, and cardiac diseases, are related to its deficiency. For these reasons, it has been used as a cardio-protective agent in heart surgery and intensive cardiology. Many experimental and clinical trials with exogenous CrP have provided further interesting information on the pharmacological role of this molecule. This article gives a brief overview of the main characteristics of exogenous Cr P. Besides CrP's well known cell energy and function restoring properties, new evidence is emerging regarding its antioxidant and antiapoptotic properties. Use of CrP is well established clinically as an intraoperative and perioperative adjuvant in cardiosurgical, vascular and oncological procedures, and as an additional agent in cardiology therapy for acute myocardial infarction.

Key words: creatine phosphate, cardioprotection, cardioplegia, cardiovascular surgery, myocardial infarction.

Тридцатилетие клинического применения экзогенного фосфокреатина (ФК) для адъювантной кардиопротекции в различных клинических ситуациях ознаменовалось появлением мета-анализов, подтвердивших с помощью методов современной доказательной медицины высокую эффективность препарата [1, 2]. Авторы этих исследований указали, что в общей популяции больных с заболеваниями сердца (более 3 тысяч клинических наблюдений) ФК обеспечивает [1]: снижение общей летальности в три раза (отношение шансов [ОШ] 0,71; 95 % доверительный интервал [ДИ]; $p = 0,04$); снижение частоты тяжелых аритмий (ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,27–0,66; $p < 0,001$); уменьшение потребности в назначении симпатомиметических препаратов (ОШ 0,39; ДИ 0,25–0,61; $p < 0,001$). Использование ФК было

ассоциировано с более высокой фракцией изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) (95 % ДИ: 1,18–6,46; $p = 0,005$) и снижением уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) (95 % ДИ: –8,01, –4,15; $p < 0,001$). У кардиохирургических больных (более 1900 клинических наблюдений) [2] при использовании ФК подтвердились меньшая (в 1,75 раза) частота серьезных аритмий (ОШ 0,44; 95 % ДИ 0,27–0,69; $p < 0,001$), снижение (в 1,6 раза) частоты назначения инотропных препаратов (ОШ 0,47; 95 % ДИ 0,35–0,61; $p < 0,001$), больший уровень ФИЛЖ в ранний послеоперационный период (95 % ДИ 2,07–4,29; $p < 0,001$) и меньший ($p < 0,001$) послеоперационный уровень МВ-КФК.

Практически одновременно с указанными статьями был опубликован фармакоэкономический анализ ФК

при лечении больных кардиохирургического и кардиологического профиля [3]. Авторы установили, что добавление ФК к стандартным схемам медикаментозного лечения повышает эффективность терапии, оцениваемую по «добавленным годам жизни», а также улучшение таких показателей, как «затраты — эффективность» и «влияние на бюджет».

Кроме того, за последние годы появились ряд серьезных публикаций по применению ФК для кардиопротекции [4–9], глубоких экспериментальных исследований [10–13] и обзоров, посвященных этому препарату [14–16].

Новый виток интереса к давно известному препарату, обусловленный появлением убедительных доказательств высокого уровня, подтверждающих его клиническую

эффективность, побудил нас к анализу современных представлений о фармакологии ФК, истории его внедрения в практику, а также опыта его использования в различных клинических ситуациях.

Физиологические эффекты эндогенного ФК и его роль при заболеваниях сердца и ишемии

ФК играет важнейшую роль в тканях с высокой метаболической активностью: в миокарде, скелетных мышцах и головном мозге. Этот макроэргический фосфат, субстрат креатинкиназной реакции является, с одной стороны, основным источником пополнения внутриклеточной энергии, а с другой, переносчиком энергии от митохондрий к сократительным элементам клетки [17]. Особая роль системы ФК-креатинкиназа в работающей мышце была экспериментально продемонстрирована в начале 1960-х годов [18]. Затем были установлены нарушения метаболизма макроэргических фосфатов при гипертрофии миокарда [19]. В 1970-х годах несколько групп ученых начали активное изучение физиологической и патофизиологической роли миокардиального ФК и так называемого фофокреатинового шунта — внутриклеточного пути передачи метаболической энергии с помощью ФК [20–23]. Необходимо особо подчеркнуть научный вклад В. А. Сакса и его коллег, результаты исследований которых обосновали существование фосфокреатинового пути транспорта энергии в кардиомиоцитах, установили детали образования ФК из аденозинтрифосфата (АТФ), синтезирующейся в митохондриях в результате окислительного фосфорилирования и рефосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ) на плазматической мембране, а также выявили биохимические основы защитного действия фосфокреатина при ишемии миокарда [25–29].

Очень коротко резюмируя глубокие экспериментальные исследования, можно сформулировать роль ФК для биоэнергетики миокарда следующим образом. Креатин, входящий в состав ФК, на митохондриальной мембране присоединяет макроэргическую фосфатную группу, входившую в состав АТФ, а затем отдает ее молекуле АДФ

в саркоплазме, делая возможным мышечное сокращение. Биодоступность и соотношение АТФ и ФК регулируются упомянутым «фосфокреатиновым шунтом», активность работы которого зависит от энергетической потребности кардиомиоцита. В соответствии с наиболее современными данными [30], с метаболизмом ФК связан структурно-функциональный митохондриальный комплекс — митохондриальная «интерактосома», включающая различные белки и ферменты, поддерживающие обмен нуклеотидов и обеспечивающие «экспорт» свободной энергии от митохондрии в виде ФК. Функциональная активность митохондриальной «интерактосомы» эффективно регулируется концентрацией креатина и отношением ФК/креатин [30].

ФК оказывает на процессы сокращения-расслабления миокарда комплексное влияние. При высоком уровне ФК возрастает регенерация АТФ и улучшается энергоснабжение процесса сокращения. Кроме того, сарколеммальная креатинкиназная реакция поддерживает пул АТФ, необходимый для реализации медленного входящего кальциевого тока [29]. Низкий уровень внутриклеточного ФК соответствует низкой скорости регенерации АТФ, соответственно, низкой скорости энергоснабжения сокращения и меньшей скорости диссоциации актомиозиновых мостиков. В результате возрастает длительность обратимой контрактуры миофибрилл, нарушаются как систолическая, так и диастолическая функции сердца [31].

Изменения метаболизма ФК в сердечной мышце были показаны при экспериментальном моделировании различных патологических состояний и при кардиологических заболеваниях у людей. На изолированных сердцах крыс и кроликов продемонстрировали, что при ишемии в миокарде резко падают контрактильность и содержание ФК, тогда как уровень АТФ снижается умеренно [32, 33]. В дальнейшем было доказано, что в условиях гипоксии или ишемии сокращение сердечной мышцы прекращается, когда полностью исчерпываются клеточные запасы фосфокреатина, но еще сохраняется около 90 % АТФ [29].

После ишемии-реперфузии миокарда существует четкая связь между внутриклеточным содержанием ФК и сократимостью [34]. Уменьшение отношения ФК/АТФ в миокарде экспериментальных животных также было показано при гипертрофии и сердечной недостаточности [35].

Редуцированное отношение ФК/АТФ выявлено у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), а также при аортальном стенозе с гипертрофией миокарда [36, 37]. Особенно выраженным это снижение становится при тяжелой сердечной недостаточности [38]. Более того, у больных с ДКМП снижение отношения ФК/АТФ является предиктором общей и кардиальной летальности [39]. Установлено, что при ДКМП отношение ФК/АТФ находится в обратной пропорциональной связи с уровнем натрийуретического пептида В-типа, повышение которого отражает перегрузку миокарда [40].

Кроме свойств макроэргического соединения, ФК, являясь фосфорилированным гуанидиновым соединением, обладает комплексом биологических эффектов. В частности, ФК регулирует активность ряда важных ферментных систем, в том числе сарколеммальной 5'-нуклеотидазы. Ингибирующее действие ФК на этот фермент обеспечивает поддержание внутриклеточного пула аденозинмонофосфата (АМФ), служащего субстратом для образования АТФ. Повышение активности 5'-нуклеотидазы приводит к деградации адениннуклеотидов (распад АМФ до аденина) и необратимому выходу аденина из клетки, в результате чего ресинтез АТФ становится невозможным [29]. ФК также может связываться с активными или регуляторными участками молекул ряда других ферментов. Значимость метаболических эффектов ФК, как биологически активного вещества в физиологических условиях, изучена еще не в полной мере [29].

Механизм кардиопротекции, обеспечиваемой экзогенным фосфокреатином

Фосфокреатиновая кардиопротекция имеет комплексный многокомпонентный механизм, причем

ряд его звеньев (антиоксидантный, противовоспалительный, антиапоптотический эффекты) установлен в последние годы.

Впервые кардиопротекторный эффект ФК в эксперименте продемонстрировали J. R. Parratt и R. J. Marshall в 1974 году [41, 42]. Они установили, что в условиях аноксии экзогенный ФК существенно замедляет темп потери сократительной способности изолированной сердечной мышцы [41]. Эти же исследователи первыми описали антиаритмический эффект ФК на фоне острой ишемии [42]. В дальнейшем эти фармакологические свойства ФК были подтверждены в значительном количестве экспериментальных исследований [43–47]. Суммируя результаты этих работ, можно констатировать, что на различных экспериментальных моделях ишемии-реперфузии экзогенный ФК существенно улучшает сократительную функцию сердца после периода ишемии, обеспечивает сохранение в кардиомиоцитах более высокого уровня АТФ и ФК, уменьшает выход из клеток креатинкиназы, предупреждает повреждения сарколеммы, резко снижает частоту аритмий, включая фибрилляцию желудочков. Комплексные исследования [47, 48] продемонстрировали, что экзогенный ФК:

- при острой коронарной окклюзии нормализует деятельность сердца и предохраняет мембраны кардиомиоцитов от ишемических повреждений;
- увеличивает коллатеральный кровоток, в том числе за счет снижения вязкости крови и предотвращения агрегации тромбоцитов на поврежденной сосудистой стенке в очаге ишемического поражения;
- значительно сокращает зону относительной ишемии миокарда и уменьшает площадь некроза миокарда;
- обладает антиаритмическими и антифибрилляторными свойствами.

В современных экспериментальных исследованиях, моделирующих коронарное шунтирование без

искусственного кровообращения (ИК) [49, 50], авторы установили, что внутривенное введение ФК предотвращает дисфункцию миокарда после транзиторной окклюзии коронарной артерии. У животных, получавших ФК, сохранялся более высокий (в 3–4 раза) уровень ФК, АТФ и АДФ в миокарде по сравнению с контрольной группой, а параметры центральной гемодинамики (ЦГД) — фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ), максимальная скорость увеличения давления в ЛЖ, его ударная работа и др. — как во время ишемии, так и в постокклюзионный период были значительно лучше.

Кардиопротекторные эффекты ФК нашли свое подтверждение на модели повреждения миокарда при высокой спинальной травме (сдавление спинного мозга на уровне С7) [51]. У экспериментальных животных происходил выброс в кровь кардиоспецифических ферментов, и развивались ультраструктурные нарушения миокарда с изменением количества кальций-чувствительных рецепторов [51]. Введение ФК обеспечило снижение уровней МВ-КФК и тропонина (Тн) I, уменьшение повреждений миофибрилл, саркомера, митохондрий и других внутриклеточных структур, а также снизило содержание в миокарде мРНК кальций-чувствительных рецепторов.

Описанные кардиопротекторные свойства экзогенного ФК могут быть объяснены как внеклеточными, так и внутриклеточными эффектами препарата. Реализация последних требует проницаемости мембраны кардиомиоцита для молекул ФК. Такая проницаемость в настоящее время не вызывает сомнений. Радионуклидные исследования *in vitro* продемонстрировали, что меченный (^{32}P) ФК поглощается клетками, а ^{32}P включается в состав тканевой АТФ [52, 53]. В детальных экспериментах [29] показали, что поглощение меченного ФК повышается в ишемизированном миокарде, зависит от времени воздействия и концентрации ФК в перфузате. В уже упоминавшихся работах [46, 47, 50] установлено, что введение ФК сопровождается повышением содержания в миокарде ФК и АТФ. Во внутриклеточном

эффекте ФК последний играет роль макроэргического фосфата, субстрата кретинкиназной реакции, обеспечивая доступность АТФ там, где это необходимо. Вместе с тем оказалось, что скорость накопления меченного ФК в миокарде не может полностью объяснить выраженность прироста миокардиального содержания АТФ и связанного с этим кардиопротекторного действия [29]. В современных фармакокинетических исследованиях, оценивающих плазменную концентрацию ФК и его метаболита креатина параллельно с определением миокардиального уровня креатина и АТФ, установлено, что до 40 % прироста АТФ может быть обусловлено не самим ФК, а поступлением в миокард его метаболита креатина [13].

Описан также ряд механизмов кардиопротекции и поддержания биоэнергетики, для реализации которых молекула ФК не должна преодолевать клеточную мембрану. На сарколемме расположены ферментные системы (5'-нуклеотидаза, АМФ-деаминаза, фосфатаза), способные при ишемии дефосфорилировать адениннуклеотиды до аденина, который выходит из клетки. Потери АМФ делают невозможным синтез АТФ при реоксигенации [29, 54]. ФК, обладая свойствами биологически активного соединения, связывается с каталитическими участками ферментов и ингибирует их, предохраняя таким образом адениннуклеотиды от деградации [29, 54]. Кроме того, ФК может уменьшать АДФ-зависимое ингибирование фермента, обеспечивающего синтез адениннуклеотидов *de novo* — фосфорибозилпирофосфатсинтетазы [54]. Авторы, изучавшие влияние ФК на метаболизм нуклеотидов, сделали вывод, что его отсроченное (через два часа и более) фармакологическое действие может быть обусловлено как увеличением содержания креатина, непосредственно влияющего на ферменты метаболизма адениннуклеотидов, так и опосредованным действием, обусловленным увеличением энергетического заряда кардиомиоцита.

ФК также может предохранять фосфолипиды клеточной мембраны, ингибируя активность расположенных на сарколемме ферментов,

регулирующих образование и метаболизм лизофосфоглицеридов [29]. Считают, что еще одним эффектом ФК является прямое взаимодействие с мембранными фосфолипидами путем цвиттер-ионных электрических процессов (цвиттер-ион — биполярный ион — электронеутральная молекула, имеющая в своей структуре части с отрицательным и положительным зарядами). Эндогенный и экзогенный ФК могут взаимодействовать с заряженными фосфолипидами, расположенными по обе стороны сарколеммы, поддерживая ее стабильность [16]. В этой связи важно, что доказан защитный эффект экзогенного ФК на гликокаликс мембраны [55]. Кроме того, в эксперименте показано, что неактивный для креатинкиназной реакции структурный аналог ФК фосфокреатинин также обладает антиаритмическим эффектом, который может быть связан со стабилизирующим влиянием на сарколемму [56]. Не вызывает сомнений, что именно мембраностабилизирующее действие лежит в основе антиаритмической и антифибрилляторной эффективности ФК при ишемии-реперфузии и остром инфаркте миокарда [29, 48].

Еще одним важным фармакологическим действием ФК является ингибирование агрегации тромбоцитов за счет уменьшения количества АДФ в ходе внеклеточной креатинкиназной реакции [29]. Значимость этого эффекта препарата была показана как в эксперименте [48], так и в клинике у больных стенокардией и острым инфарктом миокарда [57, 58]. Другим аспектом влияния ФК на микроциркуляцию является повышение осмотической резистентности эритроцитов и улучшение пластичности их мембран. Этот эффект связывают с увеличением содержания в эритроцитах АТФ [59]. Учитывая, что креатинкиназная реакция в эритроцитах отсутствует, прирост АТФ связывают с ингибирующим влиянием ФК на ферментные системы, обеспечивающие катаболизм адениннуклеотидов [54, 59].

С макроэргическими свойствами экзогенного ФК, скорее всего, не связаны и другие его фармакологические эффекты, установленные в последние годы. В эксперименте показано,

что при ишемически-реперфузионном повреждении назначение ФК не только уменьшает размер инфаркта миокарда и поступление в кровь, креатинкиназы, миелопероксидазы и лактатдегидрогеназы, но и снижает выброс фактора некроза опухоли (TNF)- α и ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза [11]. В ишемизированном миокарде животных, получивших ФК, возрастала экспрессия регулятора апоптоза Bcl-2 (внутриклеточный белковый фактор, подавляющий апоптоз) и фосфорилированной киназы АКТ — одного из ключевых ферментов, регулирующих выживание клеток [11]. Антиапоптотические эффекты экзогенного ФК — повышение миокардиального содержания Bcl-2 и снижение проапоптотического белка Вах, участвующего в митохондриальном пути апоптоза, а также уменьшение числа апоптотических клеток (миокардиальный индекс апоптоза) показаны и в других экспериментальных работах [12, 60]. Антиапоптотические эффекты ФК, опосредованные влиянием на митохондриальные дыхательные цепи и уменьшением активных форм кислорода, реализуются не только в миокарде, но и в эндотелиальных клетках [10].

Еще одним возможным эффектом экзогенного ФК являются антиоксидантные свойства препарата. В эксперименте было показано, что ФК уменьшает образование малонового альдегида в миокарде, подвергающемся оксидативному стрессу [61]. Под действием ФК в клетках снижается образование активных форм кислорода [10]. В клинических условиях показано, что экзогенный ФК редуцирует образование малонового альдегида и повышает активность супероксиддисмутазы в крови кардиохирургических больных [7].

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что фармакологические эффекты ФК многочисленны и поливалентны, а относительно кардиомиоцита являются как внутриклеточными, так и внеклеточными. Можно выделить три основных механизма:

- эффекты ФК как макроэргического фосфата и субстрата креатинкиназной реакции;
- эффекты ФК как фосфорилированного биологически активного вещества, способного регулировать различные ферментные системы;
- эффекты ФК как цвиттер-иона, вступающего в электрохимические взаимодействия со структурами клеточной мембраны.

Эффекты ФК как макроэргического соединения, участвующего в креатинкиназной реакции, обеспечивают поддержание необходимой внутриклеточной концентрации АТФ, а также, возможно, антиапоптотический эффект, обусловленный благоприятным влиянием на митохондрии, улучшением метаболизма в митохондриальной дыхательной цепи и оптимизацией внутриклеточного баланса анти- и проапоптотических факторов. Вместе с тем антиапоптотический эффект может быть связан с внутриклеточной биологической активностью ФК, оказывающего регулирующее влияние на ядерный фактор NF- κ B, который, в свою очередь, контролирует экспрессию генов апоптоза и иммунного ответа.

Внеклеточный эффект ФК как макроэргического фосфата, обеспечивает уменьшение агрегации тромбоцитов, уменьшая за счет внеклеточной креатинкиназной реакции количество АДФ.

Важнейшим внеклеточным эффектом ФК при ишемии-реперфузии миокарда является ингибирующее действие на ферменты, локализованные в сарколемме. Снижение активности 5'-нуклеотидазы и других ферментов обеспечивает профилактику деградации адениннуклеотидов, поддерживая уровень внутриклеточной АМФ на уровне, достаточном для дальнейшего синтеза АТФ. Еще одним аспектом влияния ФК на метаболизм адениннуклеотидов является уменьшение АДФ-детерминированного ингибирования синтеза АМФ. Сходный эффект ФК может оказывать на ферменты, ответственные за деградацию фосфолипидов клеточной мембраны, образование и метаболизм лизофосфоглицеридов. Поддержание биоэнергетики

и защита фосфолипидов обеспечивают сохранность сарколеммы кардиомиоцитов, снижают частоту аритмий и улучшают постишемическое восстановление сократительной функции. Дополнительную защиту клеточной мембраны могут обеспечивать цвиттер-ионные взаимодействия ФК на уровне гликокаликса. С ингибирующим действием на 5'-нуклеотидазу связывают повышение содержания АТФ в эритроцитах, повышение их осмотической резистентности и улучшение деформируемости, что в сочетании со снижением агрегации тромбоцитов улучшает микроциркуляцию и повышает доставку кислорода к миокарду. Можно предположить, что положительное влияние ФК на гемореологию и эндотелий сосудов играет положительную роль в уменьшении проявлений реперфузионного феномена no-reflow [62].

Наконец, экзогенный ФК обладает антиоксидантными свойствами. Этот механизм остается наименее изученным. Можно предположить, что в его основе лежит как нормализующее влияние на биоэнергетику миокарда, так и регулирующие эффекты на митохондриальный сигнальный путь и другие внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающие клеточный ответ на патофизиологические стимулы.

Таким образом, в соответствии с современными представлениями экзогенный ФК не следует рассматривать только как проникающий через клеточную мембрану энергоемкий субстрат, обеспечивающий получение АТФ в креатинкиназной реакции. Эффективность кардиотропного действия ФК лишь частично обусловлена его внутриклеточными эффектами как макроэргического соединения, обеспечивающего ресинтез АТФ. Большую роль играют регулирующие влияния ФК на сарколеммальные ферментные системы, обеспечивающие метаболизм адениннуклеотидов и поддержание внутриклеточной концентрации АМФ (внеклеточное действие препарата), а также внутриклеточные эффекты небольших количеств ФК или его метаболита креатина на митохондриаль-ассоциированные сигнальные пути, ответственные за биоэнергетику клетки и апоптоз. Доказанный

антиаритмический эффект препарата, очевидно, обусловлен поддержанием целостности сарколеммы кардиомиоцита, предупреждением деградации фосфолипидов, разрушения гликокаликса и накопления лизофосфолипидов, в основе которого лежит комплексный биохимический и электрохимический механизм.

Клиническое применение экзогенного фосфокреатина в кардиохирургии

Прежде всего экзогенный ФК апробировали в качестве компонента кардиопротекции в кардиохирургии.

Экзогенный ФК как компонент кардиоплегии

Клиническому применению ФК в составе кардиоплегического раствора предшествовал ряд экспериментальных исследований, в которых миокард защищали с помощью внеклеточного электролитного раствора (раствор госпиталя Святого Томаса), обогащенного ФК [56]. Эти эксперименты полностью подтвердили эффективность фосфокреатиновой кардиопротекции, продемонстрированной на других экспериментальных моделях. Первое сообщение об эффективности включения препарата в состав кардиоплегического раствора у 16 больных, оперированных с ИК, было опубликовано в 1986 году М. Л. Семеновским и соавт. из НИИ трансплантологии и искусственных органов (директор — академик В. И. Шумаков) и исследователями-экспериментаторами из Всесоюзного кардиологического центра (директор — академик Е. И. Чазов) [63]. В дальнейшем научная работа этого коллектива была продолжена [64]. Авторы показали, что добавление ФК в кардиоплегический раствор обеспечивает лучшее, чем в контрольной группе, сохранение миокардиального содержания ФК и АТФ, а ультраструктурный анализ с коллоидным лантаном выявил хорошую сохранность сарколеммы кардиомиоцитов. Клинически ФК обеспечивал более эффективное и быстрое восстановление синусового ритма, снижал потребность в дефибрилляциях после снятия зажима с аорты

и уменьшал потребность в инотропной поддержке в постперфузионный период. В 1987 году аналогичные клинические результаты получили итальянские исследователи L. C. D'Alessandro и соавт. [65].

Интересные данные о метаболизме и функциональной сохранности миокарда под влиянием ФК были получены при изучении иссеченных перед митральным протезированием папиллярных мышц [66]. Авторы показали, что добавление ФК в кардиоплегический раствор обеспечило поддержание в миокарде более высокой активности ряда ферментов (гексокиназа, малатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, NADH-цитохром-с-редуктаза) и метаболитов (малат, аспартат), важных для цикла Кребса. Клинически было установлено, что ФК снижал потребность в инотропной поддержке после ИК.

Изучение биоэлектрических характеристик восстановления сердечной деятельности после выполнения основного этапа операции и восстановления коронарного кровотока показало, что добавление ФК в кардиоплегический раствор в 1,6 раза сокращает число разрядов-дефибрилляций и их общую энергию, в пять раз повышает частоту спонтанного восстановления синусового ритма и в четыре раза уменьшает частоту послеоперационных аритмий [67]. В этом же исследовании в семь раз снижалась потребность в длительной (более 12 часов) кардиотропной терапии. Длительность асистолии после снятия зажима с аорты укорачивалась в два раза [68].

Исследования ЦГД после использования кардиоплегических растворов, содержащих ФК, немногочисленны. Авторы [68] указывают на аналогичный контрольной группе профиль параметров ЦГД или на более высокий сердечный индекс [69] в постперфузионный период при снижении потребности в инотропной поддержке.

Суммируя основные результаты исследований эффективности ФК как компонента кардиоплегии, проведенные в 1990-х — начале 2000-х годов, можно констатировать, что ФК (10 ммоль/л), добавленный

к растворам для кристаллоидной кардиоплегии (раствор госпиталя Святого Томаса), холодово-фармакологической кровяной кардиоплегии, а также к растворам на основе коллоидных плазмозаменителей [64–69], обеспечивает:

- сохранение в миокарде близкого к нормальному уровню ФК и АТФ;
- сохранение ультраструктуры кардиомиоцитов, в частности, целостности сарколеммы;
- уменьшение выброса в кровь МВ-КФК;
- более частое спонтанное восстановление синусового ритма;
- снижение частоты и энергозатратности дефибрилляций;
- снижение частоты послеоперационных аритмий и атрио-вентрикулярных блокад III степени;
- уменьшение частоты и длительности использования, а также дозировок инотропных лекарственных средств.

Повышение частоты спонтанного восстановления синусового ритма после снятия зажима с аорты, снижение интенсивности инотропной поддержки и тяжелых аритмий, а также уменьшение выброса в кровь МВ-КФК под влиянием ФК в настоящее время нашли свое подтверждение в мета-анализе 2017 года, посвященном использованию препарата у кардиохирургических больных [2].

В самые последние годы опубликованы исследования, вновь привлекающие внимание к эффективности ФК как компонента кристаллоидной кардиоплегии, которую продолжают широко использовать. У детей, оперированных с ИК по поводу сложных врожденных пороков сердца, ФК обеспечил существенное снижение послеоперационных пиковых значений TnT и МВ-КФК [70]. У гериатрических больных при реваскуляризации миокарда в условиях ИК кардиоплегия с ФК позволила уменьшить образование в постперфузионный период малонового лиальдегида и повысить активность супероксиддисмутазы, снизить выброс в кровь маркеров повреждения миокарда (TnT, МВ-КФК) и обеспечить сохранность ультраструктуры миокарда, включая строение

митохондрий; клинически авторы отметили существенное снижение частоты желудочковых аритмий [7].

Экзогенный ФК как компонент интенсивной терапии в кардиохирургии

На возможность и эффективность использования экзогенного ФК в комплексе интенсивной терапии больных, оперированных на открытом сердце, впервые указали Э. М. Николаенко и М. Л. Семеновский в 1989 году [71]. Обследовав 22 пациентов после различных операций с ИК, авторы констатировали, что введение больших доз препарата (начальный болюс, затем постоянная инфузия, общая дозировка 6–10 г и более) сопровождается повышением насосного коэффициента левого желудочка и улучшением скоростных характеристик изгнания крови из левого желудочка. Эффекты ФК на сократимость миокарда и производительность сердца в большей степени были выражены у больных с острой сердечной недостаточностью. Кроме того, возрастала чувствительность миокарда к симпатомиметическим кардиотоникам и иноконстрикторам (допамин, норадреналин), уменьшалась выраженность желудочковой экстрасистолии. В дальнейшем [72] было показано, что экзогенный ФК (6 г в виде болюса и дальнейшая инфузия 0,14–0,2 мг/кг/мин.) в рассматриваемой клинической ситуации усиливает инотропные эффекты добутина и снижает жесткость миокарда левого желудочка. В этих публикациях впервые прозвучал тезис, что для достижения стойкого эффекта у больных в критических состояниях дозировка ФК должна быть значительно увеличена. В этот же период времени рассматривались и другие аспекты периоперационного использования экзогенного ФК в кардиохирургии [73].

В 1992 году итальянские исследователи [74] продемонстрировали, что интраоперационное внутривенное введение ФК (по 2 г после индукции анестезии, перед пережатием аорты и сразу после восстановления коронарного кровотока) снижало послеоперационные пиковые значения МВ-КФК, улучшало характеристики

восстановления сердечной деятельности, снижало частоту аритмий и потребность в инотропной поддержке. Авторы подчеркнули, что внутривенно введенный ФК оказывает кардиопротекторный эффект, сходный с эффектом препарата, включенного в состав кардиоплегического раствора.

В дальнейшем было показано, что комбинированное назначение ФК (внутривенная инфузия и в составе кардиоплегии) в периоперационный период (трое суток до операции и двое суток после) реваскуляризаций миокарда с ИК обеспечивало отчетливый кардиопротекторный эффект [75]. Улучшились характеристики восстановления сердечной деятельности после снятия зажима с аорты, более чем в три раза снизилась частота желудочковых аритмий, возрос сердечный выброс и уменьшилась потребность в назначении инотропных лекарственных средств. Биопсии миокарда продемонстрировали лучшую, чем в контроле, сохранность сарколеммы кардиомиоцитов.

В настоящее время у кардиохирургических больных, в том числе со снижением сократительных резервов миокарда, продолжают применять фосфокреатин как компонент интенсивной терапии [76]. Дозировки препарата, назначаемые в периоперационный период, составляют 4–6 г/сутки. Суммируя результаты исследований [6, 70, 75, 77, 78], отметим, что эффективность ФК подтверждалась:

- повышением частоты спонтанного восстановления синусового ритма после восстановления коронарного кровотока;
- уменьшением пиковых послеоперационных значений кардиоспецифических ферментов (Tn T, Tn I, МВ-КФК);
- снижением частоты острых инфарктов миокарда при реваскуляризации миокарда у больных со снижением фракции изгнания ФИЛЖ;
- уменьшением потребности в инотропной поддержке;
- послеоперационным увеличением ФИЛЖ и снижением индекса сегментарной сократимости;

- снижением частоты фибрилляции предсердий и потребности в инотропной терапии;
- снижением частоты желудочковых аритмий;
- укорочением сроков лечения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Антиаритмогенные эффекты препарата были подтверждены в Кохрейновском обзоре [79]. Отдельные авторы отметили повышение эффективности ФК при его комбинированном назначении (внутривенно и в составе кардиоплегии) по сравнению с внутривенным [70, 78].

Интересным аспектом использования ФК в кардиохирургии явилось его курсовое назначение больным с явлениями хронической недостаточности кровообращения (ХНК), перенесшим реваскуляризацию миокарда с ИК [80]. Исследователи установили, что у больных с II–IV функциональным классом ХНК лечение препаратом позволяет более чем в 50% наблюдений уменьшить клинические проявления застоя кровообращения и повысить толерантность к физическим нагрузкам.

На этапе освоения клинической трансплантации сердца в 1990-х годах была продемонстрирована эффективность экзогенного ФК как компонента корректирующих мер у мультиорганных доноров со смертью мозга [81]. Было показано, что неэффективность метаболической коррекции, включавшей большие дозы препарата, может рассматриваться как критерий непригодности донорского сердца к трансплантации, а недостаточная эффективность повышает риск летальности и является предиктором потребности в посттрансплантационной инотропной поддержке [82]. В работе [71] указано на эффективность применения ФК и в посттрансплантационный период для комплексной терапии дисфункции пересаженного сердца.

Таким образом, можно констатировать, что различные аспекты применения экзогенного ФК в кардиохирургии изучены в достаточной степени полно. Практически все клиницисты отмечали те или иные проявления фосфокреатиновой кардиопротекции и хорошую переносимость препарата.

Экзогенный ФК как компонент интенсивной терапии некардиальной хирургии

Опыт применения экзогенного ФК у больных высокого риска, которым выполняют экстракардиальные оперативные вмешательства, относительно ограничен, хотя актуальность проблемы адъювантной кардиопротекции в этой клинической ситуации не вызывает сомнений [83, 84]. Так, в работе [85] авторы указывают на эффективность ФК при выполнении сосудистых вмешательств у больных высокого риска. Препарат назначали по схеме: 4 г периоперационно и 8 г в течение суток после операции. Было показано, что ФК обеспечивает увеличение сердечного выброса через 12 и 24 часа после операции, снижение более чем в четыре раза частоты желудочковых аритмий и более высокую ФИ ЛЖ в послеоперационный период.

Недавно опубликованы результаты исследования, показавшего, что периоперационное использование экзогенного ФК у онкологических больных старшей возрастной группы с высоким риском кардиальных осложнений обеспечивает комплекс благоприятных эффектов [5]. Препарат назначали в течение пяти суток до операции: трое суток по 2 г, а в день операции в дозе 4 г. В результате частота развития острого коронарного синдрома в периоперационный период снизилась с 7,8 до 0,0%, а частота несостоятельности анастомоза — с 7,5 до 0,0%. Кроме того, уменьшилась общая частота послеоперационных осложнений и на 4–5-е сутки сократилась длительность госпитализации. Авторы доказали, что использование ФК позволило предотвратить какое-либо осложнение у каждого четвертого больного.

Из этого следует, что периоперационное использование ФК у больных высокого риска заслуживает дальнейших исследований и, вероятно, более широкого внедрения в практику.

Экзогенный ФК при остром инфаркте миокарда (ОИМ)

Проанализированные выше особенности действия экзогенного ФК на миокард при ишемии-реперфузии логично обосновывают

его применение при ОИМ. В этой клинической ситуации кардиологи начали применять препарат вскоре после кардиохирургов. В ранних работах, в том числе рандомизированных многоцентровых, были описаны полученные результаты: уменьшение электрокардиографических признаков ОИМ, уменьшение выброса в кровь МВ-КФК и значительное снижение частоты желудочковых аритмий [86–89]. В работе [90] было показано, что использование экзогенного ФК при тромболитической терапии ОИМ не только уменьшает частоту тахикардии, но и предупреждает прогрессирование ХНК, обеспечивает уменьшение ремоделирования сердца и дилатации полости ЛЖ.

Продемонстрировал свою эффективность экзогенный ФК и при выполнении чрескожных коронарных ангиопластик (ЧКА). Так, Д. Г. Иосселиани и соавт. [91] показали, что интракоронарное введение ФК во время коронарной ангиопластики при остром инфаркте миокарда существенно уменьшает объем некротизированного миокарда. Об этом свидетельствовали достоверно меньший подъем уровня Тп I и более высокая ФИ ЛЖ после ЧКА по сравнению с пациентами, не получавшими метаболической поддержки в острой фазе инфаркта миокарда. Авторы получили патент «Способ лечения острого инфаркта миокарда» [92], предусматривающий введение стандартного раствора ФК в инфаркт-ответственную артерию после восстановления кровотока по ней. Введение препарата осуществляли со скоростью 0,1–4,0 мл/с до общей дозы 0,5–4,0 г. Клиницисты указали, что назначение ФК позволило уменьшить клинические проявления реперфузии миокарда и существенно улучшить результаты интервенционного лечения ОИМ.

В последних исследованиях доказано, что не только интракоронарное, но и внутривенное введение ФК существенно уменьшает степень повреждения миокарда у больных, которым выполняют ЧКА по поводу ОИМ [8]. Препарат назначали после ЧКА в дозе 2 г внутривенно дважды в течение трех суток. При оценке динамики Тп I и МВ-КФК

отметили полуторо-двухкратное урежение частоты выраженной гиперферментемии.

Учитывая современные представления о роли значимого повышения маркеров повреждения миокарда, прежде всего кардиоспецифических тропонинов как предикторов осложнений ЧКА и 30-суточной летальности [93–95], включение экзогенного ФК в комплексное интенсивное лечение ОИМ представляется заслуживающим внимания, тем более что результаты исследований, посвященных использованию препарата при ОИМ, вошли в упоминавшийся мета-анализ [1].

Экзогенный ФК в других клинических ситуациях

Накоплен значительный положительный опыт применения экзогенного ФК при лечении больных с ХНК. Анализ работ, посвященных этому аспекту клинического использования препарата, подробно представлен в обзорах последних лет [14–16, 76]. Детально проанализирована динамика клинических проявлений ХНК, эхокардиографических показателей и толерантности к физической нагрузке. Учитывая данные о значимости нарушений метаболизма ФК при ХНК [38–40], использование препарата представляется вполне патогенетически обоснованным.

В последнем из опубликованных обзоров, посвященном клиническому использованию экзогенного ФК, A. V. Gaddi и соавт. [16] указывают, что препарат имеет определенные перспективы при патологии скелетной мускулатуры, лечении гипоксии и повреждении почек при пурпуре Геноха-Шенлейна, вирусном миокардите, повреждении миокарда после неонатальной асфиксии, кардиocereбральном синдроме при ОИМ и постгипоксической энцефалопатии.

Заключение

В последние годы отмечается новый виток интереса к экзогенному ФК. Этот давно известный препарат стал объектом обширных рандомизированных исследований, мета-анализов и, наконец, фармакоэкономического анализа. Глубокие современные экспериментальные исследования

существенно расширили и углубили представления о комплексных регулирующих эффектах экзогенного ФК на клеточную биоэнергетику. Установлено, что препарат не столько является субстратом креатинкиназной реакции, обеспечивающей клетку АТФ, сколько регулирует начальные звенья обмена адениннуклеотидов и митохондрий-ассоциированные сигнальные пути. Не вызывают сомнений стабилизация мембран кардиомиоцитов под влиянием различных эффектов ФК и его выраженный антиаритмический эффект при ишемии-реперфузии миокарда.

Особенности фармакологии препарата диктуют особенности его применения в клинике. Экзогенный ФК наиболее эффективен у тяжелых больных с теми или иными вариантами повреждения сердечной мышцы, переносимой ишемии-реперфузии или перенапряжения в результате заболеваний сердца. Вполне закономерно, что в таких сложных клинических ситуациях препарат используется в комплексе с другими лекарственными средствами, иногда оказывающими более заметные клинические эффекты. Тем не менее целенаправленные исследования позволили выделить отчетливые кардиопротекторные свойства экзогенного ФК и доказать, что препарат снижает риск различных осложнений, обусловленных нарушениями клеточной биоэнергетики, в том числе и ятрогенными, влияя, таким образом, на общую результативность лечения.

Можно уверенно заключить, что сформировались все условия для ренессанса широкого применения экзогенного ФК в анестезиологии-реаниматологии, интensiva кардиологии, а возможно, и в других клинических ситуациях.

Список литературы

1. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 2016, vol. 23, № 4, p. 637–646. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
2. Mingxing F., Landoni G., Zangrillo A. et al. Phosphocreatine in Cardiac Surgery Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2017, Jul 24. pii: S1053-0770(17)30671-7. doi: 10.1053/j.jvca.2017.07.024.
3. Куликов А. Ю., Скрипник А. Р., Бокерия О. А. и др. Фармакоэкономический анализ ле-

карственного средства неон (фосфокреатин) в периоперационном ведении пациентов при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением, с ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью // *Фармакоэкономика: теория и практика*, 2017, т. 5, № 2. с. 72–76.

4. Ковалев С. А., Белов В. Н., О. А. Осипова. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2015, т. 8, № 4, с. 314–317.
5. Дербугов В. Н., Потапов А. А., Потиевская В. И., Хмелевский Я. М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология*, 2017, т. 13, № 4, с. 38–45. DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-38-45.
6. Еременко А. А., Галанихина Е. А. Эффективность различных медикаментозных методов профилактики фибрилляции предсердий у больных после операций аортокоронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2014, т. 7, № 3, с. 53–57.
7. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H. et al. *Coron. Artery Dis.*, 2013, vol. 24, № 1, p. 48–53. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835aabb95.
8. Ke-Wu D., Xu-Bo S., Ying-Xin Z. et al. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*, 2015, vol. 66, № 2, p. 163–168. doi: 10.1177/0003319713515996.
9. Parve S., Aliakberova G. I., Gylmanov A. A., Abduganieva D. I. Role of Exogenous Phosphocreatine in Chemotherapy-induced Cardiomyopathy. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2017, vol. 18, № 2, p. 82–87. PMID: 29038417.
10. Sun Z., Lan X., Ahsan A. et al. Phosphocreatine protects against LPS-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation. *Apoptosis*, 2016, 21 (3), p. 283–297. doi: 10.1007/s10495-015-1210-5.
11. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res.*, 2015, vol. 7, № 4, p. 242–247. doi: 10.14740/jocmr2087w. Epub 2015 Feb 9.
12. Yan P., Chen S. Q., Li Z. P. et al. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomyocyte apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats. *World J. Emerg. Med.*, 2011, vol. 2, № 4, p. 291–295. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.04.009.
13. Xu L., Wang C. Y., Lv L. et al. Pharmacokinetics of phosphocreatine and its active metabolite creatine in the mouse plasma and myocardium. *Pharmacol Rep.*, 2014, vol. 66, № 5, p. 908–914. doi: 10.1016/j.pharep.2014.05.013.
14. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.*, 2012, 29(2): 99–123. doi: 10.1007/s12325-011-0091-4.
15. Ломиворотов В. В., Абубакиров М. Н., Фоминовский Е. В., Шмырев В. А. Кардиопротективные эффекты фосфокреатина. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2016, т. 13, № 5, с. 74–79.
16. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart Lung Circ.*, 2017, vol. 26, № 10, p. 1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020. PMID: 28392102.

17. Сакс В. А. Фосфокреатиновый путь внутриклеточного транспорта энергии: современное состояние исследований. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 9–16.
18. Cain D. F., Infante A. A., Davies R. E. Chemistry of muscle contraction. Adenosine triphosphate and phosphorylcreatine as energy supplies for single contractions of working muscle. *Nature*, 1962, 196: 214–217. PMID: 14017735.
19. Pool P. E., Spann J. F. Jr., Buccino R. A. et al. Sonnenblick E. H., Braunwald E. Myocardial high energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ. Res.*, 1967, vol. 21, № 3, p. 365–373. PMID: 6061642.
20. Bessman S. P. Hexokinase acceptor theory of insulin action. New evidence. *Isr. J. Med. Sci.*, 1972, vol. 8, № 3, p. 344–352. PMID: 4402773.
21. Bessman S. P., Carpenter C. L. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu. Rev. Biochem.*, 1985, vol. 54, p. 831–862. PMID: 3896131.
22. Gudbjarnason S., Mathes P., Ravens K. G. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1970, vol. 1, № 3, p. 325–339. PMID: 5519941.
23. Saks V. A., Chernousova G. B., Voronkov I. I., Smirnov V. N., Chazov E. I. Study of energy transport mechanism in myocardial cells. *Circ. Res.*, 1974, vol. 35 (Suppl 3), p. 138–149. PMID: 4415965.
24. Saks V. A., Chernousova G. B., Gukovsky D. E. et al. Studies of energy transport in heart cells. Mitochondrial isoenzyme of creatine phosphokinase: kinetic properties and regulatory action of Mg^{2+} ions. *Eur. J. Biochem.*, 1975, vol. 57, № 1, p. 273–290. PMID: 126157.
25. Saks V. A., Chernousova G. B., Vetter R. et al. Kinetic properties and the functional role of particulate MM-isoenzyme of creatine phosphokinase bound to heart muscle myofibrils. *FEBS Lett.*, 1976, vol. 62, № 3, p. 293–296. PMID: 1278371.
26. Saks V. A., Rosenshtraukh L. V., Undrovinas A. I. et al. Studies of energy transport in heart cells. Intracellular creatine content as a regulatory factor of frog heart energetics and force of contraction. *Biochem. Med.*, 1976, vol. 16, № 1, p. 21–36. PMID: 1087559.
27. Сакс В. А., Розенштраух Л. В. Современные проблемы энергетики клеток сердечной мышцы. *Тер. арх.*, 1977, т. 49, № 1, с. 120–132.
28. Сакс В. А., Смирнов В. Н. Молекулярные механизмы изменений энергетического метаболизма при патологии. *Кардиология*, 1980, т. 20, № 5, с. 10–12.
29. Сакс В. А., Джавадов С. А., Позин Е. П. и др. Биохимические основы защитного действия фосфокреатина на ишемический миокард. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 119–140.
30. Guzun R., Timohhina N., Tepp K. et al. Systems bioenergetics of creatine kinase networks: physiological roles of creatine and phosphocreatine in regulation of cardiac cell function. *Amino Acids*, 2011, vol. 40, № 5, p. 1333–1348. doi: 10.1007/s00726-011-0854-x.
31. Лакомкин В. Л., Новикова Н. А., Штейнштейн А. Я. и др. Нарушение сократительной функции сердца крыс при хроническом дефиците фосфокреатина. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 79–88.
32. Hearse D. Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate. *Am. J. Card.*, 1979, vol. 44, № 6, p. 1115–1121. PMID: 495506.
33. Whitman G., Kievla R., Seeholzer S. Recovery of left ventricular function after graded cardiac ischemia as predicted by myocardial P-31 nuclear magnetic resonance. *Surg.*, 1985, vol. 97, № 4, p. 428–435. PMID: 3983818.
34. Sharov V. G., Saks V. A., Kupriyanov V. V. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. I. Morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, vol. 94, № 5, p. 749–61. PMID: 3669703.
35. Ye Y., Gong G., Ochial K. et al. High-energy phosphate metabolism and creatine kinase in failing hearts: a new porcine model. *Circ.*, 2001, vol. 103, № 11, p. 1570–1576. PMID: 1257087.
36. Hardy C. J., Weiss R. G., Bottomley P. A., Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am. Heart. J.*, 1991, vol. 122 (3 Pt 1), p. 795–801. PMID: 1877457.
37. Neubauer S., Horn M., Pabst T. et al. Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy. *J. Investig. Med.*, 1997, vol. 45, № 8, p. 453–462. PMID: 9394098.
38. Neubauer S., Krahe T., Schindler R. et al. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation*, 1992, vol. 86, № 6, p. 1810–1818. PMID: 1451253.
39. Neubauer S., Horn M., Cramer M. et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997, vol. 96, № 7, p. 2190–2196. PMID: 9337189.
40. Chida K., Otani H., Kohzaki M. et al. The relationship between plasma BNP level and the myocardial phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio determined by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*, 2006, vol. 106, № 3, p. 132–136. PMID: 16636542 DOI: 10.1159/000092767.
41. Parratt J. R., Marshall R. J. The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia: protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1974, vol. 26, № 6, p. 427–433. PMID: 4154987.
42. Marshall R. J., Parratt J. R. Reduction in ventricular arrhythmias following acute coronary artery ligation in the dog after the administration of creatine phosphate. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 1974, vol. 281, № 4, p. 437–441.
43. Fagbemi O., Kane K. A., Parratt J. R. Creatine phosphate suppresses ventricular arrhythmias resulting from coronary artery ligation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1982, 4(1): 53–58. PMID: 6176800.
44. Robinson L. A., Braimbridge M. V., Hearse D. J. Creatine phosphate: an additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, vol. 87, № 2, p. 190–200. PMID: 6694410.
45. Rosenshtraukh L. V., Saks V. A., Anyukovsky E. P. et al. The antiarrhythmic action of creatine phosphate in acute myocardial ischemia. *Biochem. Med.*, 1985, vol. 34, № 1, p. 120–128. PMID: 4052059.
46. Hearse D. J., Tanaka K., Crome R., Manning A. S. Creatine phosphate and protection against reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart. *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, vol. 131, № 1, p. 21–30. PMID: 3816946.
47. Sharov V. G., Afonskaya N. I., Ruda M. Y. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neofon): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem. Med. Metab. Biol.*, 1986, vol. 35, № 1, p. 101–114. PMID: 3778674.
48. Крыжановский С. А., Каверина Н. В., Витинова М. Б. и др. Эффективность экзогенного фосфокреатина при экспериментальном инфаркте миокарда. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 153–178.
49. Prabhakar G., Vona-Davis L., Murray D. et al. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization. *J. Am. Coll. Surg.*, 2003, vol. 197, № 5, p. 786–791. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.05.001 PMID: 14585415.
50. Woo Y. J., Grand T. J., Zentko S. et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. *J. Cardiovasc. Surg. (Turin)*, 2005, 46(3): 297–305. PMID: 15956929.
51. Chen H., Gong C., Ma C. et al. Cardioprotective effects of phosphocreatine on myocardial cell ultrastructure and calcium-sensing receptor expression in the acute period following high level spinal cord injury. *Mol. Med. Rep.*, 2014, vol. 10, № 1, p. 560–566. doi: 10.3892/mmr.2014.2219.
52. Down W. H., Chasseaud L. F., Ballard S. A. The effect of intravenously administered phosphocreatine on ATP and phosphocreatine concentrations in the cardiac muscle of the rat. *Arzneimittelforschung*, 1983, vol. 33, № 4, p. 552–554. PMID: 6683532.
53. Fini A., Breccia A., Girotti S., Gattavaccia E. Intracellular distribution of ^{14}C -creatine ^{32}P -phosphate in the rabbit myocardium. *Cardiologia*, 1986, vol. 31, № 7, p. 505–507. PMID: 3568042.
54. Ронка Г., Ронка-Тестони С. Влияние фосфокреатина на метаболизм нуклеотидов в сердце крысы. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 324–332.
55. Шаров В. Г., Джавадов С. А., Бескровнова Н. Н. и др. Ультраструктурные аспекты защитного действия экзогенного фосфокреатина на миокард при ишемии. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 141–152.
56. Робинсон Л. А. Фосфокреатин — дополнительный компонент при кардиоплегии, обладающий защитными свойствами. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 105–119.
57. Шалаев С. А., Панченко Е. П., Гиоргадзе М. Л., Грацианский Н. А. Фосфокреатин. Влияние на агрегацию тромбоцитов у больных стенокардией. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю. Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 255–261.

58. Теэсалу Р.В., Вийгимаа М.В., Рахумаа И.Э., Йыуду Т.Э. Влияние фосфокреатина на агрегацию тромбоцитов и показатели центральной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю.Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 261–265.
59. Пиценца Дж., Струмиа Э., Лоренци Э., Борголио Р. Влияние креатинфосфата на эритроциты. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю.Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 316–324.
60. Azova M.M., Blagonravov M.L., Frolov V.A. Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridinesuccinate on the expression of Bax and Bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2015, vol. 158, № 3, p. 313–314. doi: 10.1007/s10517-015-2749-4.
61. Zucchi R., Poddighe R., Limbruno U. et al. Protection of isolated rat heart from oxidative stress by exogenous creatine phosphate. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1989, vol. 21, № 1, p. 67–73. PMID: 2716067.
62. Kaul S. The «no reflow» phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J. Cardiol.*, 2014, vol. 64, № 2, p. 77–85. doi: 10.1016/j.jcc.2014.03.008.
63. Чазов Е.И., Семеновский М.Л., Смирнов В.Н. и др. Морфологические и биохимические критерии эффективности клинического применения фосфокреатина (неотона) при интраоперационной защите миокарда. *Физиол. журн.*, 1986, т. 32, № 1, с. 3–13.
64. Semenovskiy M.L., Shumakov V.I., Sharov V.G. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, vol. 94, № 5, p. 762–769. PMID: 3312824.
65. D'Alessandro L.C., Cini R., Stazi G. et al. Creatine phosphate: an additive to cardioplegic solutions. *Clinical study. Cardiologia*, 1987, vol. 32, № 3, p. 307–313. PMID: 3607801.
66. Pastoris O., Dossena M., Vercesi L. et al. Biochemical changes induced in the myocardial cell during cardioplegic arrest supplemented with creatine phosphate. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1991, vol. 5, № 5, p. 475–480. PMID: 1932652.
67. Chambers D.J., Haire K., Morley N. et al. St. Thomas' Hospital cardioplegia: enhanced protection with exogenous creatine phosphate. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996, vol. 61, № 1, p. 67–75. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00819-5 PMID: 8561641.
68. Жидков И.А., Иванов В.А., Кожевников В.А. и др. Интраоперационная защита миокарда внеклеточными кардиоплегическими растворами у пациентов с патологией клапанов сердца. *Анест. реаниматология*, 2007, № 2, с. 38–42.
69. Mastroroberto P., Di Tomasso L., Chello M. et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. *Current Therapeutic Res.*, 1992, vol. 51, № 1, p. 37–45.
70. Firoj K.M., Yu H.B., En Fa X. Myocardial Protective Effect of Exogenous Creatine Phosphate in Children Undergoing Open Heart Surgery. *J. Clin. Exp. Cardiol.*, 2016, vol. 7, № 6, p. 450. doi:10.4172/2155-9880.1000450.
71. Николаенко Э.М., Семеновский М.Л. Фосфокреатин в комплексе интенсивной терапии больных, оперированных на открытом сердце: предпосылки, первый опыт и перспективы. В кн.: Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. / Под ред. В. А. Сакса, Ю.Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014, с. 344–355.
72. Николаенко Э.М. Сочетанное применение добутамина и фосфокреатина при терапии критических нарушений кровообращения. В сб.: Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии. Материалы международного симпозиума, посвященного 85-летию академика РАН В.А. Неговского. 16–18.03.1994. РАН, М., 1994, с. 154–157.
73. Семеновский М.Л., Честухин В.В., Козлов И.А. и др. Различные аспекты применения фосфокреатина в кардиохирургии. В сб.: Тезисы докладов международного симпозиума «Неотон» — современное состояние исследования. Ленинград, 26–27.11.1990. ВМА им. С.М. Кирова, Л., 1990, с. 23–24.
74. Pagani L., Musiani A. L'uso della fosfocreatina per via sistemica in cardiocirurgia. *Minerva Anestesiologica*, 1992, vol. 58, № 4, p. 199–205.
75. Cisowski M., Bochenek A., Kuciewicz E. et al. The use of exogenous creatine phosphate for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A clinical assessment. *J. Cardiovascular Surg.*, 1996, vol. 37, № 6, suppl. 1, p. 75–80. PMID: 10064355.
76. Яворовский А.Г. Возможности адыювантной метаболической кардиопroteкции экзогенным фосфокреатином. В кн.: «Адыювантная кардиопroteкция у кардиохирургических больных» / под ред. И.А. Козлова, А.Г. Яворовского. — М., ООО «РИА «ФармЭтика», 2017, с. 142–161.
77. Хапий Х.Х., Филипповская Ж.С., Хапий И.Х., Лопатин А.Ф. Оценка эффективности применения неотона в послеоперационном периоде. *Вестник интенсивной терапии*, 2011, № 4, с. 34–37.
78. Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В. и др. Результаты применения экзогенного креатинфосфата при операциях аортокоронарного шунтирования с экстракорпоральным кровообращением у пациентов со сниженными резервами миокарда. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*, 2012, т. 7, № 4, с. 25–28.
79. Horjus D.L., Oudman I., van Montfrans G.A., Brewster L.M. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, 11: CD005184. doi: 10.1002/14651858.CD005184.pub2.
80. Ковалев С.А., Белов В.Н., Осипова О.А. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2015, 8 (4): 314–317.
81. Козлов И.А., Алферов А.В., Пиляева И.Е., Матвеев Ю.Г. Анестезиологическое и реанимационное пособие при трансплантации жизненно важных органов. В кн.: Трансплантология. Руководство. / Под ред. В.И. Шумакова. М., Тула: Медицина, Репроник Лтд., 1995, с. 121–159.
82. Козлов И.А., Сазонцева И.Е. Расстройства гомеостаза при смерти мозга и их влияние на адаптацию трансплантируемого сердца. В кн. Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов. / Под ред. В.И. Шумакова. Тула: Репроник Лтд., 1998, с. 34–60.
83. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.*, 2014, vol. 35, № 35, p. 2383–2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. Epub 2014 Aug 1.
84. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов, М., 2011. http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii_prognostirovanie_i_profilaktika_hirurgicheskikh_oslozhenie.pdf.
85. Mastroroberto P., Chello M., Zofrea S. et al. Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery. *Vascular Surgery*, 1995, vol. 29, № 4, p. 255–260. <http://intl-ves.sagepub.com>.
86. Coraggio F., Spina M., Scarpato P. et al. Analysis of phosphocreatine on the evolution of ischaemic lesions in acute myocardial infarction. *Farm. Terap.*, 1987, vol. 4, p. 91–93.
87. Ruda M. Ya., Samarenko M.B., Afonskaya N.I., Saks V.A. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.*, 1988, vol. 116, № 2, pt 1, p. 393–397. PMID: 2456682.
88. Raisaro A., Bargiggia G.S., Bertucci C. et al. Clinical evaluation of phosphocreatine effect during acute myocardial infarction: a multicenter study. In: Tronconi L., Saks V.A. (eds.). *International meeting «Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery»* IRCCS, Policlinico S. Matteo, Università degli studi, Pavia, 1989, p. 139–148.
89. Stejfa M., Zeman K., Groch L. et al. The effect of creatine phosphate (Neoton) in acute myocardial infarct (a prospective multicenter pilot study). *Vnitřní lékařství*, 1993, vol. 39, № 2, p. 136–142. PMID: 8506660 <http://www.biomedsearch.com/nih/effect-creatine-phosphate-Neoton-in/8506660.html>.
90. Перепеч Н.Б., Недошивин О.А., Нестерова И.В. Неотон и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. *Тер. архив*, 2001, т. 73, № 9, с. 50–55. PMID: 11642083.
91. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Ограничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотвержденной коронарной артерии в остром периоде инфаркта. *Интервенционная кардиология*, 2004, № 6, с. 11–16.
92. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г. Способ лечения острого инфаркта миокарда. Патент на изобретение № 2267323 от 09.09.2004. <http://bd.patent.su/2267000-2267999/pat/servl/servletb242.html>.
93. Nageh T., Sherwood R.A., Harris B.M. et al. Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.*, 2003, vol. 92, № 2–3, p. 285–293. PMID: 14659867.
94. Lavi S., Gruber L. Significance of elevated cardiac troponin after percutaneous coronary interventions. *Minerva Cardioangiol.*, 2003, vol. 51, № 5, p. 513–523. PMID: 14551520.
95. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J. et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ. Cardiovasc. Inter.*, 2008, vol. 1, № 1, p. 10–19. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.765610.

