

# INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY

## **Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis**

Giovanni Landoni, Alberto Zangrillo, Vladimir V. Lomivorotov,  
Valery Likhvantsev, Jun Ma, Francesco De Simone  
and Evgeny Fominskiy

Official Journal of  
the European Association for Cardio-Thoracic Surgery,  
the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery and  
the European Board of Cardiovascular Perfusion



# Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS

129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 8, стр. 2

Тел. +7 (499) 391 17 62

admin.ru@contenednet.com

Оригинальная статья:

*Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Landoni G et al.*

*Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Jun 17 doi: 10.1093/icvts/ivw171*

Данный перевод репринта публикуется ООО «Контент Эд Нэт» и представлен выбранной и переведенной ООО «Контент Эд Нэт» статьей, оригинал которой опубликован на английском языке в журнале Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery (далее – «Журнал») by Oxford University Press от имени the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (далее – «Общество»).

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery © the European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2016

Все права защищены; никакие части этой публикации не могут быть воспроизведены, сохранены в системах хранения информации, переданы в любой форме и любыми способами, в том числе электронными, механическими, фотокопированием, в виде записей или иными, без предварительного письменного разрешения ООО «Контент Эд Нэт» в отношении перевода и Oxford University Press и/или Oxford Publishing Limited («OPL») в отношении основных прав, или как это прямо разрешено законом.

ООО «Контент Эд Нэт» несет полную ответственность за этот перевод. Oxford University Press, OPL и Общество не несет ответственности за любые ошибки, упущения или неточности в рамках перевода.

Упоминание торговых названий, коммерческих продуктов или организаций, а также включение рекламы в данном репринте не означают гарантию или одобрение любого рода со стороны Oxford University Press, OPL или Общества.

Редакторы и издатели предприняли все возможные меры для удостоверения подлинности наименований лекарственных средств и доз препаратов, результатов экспериментальных и клинических исследований, опубликованных в данном журнале. Окончательную ответственность за использование и выбор доз препаратов, упомянутых в статье, а также за оценку опубликованных материалов несут применяющие их врачи. Oxford University Press, OPL и Общество не несут ответственности за любые последствия, вытекающие из вышеизложенного. При обнаружении ошибок просьба сообщить о них в ООО «Контент Эд Нэт».

Мнения, выраженные в настоящем опубликованном репринте в Журнале, являются мнением авторов статьи и не обязательно отражают позицию Oxford University Press, OPL или Общества.

Использование зарегистрированных имен, товарных знаков и т. д. в этом репринте не подразумевает, даже в отсутствие конкретного заявления, освобождения от исполнения соответствующих законов и правил, и, следовательно, бесплатно для общего пользования.

Для получения разрешения обращайтесь по адресу: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

© Перевод на русский язык ООО «Контент Эд Нэт», 2016.

Для цитирования: Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F *et al.* Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2016; doi:10.1093/icvts/ivw171.

## Кардиопротекция фосфокреатином: мета-анализ<sup>†</sup>

Giovanni Landoni<sup>a, b, \*</sup>, Alberto Zangrillo<sup>a, b</sup>, Vladimir V. Lomivorotov<sup>c</sup>, Valery Likhvantsev<sup>d</sup>, Jun Ma<sup>e</sup>, Francesco De Simone<sup>a</sup> и Evgeny Fominskiy<sup>a, c</sup>

- <sup>a</sup> Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, IRCCS (Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico), Научный институт Сан Рафаэль, Милан, Италия
- <sup>b</sup> Вита-Салюте, Миланский университет Сан Рафаэль, Италия
- <sup>c</sup> Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия
- <sup>d</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт, Москва, Россия
- <sup>e</sup> Центр анестезиологии, Пекинский госпиталь Анжен, Столичный медицинский университет, Пекин, Китай

\* Автор для переписки. Department of Anaesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 60, 20132 Milano, Italy. Тел: +39-02-26436154; факс: +39-02-26437178; эл. почта: landoni.giovanni@hsr.it (Дж. Ландони).

Получена 16 декабря 2015 года; получена после проверки 13 марта 2016 года; принята 9 апреля 2016 года.

### Резюме

Фосфокреатин (ФК) играет важную роль в энергетическом метаболизме сердечной мышцы, а снижение его внутриклеточной концентрации приводит к изменению энергетики и работы миокарда. Мы провели мета-анализ всех рандомизированных и сравнительных исследований, в которых применение ФК сопоставлялось с плацебо или со стандартной терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью, а также у пациентов, которые перенесли кардиохирургические операции. Мы проводили систематический поиск соответствующей исследованию информации в базах данных PubMed/Medline, Embase, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и Google Scholar до 1 ноября 2015 года. Первичной конечной точкой была общая летальность. Вторичные конечные точки включали применение инотропных препаратов, фракция выброса (ФВ), пиковое значение сердечной фракции креатинкиназы (КК-МВ), частота тяжелых аритмий, а также спонтанное восстановление сердечной деятельности в подгруппе пациентов, перенесших кардиохирургические операции с экстракорпоральным кровообращением. Используя модели с фиксированным и случайным эффектом, мы объединили отношение шансов (OR, odds ratio) и среднее отклонение (MD, mean difference). Нами было идентифицировано 41 контролируемое исследование, 32 из которых были рандомизированными. Уровень общей летальности у пациентов, получавших ФК, был ниже, чем в контрольной группе [61/1731 (3,5%) и 177/1667 (10,6%), соответственно; OR: 0,71, 95% ДИ (доверительный интервал): 0,51–0,99;  $P = 0,04$ ;  $I^2 = 0\%$ ; по материалам 22 исследований с участием 3400 пациентов]. Применение фосфокреатина по сравнению с контрольной группой, было ассоциировано с более высокой ФВ левого желудочка (MD: 3,82, 95% ДИ: 1,18–6,46;  $P = 0,005$ ;  $I^2 = 98\%$ ), низким пиковым значением КК-МВ (MD: –6,08, 95% ДИ: –8,01, –4,15;  $P < 0,001$ ;  $I^2 = 97\%$ ), более низкой частотой тяжелых аритмий (OR: 0,42; 95% ДИ: 0,27–0,66;  $P < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ), меньшим количеством случаев инотропной поддержки (OR: 0,39, 95% ДИ: 0,25–0,61;  $P < 0,001$ ;  $I^2 = 56\%$ ) и более высоким уровнем спонтанного восстановления сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения (OR: 3,49, 95% ДИ: 2,28–5,35;  $P < 0,001$ ;  $I^2 = 49\%$ ). В смешанной популяции пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью или перенесших кардиохирургические операции, ФК может снижать краткосрочную общую летальность. Кроме того, применение ФК связано с улучшением кардиологических показателей. Учитывая фармакологическую вероятность этого эффекта, соответствие благотворного влияния ФК на некоторые второстепенные, но важные клинические показатели, а также на выживаемость пациентов, необходимо проведение большого многоцентрового рандомизированного исследования, которое могло бы подтвердить эти выводы.

**Ключевые слова:** Фосфокреатин – Кардиохирургия – Инфаркт миокарда – Сердечная недостаточность – Летальность.

### ВВЕДЕНИЕ

Фосфокреатин (ФК) является ключевым компонентом внутриклеточной системы буферизации и транспорта энергии от мест ее производства к местам использования; это обеспечивает энергоснабжение, отвечающее высоким и динамичным потребностям сердца [1, 2]. В частности,

ФК делает доступной энергию фосфорильных связей аденозинтрифосфата (АТФ) для миофибриллярной креатинкиназы, которая обеспечивает сокращение миокарда [1, 2]. Серия экспериментальных данных позволила обнаружить, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острой ишемии имеет место, как постепенная утрата компонентов энергетической транспортной системы, так и снижение ее активности [3–5].

Поэтому применение ФК может быть потенциально важным у пациентов с острым и хроническим ишемическим

<sup>†</sup> Исследование проведено в отделении анестезиологии и интенсивной терапии, IRCCS, Научный институт Сан Рафаэль, Милан, Италия.

повреждением миокарда [6, 7]. Несколько исследований показали защитные эффекты ФК в различных клинических ситуациях, в том числе в кардиохирургии, при инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипотрофии скелетных мышц и ишемии головного мозга [6]. Анализ исследований применения ФК у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (ИБС), позволяет предположить позитивное влияние на динамику аритмий и одышки [7]. Тем не менее, остается неопределенность относительно влияния ФК на клинически важные исходы указанных выше состояний. Кроме того, системная оценка доказательств эффективности ФК ограничивается клиническими ситуациями сердечной недостаточности и ИБС, и меньшим количеством – для кардиохирургии.

Поскольку всеми предыдущими исследованиями изучались вторичные конечные точки, и в них не было получено достаточных доказательств влияния ФК на выживаемость, мы провели мета-анализ всех рандомизированных и сравнительных исследований, которые сопоставляли ФК с плацебо или со стандартной терапией у больных с ИБС, ХСН или у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, с целью изучения влияния препарата на выживаемость. Мы предположили, что применение ФК может снизить общую летальность у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца по сравнению с плацебо или стандартным лечением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Стратегия поиска

Мы подготовили систематический обзор на основании официального отчета PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и мета-анализов) [8]. Электронный поиск проводили в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и Google Scholar до 1 ноября 2015 года. Для построения стратегии поиска мы использовали комбинацию релевантных ключевых слов, включая ФК, фосфорилкреатин, креатинфосфат, неон, рандомизированное и контролируемое исследование (Дополнительный Цифровой Контент). Два автора провели первый скрининг потенциально релевантных данных по заголовкам и резюме, а окончательный выбор включенных исследований проводили независимо друг от друга на основании полнотекстовой оценки. Кроме того, отслеживали цитирование по включенным исследованиям и релевантным обзорам, а также искали текущие и неопубликованные исследования в реестрах релевантных клинических исследований. Помимо этого, для идентификации планируемых исследований, мы связались с разработчиком и производителем оригинального ФК («Альфа Вассерманн С.п.А.», Италия). Для разрешения любых разногласий между двумя рецензентами использовали консенсус.

Исследования включали в том случае, если они удовлетворяли всем следующим критериям: оценивали ФК в сравнении с плацебо или стандартной терапией у взрослых и педиатрических пациентов с ИБС, ХСН или перенесших кардиохирургические операции; сообщали о летальности (первичная конечная точка) или о применении инотропных

препаратов, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), уровне сердечной фракции креатинкиназы (КК-МВ) и тропонина I (TnI), частоте тяжелых аритмий (фибрилляции желудочков и тахикардии), дефибрилляций, а также о спонтанном восстановлении сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения у пациентов, перенесших кардиохирургические операции (вторичные конечные точки); были рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), исследованиями с контролем (исследования, в которых пациентов распределяли по различным вмешательствам с использованием методов, которые исключали случайность), или исследованиями сходных случаев (исследования, в которых контроль подбирали в зависимости от характеристик случаев). Наш поиск не ограничивался исследованиями на английском языке.

### Извлечение данных и контроль качества

Два автора извлекали из включенных исследований всю необходимую информацию и вводили ее в специально разработанный электронный паспорт исследования, с указанием разногласий, разрешенных на основе консенсуса с третьим автором. Если в исследовании было более одной группы пациентов, получающих ФК (например, различные дозы), мы их объединяли и рассматривали в качестве одной группы лечения. В случае отсутствия данных мы связывались с авторами оригинальных исследований. Если авторы не могли предоставить требуемую информацию или не отвечали на наши запросы, то для анализа первичных и вторичных конечных точек мы использовали только полученные из рукописей отчетные данные, дополнительные материалы к ним и, при необходимости, предыдущий обзор по данной теме [7].

Для оценки риска системной ошибки мы использовали инструменты Кокрановского Сотрудничества [9].

### Анализ данных

Весь анализ выполняли в соответствии с принципом по назначенному лечению. Для объединения дихотомических данных и вычисления суммарного отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) использовали метод Мантеля-Хенселя. Для объединения непрерывных данных и вычисления среднего отклонения (MD) с 95% ДИ применяли метод обратной дисперсии. Когда непрерывные переменные были представлены медианой и межквартильным диапазоном, чтобы избежать потери данных для их преобразования использовали следующую формулу: среднее = медиана, стандартное отклонение = (третий квартиль – первый квартиль)/1,35 [9]. Мы тестировали гетерогенность с помощью Q-статистики, а ее количество определяли с использованием статистического метода  $I^2$  [9]. Модель случайных эффектов использовали во всех случаях, кроме тех, где тест  $I^2$  был равен 0% – в этом случае использовали модель фиксированного эффекта (близкая к нулю гетерогенность сводилась к 0% статистическим программным обеспечением). Также мы рассчитали число больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ, NNT – number needed to treat). Мы провели анализ подгрупп летальности, с включением данных только РКИ. Кроме этого, мы провели анализ подгрупп с несколькими вторичными исходами, включая только хирургических пациентов, только больных ИБС или только пациентов с ХСН. Риск систематической ошибки оценивали путем визуального

осмотра воронкообразной диаграммы. Для всех анализов вторичных показателей, с учетом их проведенного количества, был установлен уровень значимости 0,007. Мета-анализ был проведен с использованием программы Review Manager (RevMan, версия 5.3, Копенгаген: Скандинавский Кокрановский Центр, Кокрановское сотрудничество, 2014).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика включенных исследований

Из 4182 статей, подвергнутых скринингу, 41 исследование с участием 5069 пациентов соответствовало критериям включения (Рис. 1, дополнительный цифровой контент) [10–50]: 32 РКИ с участием 3629 пациентов [10, 12–16, 18–24, 26–32, 34–36, 40–47, 49], 4 контролируемых исследования с участием 610 пациентов [11, 33, 38, 39] и 5 исследований сходных случаев с участием 830 пациентов [17, 25, 37, 48, 50] (Таблица 1).

В двадцати трех исследованиях оценивали показатели у пациентов, перенесших кардиохирургические операции [11–16, 18, 20–22, 24, 27, 31, 33–36, 39, 43–45, 48, 50], в 12 – у пациентов с ИБС [17, 19, 25, 28–30, 37, 38, 40–42, 49] и в 6 исследованиях – у пациентов с ХСН [10, 23, 26, 32, 46, 47]. Среди исследований в кардиохирургии, 10 были проведены у пациентов при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) [11, 13, 18, 22, 24, 27, 31, 33, 34, 36], 7 исследований – у пациентов с операциями на клапанах [12, 16, 35, 39, 43, 44, 48], 5 исследований со смешанными случаями [14, 15, 21, 45, 50], а также 1 исследование у пациентов, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца [20]. Два исследования АКШ включали только пациентов с низкой ФВЛЖ [11, 27] и одно исследование при операциях без искусственного кровообращения [24]. Среди включенных исследований одно было проведено у педиатрических пациентов [20], другое включало врожденные изменения [45]. Четыре исследования были многоцентровыми рандомизированными контролируруемыми [26, 32, 33, 40]. В восьми исследованиях участвовало > 100 пациентов [11, 20, 21, 25, 30, 33, 40, 45]. Плацебо в качестве препарата сравнения использовали в 4 исследованиях [16, 32, 41, 42], а стандартную терапию – в остальных 37 исследованиях (Таблица 1).

В 14 хирургических исследованиях, в которых ФК добавляли в кардиоплегический раствор до концентрации 10 ммоль/л (2 г ФК на 1 л), способы введения и дозы варьировали (Таблица 1) [12, 14, 15, 18, 20, 21, 27, 33, 35, 36, 43–45, 50].

19 исследований были на английском языке [10, 13, 14, 18–20, 27–30, 33, 35, 36, 39, 43–45, 47, 50], 9 на русском языке [11, 24, 25, 31, 37, 38, 41, 42, 48], 8 на итальянском языке [12, 17, 21, 22, 26, 32, 34, 40], 3 на китайском языке [16, 23, 46] и 2 на чешском языке [13, 49]. Пять исследований были представлены в виде материалов конференций [20, 22, 39, 45, 50].

Большинство включенных исследований имели нечеткий или высокий риск системной ошибки по кокрановским критериям (Дополнительная таблица 1 и рис. 1).

### Количественный синтез данных

По результатам 23 включенных исследований (Рис. 2) в группе ФК по сравнению с контрольной группой

летальность была снижена [61/1731 (3,5%) по сравнению с 177/1667 (10,6%); OR: 0,71, 95% ДИ: 0,51–0,99;  $P$  для эффекта = 0,04; ЧБНЛ, NNT = 14] без гетерогенности ( $P$  для гетерогенности = 0,92;  $I^2$  = 0%). Продолжительность наблюдения никогда не превышала период пребывания в стационаре (Дополнительная таблица 2). Визуальный осмотр воронкообразной диаграммы систематической ошибки не выявил (Дополнительный рис. 2). Анализ подгруппы, включавшей только 17 РКИ, подтвердил величину и направление снижения летальности даже в случаях потери статистической достоверности (Дополнительный рис. 3). Во всех нерандомизированных клинических исследованиях имелись хорошо сопоставимые исходные клинические, инструментальные и лабораторные данные (Дополнительный цифровой контент). Кроме того, были удачно подобраны объединенные исходные характеристики (возраст, пол и ФВЛЖ в общей группе пациентов, а также продолжительность экстракорпорального кровообращения и пережатия аорты в группе кардиохирургических пациентов) (Дополнительный рис. 4–8). При выполнении анализа подгрупп хирургических пациентов (OR: 0,80), пациентов с ИБС (0,71) или ХСН (OR: 0,40), была подтверждена величина и направление влияния на летальность (Дополнительные рис. 9–11).

В сравнении с контрольной группой, применение ФК ассоциировалось с увеличением ФВЛЖ после применения ФК (MD: 3,82, 95% ДИ: 1,18–6,46;  $P$  для эффекта = 0,005;  $P$  для гетерогенности < 0,001;  $I^2$  = 98%, по данным 10 включенных исследований; Рис. 3), снижением пиковых значений КК-МВ (MD: –6,08, 95% ДИ: –8,01, –4,15;  $P$  для эффекта < 0,001;  $P$  для гетерогенности < 0,001;  $I^2$  = 97%, по результатам 11 включенных исследований; Рис. 4), а также снижением пиковой концентрации Tnl (MD: –45,59, 95% ДИ: –50,97, –40,22;  $P$  для эффекта < 0,001;  $P$  для гетерогенности < 0,001;  $I^2$  = 100%, по результатам трех включенных исследований; Дополнительный Рис. 12). В большинстве случаев анализ подгрупп (хирургические пациенты, пациенты с ИБС или с ХСН) подтверждал влияние ФК на увеличение ФВЛЖ, снижение пиковых значений КК-МВ и Tnl (Дополнительные Рис. 13–19).

По сравнению с контрольной группой, в группе кардиохирургических пациентов, получавших лечение ФК, наблюдали значительное сокращение случаев тяжелых аритмий

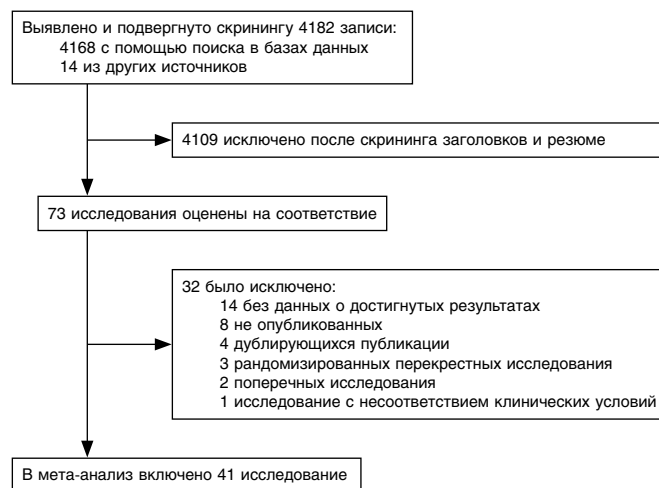


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Таблица 1: Характеристика включенных исследований

Первый автор	Год публикации	Журнал	Тип исследования	Кол-во пациентов	Клинические условия	Доза и способ применения ФК (фосфофреатина)	Контрольная группа
Андреев Н.А. [10]	1992	Curr Ther Res	РКИ	67	Хроническая сердечная недостаточность	В/в (внутривенно) 8 г в 200 мл физ. раствора со скоростью 4 г/час 1 раз в день в течение 21 дней плюс диуретик, либо в/в 8 г в 200 мл физ. раствора со скоростью 4 г/час 1 раз в день в течение 21 дней плюс диуретик и дигоксина	Диуретик и дигоксин
Бараев О.В. [11]	2012	Bull Pirogov Natl Med Surg Center	Контролируемое исследование	360	Аортокоронарное шунтирование (АКШ) у пациента с низкой ФВЛЖ	4 г добавляли в плевгический раствор, затем, после восстановления ритма, вводили 4–16 г внутривенно, либо вводили 4 г перед экстракорпоральным кровообращением, затем, после восстановления ритма, вводили 4–16 г в/в <sup>a</sup>	Стандартная терапия
Сериана П. [12]	1989	Minerva Anesthesiol	РКИ	40	Протезирование митрального клапана	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Черни Дж. [13]	1993	Vnitř Lek	РКИ	50	АКШ	Вначале добавляли 3 г/л в плевгический раствор, затем добавляли 1,5 г/л в плевгический раствор для непрерывной перфузии имплантатов или добавляли 4 г/л перед запуском экстракорпорального кровообращения <sup>a</sup>	Стандартная терапия
Чамберс Д. Дж. [14]	1991	Eur J Cardiothorac Surg	РКИ	50	Кардиохирургия	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Чамберс Д. Дж. [15]	1996	Ann Thorac Surg	РКИ	50	Кардиохирургия	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Ченг С.К. [16]	2001	J Soc Sci Hun Med Univ	РКИ	20	Протезирование клапана	В/в инфузия в общей дозе 4 г за 2 дня до операции	5% глюкоза
Чини Р. [17]	1987	Il Cuore	Исследование сходных случаев с историческим контролем	46	Инфаркт миокарда	В/в болюс 1 г, затем инфузия 32 г в 2000 мл физ. раствора в течение 48 часов	Стандартная терапия
Чисовски М. [18]	1996	J Cardiovasc Surg	РКИ	40	АКШ	3 г два раза в день путем 20-минутной в/в инфузии в течение 3 дней перед операцией; интраоперационно добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации 10 ммоль/л; в послеоперационном периоде 2 г два раза в день в первые 48 ч после операции.	Стандартная терапия
Кораджио Ф. [19]	1987	Farmac e terapia	РКИ	60	Инфаркт миокарда в течение 6 ч после приступа	В/в 2 г при поступлении в стационар, затем 4 г один раз в день в течение 5 дней	Стандартная терапия
Коссоллини М. [20]	1993	Материалы конференции	РКИ	113	Открытые операции на сердце при врожденных пороках сердца у новорожденных детей и педиатрических пациентов	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Д'Алессандро Л. С. [21]	1987	Cardiologia	РКИ	150	Кардиохирургия	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия

Донегани Е. [22]	1989	Материалы конференции	РКИ	30	АКШ	В/в 2 г в 250 мл 5% глюкозы от введения в наркоз до пережатия аорты, затем от момента освобождения аорты до конца операции, затем в течение 48 ч 4 г в 250 мл 5% глюкозы	Стандартная терапия
Ду К. Х. [23]	2009	Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao	РКИ	40	Пожилые пациенты с хронической сердечной недостаточностью	В/в 3 г в 200 мл 5% глюкозы один раз в день в течение 8 недель	Стандартная терапия
Еременко А.А. [24]	2014	Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия	РКИ	58	АКШ, включая случаи выполнения операции на работающем сердце	В/в 2 г при введении в наркоз, затем 2 г после остановки экстракорпорального кровообращения, затем 2 г при поступлении в отделение интенсивной терапии, затем 4 г в день однократно в течение периода пребывания в отделении интенсивной терапии	Стандартная терапия
Голиков А. П. а [25]	1993	Кардиология	Исследование сходных случаев	494	Инфаркт миокарда с осложнениями	В/в 70 г в течение 24 ч после сердечного приступа, затем 36 г во второй и третий дни <sup>а</sup>	Стандартная терапия
Голиков А. П. б [25]	1993	Кардиология	Исследование сходных случаев	92	Нестабильная стенокардия	В/в 30 г один раз в день в течение 3 дней после поступления в стационар <sup>б</sup>	Стандартная терапия
Гразиоли И. [26]	1989	G Ital Ric Clin Ter	РКИ	1174	Хроническая сердечная недостаточность	В/в медленная инфузия 1 г каждые 12 ч в течение 7–21 дней	Стандартная терапия
Гуо-хан С. [27]	2013	Coron Artery Dis	РКИ	24	АКШ при ФВЛЖ <45%	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Иосселиани Д. Г. [28]	2004	J Intervent Cardiol	РКИ	20	Коронарная ангиопластика в первые 6 ч после приступа инфаркта миокарда	Внутрикоронарное введение в дозе 0,5 г в 20 мл физ.раствора начинали после первой дилатации коронарной артерии. При завершении процедуры внутрикоронарно вводили в течение 3 минут 1,5 г с максимальной скоростью 4 мл/с	Стандартная терапия
Иосселиани Д. Г. [29]	2006	J Intervent Cardiol	РКИ	65	STEMI (ST-elevated myocardial infarction, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) в первые 5 ч после приступа	Внутрикоронарное разовое введение в общей дозе 2 г	Стандартная терапия
Ке-Бу Д. [30]	2015	Angiology	РКИ	400	Ишемическая болезнь сердца с чрескожным коронарным вмешательством	После чрескожного коронарного вмешательства в/в инфузия 2 г два раза в день в течение 3 дней	Стандартная терапия
Халий Х. Х. [31]	2012	Bull Intensive Ther	РКИ	60	АКШ	В послеоперационном периоде в/в 4 г/день в 50 мл физ. раствора	Стандартная терапия
Магги Г. К. [32]	1990	Acta Toxicol Ther	РКИ	60	Хроническая сердечная недостаточность (классификация NYHA (New York Heart Association, Нью Йоркская кардиологическая ассоциация), класс III и IV)	Перорально 500 мг/день в течение 3 месяцев	Плацебо
Мастророберто П. [33]	1992	Surg Ther Res	Контролируемое исследование	151	АКШ	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Пагани Л. [34]	1992	Minerva Anestesiol	РКИ	50	АКШ	В/в 2 г после введения в наркоз, 1 г перед пережатием аорты, 1 г после освобождения аорты	Стандартная терапия

Продолжение следует

Таблица 1: (Продолжение)

Первый автор	Год публикации	Журнал	Тип исследования	Кол-во пациентов	Клинические условия	Доза и способ применения ФК (фосфокреатина)	Контрольная группа
Пасторис О. [35]	1991	J Cardiothorac Vasc Anesth	РКИ	40	Протезирование митрального клапана	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Паулетто П. [36]	1993	J Mol Cell Cardiol	РКИ	36	АКСШ	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Перелеч Н.Б. [37]	1993	Клин. Мед. (Москва)	Исследование сходных случаев	97	Инфаркт миокарда в течение 6 ч после приступа	В/в разовое введение в дозе 2 г при госпитализации, затем в/в инфузия 8 г в 200 мл 5% глюкозы в течение 2 ч, затем в/в инфузия 2 г два раза в день со второго по шестой день инфаркта миокарда	Стандартная терапия
Перелеч Н.Б. [38]	2001	Тер. Архив	Контролируемое исследование	59	Инфаркт миокарда с Q-волной	В/в разовое введение 2–4 г перед тромболитиком, затем в/в инфузия 8–16 г в 200 мл 5% глюкозы в течение 2 ч после тромболитика, в/в введение 2–4 г в 50 мл физ. раствора два раза в день во второй день инфаркта миокарда, затем в/в инфузия 2 г в 50 мл физ. раствора два раза в день на третий и шестой дни инфаркта миокарда	Стандартная терапия
Пирк Б. [39]	1994	Материалы конференции	Контролируемое исследование	40	Хирургия клапана	Добавление разовой дозы (не определена) в плевгический раствор	Стандартная терапия
Раймерс Б. [40]	1994	Il Cuore	РКИ	235	Трансмуральный инфаркт миокарда в первые 3 ч после приступа	В/в разовое введение 4 г, затем в/в инфузия 8 г в течение 2 ч, затем в/в инфузия 8 г в течение 24 ч в течение 5 дней	Стандартная терапия
Самаренко М.Б. [41]	1986	Кардиология	РКИ	60	Инфаркт миокарда в течение 6 ч после приступа	В/в разовое введение 2 г при госпитализации, затем в/в инфузия 4 г/ч за 2 ч, затем 4 г/день со второго по пятый день	Физ. раствор эквивалентным способом
Самаренко М.Б. [42]*	1987	Бюлл. Всесоюз. кардиологического НЦ АМН СССР	РКИ	60	Инфаркт миокарда в течение 6 ч после приступа	В/в разовое введение 2 г при госпитализации, затем в/в инфузия 4 г/ч за 2 ч, затем 4 г/день со второго по пятый день	Физ. раствор эквивалентным способом
Семеновский М.Л. [43]	1987	J Thorac Cardiovasc Surg	РКИ	78	Протезирование клапана	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 8–10 ммоль/л	Стандартная терапия
Торелиус Дж. [44]	1992	Thorac Cardiovasc Surg	РКИ	30	Протезирование аортального клапана	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Тронконки Л. [45]	1987	Материалы конференции	РКИ	320	Кардиохирургия, включая врожденные случаи	Добавляли в плевгический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия
Ванг Ф. [46]	2006	Chin J Gerontol	РКИ	64	Хроническая сердечная недостаточность (NYHA класс III и IV)	В/в 2 г/день в 100 мл физ. раствора 14 дней	Стандартная терапия
Сяоли Дж. [47]	2010	Chin J Diabetes Mellitus	РКИ	60	Пожилые пациенты с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью (NYHA класс III и IV)	В/в 2 г/день 14 дней	Стандартная терапия
Жидков И.Л. [48]	2007	Anesteziol Reanimatol	Исследование сходных случаев	64	Хирургия клапана	200 мг в 20 мл 40% глюкозы и 20 ЕД инсулина в каждые 400 мл плевгического раствора	Стандартная терапия



Жидков И. Л. [48]	2007	Anesteziol Reanimatol	Исследование сходных случаев	64	Хирургия клапана	200 мг в 20 мл 40% глюкозы и 20 ЕД инсулина в каждые 400 мл плевического раствора	Стандартная терапия
Зочовски Р. Дж. [49]	1994	Pol Tug Lek	РКИ	74	Инфаркт миокарда в течение 6 ч после приступа	В/в разовое введение 2 г при госпитализации, затем в/в инфузия 4 г/ч за 2 ч, затем 2 г в раза в день в течение пяти дней	Стандартная терапия
Цукерман Г. И. [50]	1987	Материалы конференции	Исследование сходных случаев	37	Кардиохирургия	Добавляли в плевический раствор до достижения концентрации = 10 ммоль/л	Стандартная терапия

АКШ: аорто-коронарное шунтирование; В/в: внутривенно; ФВЛЖ: фракция выброса левого желудочка; НУНА: функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; РКИ: рандомизированные контролируемые исследования; STEMI: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.  
 а Исследование, которое сравнивало контрольную группу с двумя группами пациентов, получавших различные дозы и режимы применения ФК.  
 б Исследование, в котором изучали два клинических параметра с группами контроля и лечения для каждого контекста.  
 в Исследование включало тех же пациентов, что и в исследовании Самаренко [41].

(11,9% в сравнении с 21,6%; OR: 0,42, 95% ДИ: 0,27–0,66;  $P$  для эффекта <0,001;  $P$  для гетерогенности <0,78;  $I^2 = 0\%$  по результатам 13 включенных исследований; Рис. 5), частота использования инотропных препаратов (OR: 0,39, 95% ДИ: 0,25–0,61;  $P$  для эффекта <0,001;  $P$  гетерогенности = 0,004;  $I^2 = 56\%$ ; по результатам 15 включенных исследований; Рис. 6), а также более высокий уровень спонтанного восстановления сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения (OR: 3,49, 95% ДИ: 2,28–5,35;  $P$  для эффекта <0,001;  $P$  для гетерогенности = 0,02;  $I^2 = 49\%$ ; по результатам 16 включенных исследований, Рис. 7).

Воронкообразная диаграмма этих вторичных показателей представлена на Дополнительных рисунках 20–25. Уровень статистической значимости ( $P < 0,007$ ) был установлен заранее с учетом поправки Бонферрони для множественного сравнения вторичных показателей, поэтому различия в необходимости дефибрилляции (20,6% в сравнении с 64,8%; OR: 0,25, 95% ДИ: 0,07–0,87;  $P$  для эффекта = 0,03;  $P$  для гетерогенности <0,001;  $I^2 = 88\%$  по результатам шести включенных исследований; Дополнительный Рис. 26) не имели статистической достоверности.

## ДИСКУССИЯ

Наиболее важный результат нашего мета-анализа состоит в том, что применение ФК может быть связано с улучшением краткосрочной выживаемости пациентов, страдающих ИБС или ХСН, а также пациентов, перенесших кардиохирургические операции. По сравнению с контрольной группой, при лечении ФК наблюдается увеличение ФВЛЖ у больных ХСН и кардиохирургических пациентов, снижение пиковых значений КК-МВ у больных ИБС и кардиохирургических пациентов, снижение значений TnI у кардиохирургических пациентов. У пациентов, перенесших операции на сердце, в сравнении с контрольной группой, применение ФК также ассоциировалось со снижением частоты тяжелых аритмий, применения инотропных препаратов, а также с более высоким уровнем спонтанного восстановления сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения.

Механизм улучшения функции миокарда при использовании ФК можно объяснить несколькими потенциальными защитными воздействиями препарата. Существуют многочисленные экспериментальные исследования, показывающие, что ФК является важным участником цепи передачи энергии в кардиомиоцитах [2, 51]. В частности, взаимодействуя с АТФ с помощью фермента креатинкиназы, креатин получает третью фосфорильную группу, образуя ФК. Энергия фосфорильной связи транспортируется ФК к местам энергопотребления, в том числе к миозиновой АТФазе, которая, в свою очередь, обеспечивает энергией актомиозиновое сокращение [2, 51, 52]. Дефицит ФК или снижение активности ферментов, отвечающих за синтез и утилизацию ФК в сердечной мышце, ведет к сократительной дисфункции [1, 53]. Дисрегуляция в системе транспорта креатина через клеточную мембрану рассматривается в качестве одной из основных причин снижения содержания ФК внутри клетки [54]. На модели мышцей с неопределяемым уровнем ФК и креатина было показано, что выраженное снижение возможностей системы креатинкиназы/фосфокреатина в миокарде приводит к ограничению инотропного резерва и усилению повреждающего действия острого стресса [5]. И наоборот,

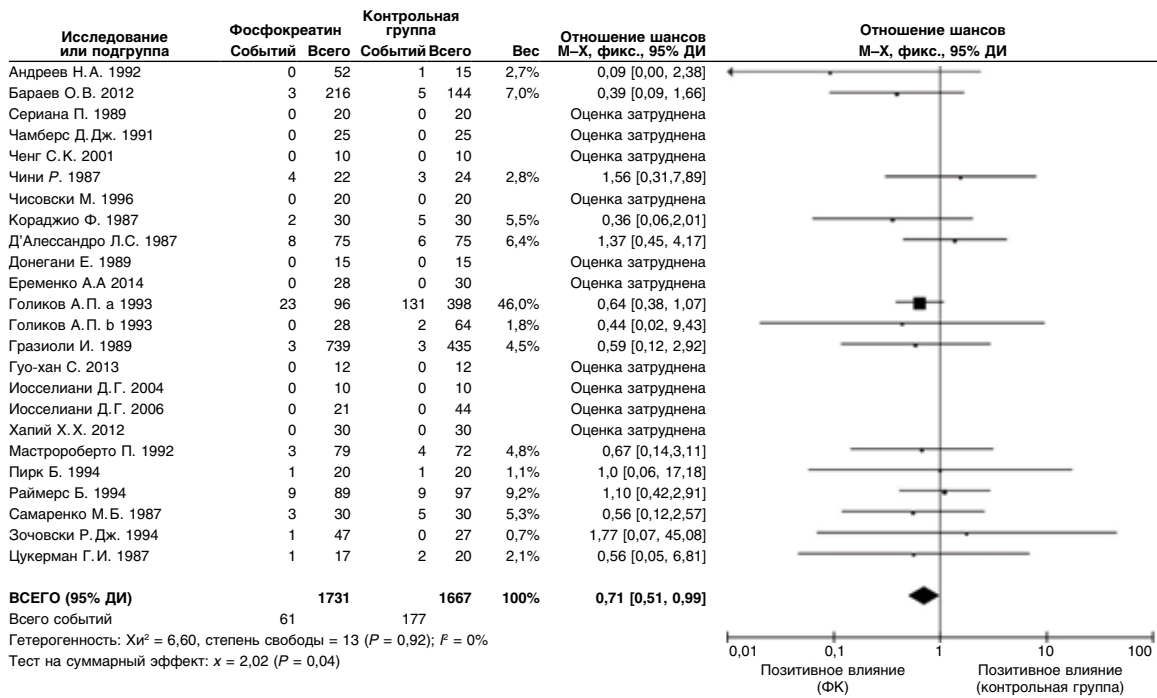


Рисунок 2: Древовидная диаграмма общей летальности.

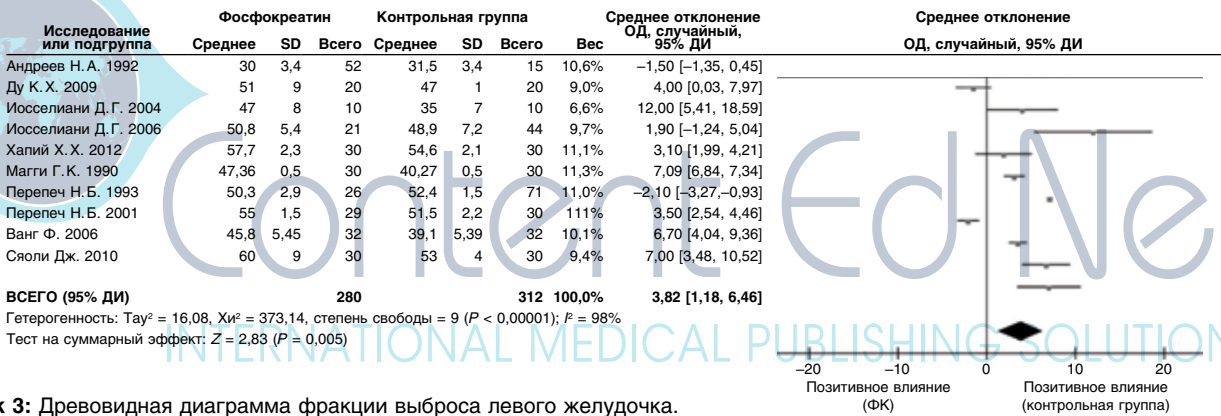


Рисунок 3: Древовидная диаграмма фракции выброса левого желудочка.

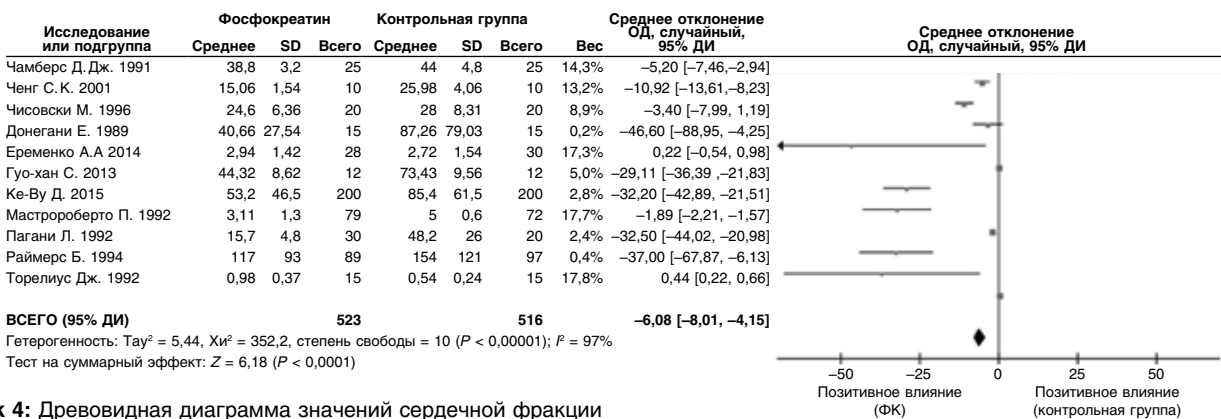


Рисунок 4: Древовидная диаграмма значений сердечной фракции креатинкиназы (КК-МВ)

с помощью экспериментальной мышинной модели с суперэкспрессированным транспортом креатина в сердце, *in vivo* документирована защита от ишемического повреждения/реперфузии (некроз миокарда в среднем на 27%

меньше) и *ex vivo* – улучшение функционального восстановления после ишемического/реперфузионного повреждения [55]. Боттомли и др. [56] с помощью магнитно-резонансной спектроскопии у 58 больных с неишемической

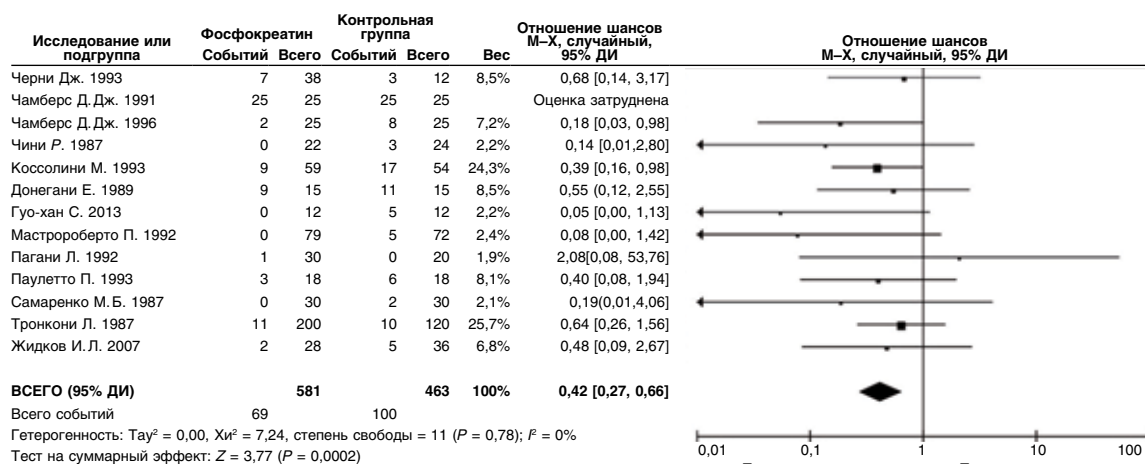


Рисунок 5: Древовидная диаграмма случаев тяжелых аритмий.

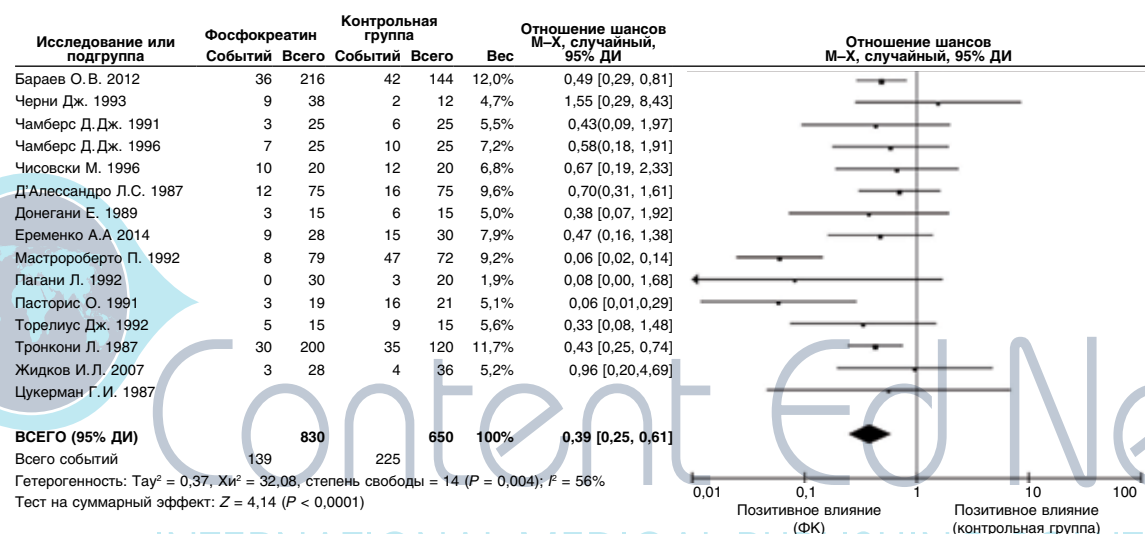


Рисунок 6: Древовидная диаграмма применения инотропных препаратов.

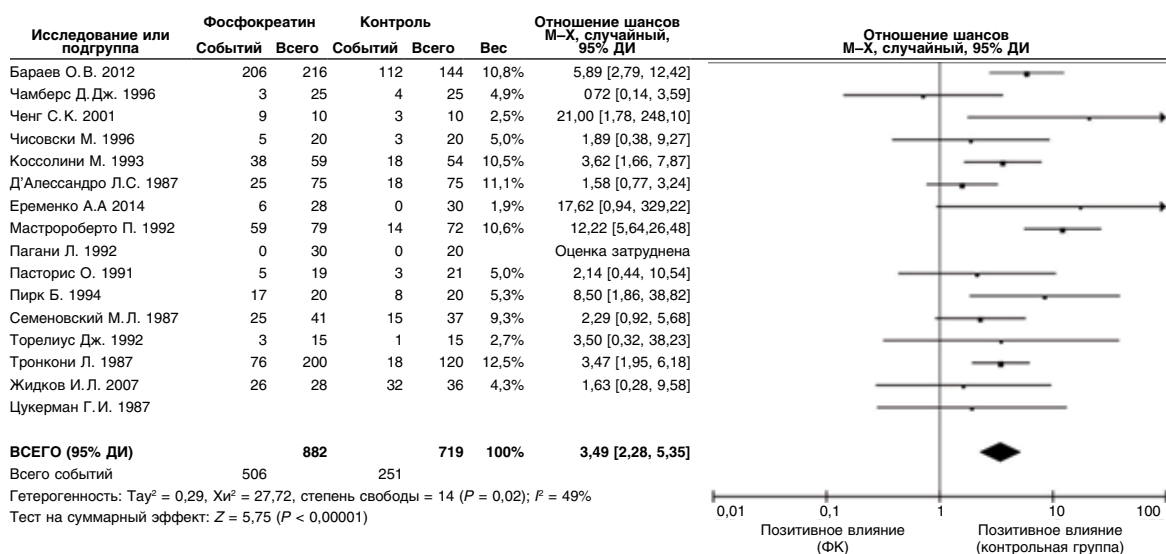


Рисунок 7: Древовидная диаграмма спонтанного восстановления сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения у пациентов, перенесших кардиохирургические операции.

кардиомиопатией в катamnестическом наблюдении с медианой 4,7 лет показали, что избыток креатинкиназы является независимым прогностическим фактором для общей и сердечно-сосудистой летальности. Видится разумным предположение, что терапевтические перспективы имеет увеличение или стимуляция энергетической транспортной системы; на нескольких экспериментальных моделях последовательно показано, что лечение с помощью экзогенного ФК обеспечивает защиту ишемизированного миокарда, уменьшает объем и тяжесть ишемии [57–60]. Экспериментальные доказательства защитных свойств ФК в отношении ишемии позволяют предположить их универсальный характер, поскольку некоторыми исследованиями показано, что ФК и креатин могут уменьшить также морфологическое повреждение и апоптоз нейронов после ишемически-реперфузионной травмы мозга [61–63]. Другой возможный эффект ФК может быть связан со стабилизацией мембран. Используя различные экспериментальные модели, Токарска-Шлаттнер и др. [64] показали возможность непосредственного связывания ФК с фосфолипидами мембран, изменения структурных и конформационных характеристик фосфолипидов, что может препятствовать повышению проницаемости мембраны, вызванной клеточными мембранолитическими факторами.

В нашем мета-анализе мы исследовали клиническое применение ФК у больных с острой и хронической сердечной патологией, в том числе у пациентов, перенесших кардиохирургический стресс. Сердце как гидравлический насос является органом, в регулировании деятельности которого происходит постоянная смена оксигенационных и метаболических потребностей тканей. Для обеспечения этой функции миокард имеет высокие и динамические энергетические потребности, которые требуют легкодоступных субстратов для производства, транспортировки и использования энергии [1]. ФК играет центральную роль в процессе буферизации и передачи энергии в сердечной ткани [2]. Наш мета-анализ является первым и самым крупным сообщением о благоприятных изменениях кардиальных маркеров (ФВЛЖ, уровень КК-МВ и TnI, тяжелые аритмии, а также применение инотропных препаратов и спонтанное восстановление сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения у кардиохирургических пациентов). Его наиболее важное значение состоит в том, что впервые сделано предположение о влиянии препарата на выживаемость у пациентов с острой и хронической ишемией миокарда.

Наше исследование можно сравнить только с двумя ранее опубликованными обзорами. В 2011 году Кокрановская группа опубликовала мета-анализ, который включал 1474 взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца из 11 РКИ [7], в котором они обнаружили позитивное влияние на интенсивность эпизодов нарушений ритма и одышки. Использование 30 дополнительных исследований позволило нам лучше изучить влияние ФК на клинически значимые показатели (например, выживаемость). В другом обзоре Струмиа и др. [6], обновленном в 2011 году, подведены итоги исследований ФК, проведенных в течение 40 лет в различных клинических ситуациях, в том числе при острой и хронической сердечной патологии, гипотрофии скелетных мышц и ишемии головного мозга. Однако выводы этой работы были ограничены повествовательным характером обзора и неоднородностью исследуемых наборов параметров.

Основным недостатком нашего исследования является то, что в соответствии с Кокрановскими критериями [9], большинство включенных исследований имели нечеткий или высокий риск смещения. Тем не менее, при исследовании первичной конечной точки (летальность), мы получили суммарную оценку без гетерогенности, что указывает на совпадение результатов включенных исследований. Вторичные конечные точки имели высокую гетерогенность суммарных оценок, но визуальный осмотр воронкообразных диаграмм позволил выявить общее направление эффектов с разницей лишь в их величине. Следует отметить, что при анализе вторичных показателей мы провели консервативную коррекцию Р-значения для множественного сравнения. Также важно, что мы не обнаружили никаких различий при анализе исходных данных: возраста, пола, базового уровня ФВЛЖ, а для хирургических пациентов – длительности экстракорпорального кровообращения и пережатия аорты.

В заключение отметим, что данный мета-анализ показал возможность снижения с помощью ФК краткосрочной общей летальности у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца. Кроме того, применение ФК ассоциировалось с увеличением ФВЛЖ у хирургических пациентов и пациентов с ХСН, снижением пиковых значений КК-МВ у хирургических пациентов и пациентов с ИБС, а также снижением пиковых значений TnI у хирургических пациентов. У кардиохирургических пациентов, по сравнению с контрольной группой, при применении ФК наблюдалось снижение частоты тяжелых аритмий, уменьшение необходимости применения инотропных препаратов и более высоким уровнем спонтанного восстановления сердечной деятельности после экстракорпорального кровообращения. Благодаря фармакологической вероятности этого эффекта и сопутствующего благотворного влияния ФК на несколько вторичных, но важных показателей и выживаемость, необходимо проведение большого высококачественного многоцентрового рандомизированного исследования для подтверждения этих выводов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ

Дополнительные материалы доступны на *ICTVS* online.

**Конфликт интересов:** Джованни Ландони получил гонорар за публичное выступление от компании «Альфа Вассерманн С.п.А.», Италия. Остальные авторы не имеют потенциальных конфликтов интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007; 356:1140–51.
- [2] Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80:1107–213.
- [3] Shen W, Spindler M, Higgins MA, Jin N, Gill RM, Bloem LJ *et al.* The fall in creatine levels and creatine kinase isozyme changes in the failing heart are reversible: complex post-transcriptional regulation of the components of the CK system. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39:537–44.
- [4] Lygate CA, Fischer A, Sebag-Montefiore L, Wallis J, ten Hove M, Neubauer S. The creatine kinase energy transport system in the failing mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:1129–36.
- [5] ten Hove M, Lygate CA, Fischer A, Schneider JE, Sang AE, Hulbert K *et al.* Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetateN-methyltransferase-knockout mice. *Circulation* 2005;111:2477–85.

- [6] Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv Ther* 2012;29:99–123.
- [7] Horjus DL, Oudman I, van Montfrans GA, Brewster LM. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD005184.
- [8] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339: b2700.
- [9] Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (March 2011, date last accessed).
- [10] Andreev NA, Andreeva TN, Bichkov IV. Effect of creatine phosphate in congestive heart failure. *Curr Ther Res* 1992;51:649–60.
- [11] Barayev OV, Zotov AS, Ilyin MV, Smirnova VP, Tsybin NV. Results of exogenous phosphocreatine use in coronary bypass artery surgery using extracorporeal circulation system in patients with reduced myocardial flow reserves. *Bull Pirogov Natl Med Surg Center* 2012;7:25–8.
- [12] Ceriana P, Pagnin A, Locatelli A, Maurelli M, Bianchi T, Chiaudani G *et al.* [Role of creatine phosphate in myocardial protection in heart surgery]. *Minerva Anestesiol* 1989;55:341–7.
- [13] Cerný J, Ne' mec P, Bucek J, Cerný E, Papousek F, Lojek A. [The effect of creatine phosphate in patients after surgery in ischemic heart disease]. *Vnitř Lek* 1993;39:153–9.
- [14] Chambers DJ, Braimbridge MV, Kosker S, Yamada M, Jupp RA, Crowther A. Creatine phosphate (Neoton) as an additive to St. Thomas' Hospital cardioplegic solution (Plegisol). Results of a clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:74–81.
- [15] Chambers DJ, Haire K, Morley N, Fairbanks L, Strumia E, Young CP *et al.* St. Thomas' Hospital cardioplegia: enhanced protection with exogenous creatine phosphate. *Ann Thorac Surg* 1996;61:67–75.
- [16] Cheng SX, Hu QH. [Cardioprotective effect of exogenous phosphocreatine in patients undergoing open heart surgery]. *Hunan Yi Ke Da Xue Bao* 2001;26:353–5.
- [17] Cini R, Stazi G, Giacomino F, Baioni C, Del Greco P, Pezza V *et al.* Creatinfosfato nella fase acuta dell'infarto miocardico. Risultati preliminari di uno studio clinico. *Il Cuore* 1987;4:91–102.
- [18] Cisowski M, Bochenek A, Kuczewicz E, Wnuk-Wojnar AM, Morawski W, Skalski J *et al.* The use of exogenous creatine phosphate for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37(6 Suppl 1):75–80.
- [19] Coraggio F, Spina M, Scarpato P, Angiulli B, Catalano A, Costa MR *et al.* Analysis of phosphocreatine on the evolution ischemic lesion in acute myocardial infarction. *Farmacologia e terapia* 1987;4:91–3.
- [20] Cossolini M, Sonzogni V, Di Dedda G, Fruga F, Pansera C, Pirola C *et al.* Paediatric cold heart surgery: experience with creatine phosphate added to cardioplegic solution. In D'Alessandro LC (ed). *Heart Surgery*. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale, 1993, 442–3.
- [21] D'Alessandro LC, Cini R, Stazi G, Pucci A, De Benedictis F, Rabitti G *et al.* [Creatine phosphate: an additive to cardioplegic solutions. Clinical study]. *Cardiologia* 1987;32:307–13.
- [22] Donegani E, Villani M, Ottino GM, Pansini S. Protezione miocardica in cardiocirurgia con creatina fosfato nel periodo perioperatorio. Studio clinico. In: International Meeting "Cardioprotection with Phosphocreatine in Cardiology and Cardiac Surgery", Pavia, 14–15 April 1989.
- [23] Du XH, Liang FY, Zhao XW. [Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao* 2009;29:154–5.
- [24] Eremenko AA, Galanikhina EA. Efficiency of different medical methods for the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary bypass operations. *Cardiol Cardiovasc Surg* 2014;7:53–57.
- [25] Golikov AP, Riabinin VA. [Neoton in the treatment of myocardial infarct and unstable stenocardia]. *Kardiologia* 1993;33:15–7, 3–4.
- [26] Grazioli I, Strumia E. Terapia con creatina fosfato nel paziente con insufficienza cardiaca in fase di scompenso: studio policentrico. *G Ital Ric Clin Ter* 1989;10:39–45.
- [27] Guo-han C, Jian-hua G, Xuan H, Jinyi W, Rong L, Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron Artery Dis* 2013;24:48–53.
- [28] Iosseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. Does intracoronary injection of phosphocreatine prevent myocardial reperfusion injury following angioplasty of infarct-related artery in acute-stage of myocardial infarction? *J Interv Cardiol* 2004;6:10–4.
- [29] Iosseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. The possibility to limit reperfusion injury of cardiomyocytes using intracoronary cytoprotectors during endovascular reperfusion of the infarct-related artery. *J Interv Cardiol* 2006;11:10–6.
- [30] Ke-Wu D, Xu-Bo S, Ying-Xin Z, Shi-Wei Y, Yu-Jie Z, Dong-Mei S *et al.* The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015;66: 163–8.
- [31] Khapiy KK, Filippovskaya ZS, Khapiy IK, Lopatin AF. Evaluation of neoton efficacy in postoperative period. *Bull Intensive Ther* 2012;4:34–7.
- [32] Maggi GC, Lomanto B, Mazzola C. Double-blind multicenter clinical trial on the efficacy of phosphocreatinine vs L-carnitine and placebo in a group of patients affected by heart disease [Studio clinico in doppio cieco multicentrico sull'efficacia di fosfocreatinina vs L-carnitine e placebo in un gruppo di cardiopatici]. *Acta Toxicol Ther* 1990;11:173–84.
- [33] Mastroberto P, Di Tommaso L, Chello M, Marchese A, Spampinato N. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. *Curr Ther Res* 1992;51:37–45.
- [34] Pagani L, Musiani A. [The use of systemic phosphocreatine in heart surgery]. *Minerva Anestesiol* 1992;58:199–205.
- [35] Pastoris O, Dossena M, Vercesi L, Bruseghini M, Pagnin A, Ceriana P. Biochemical changes induced in the myocardial cell during cardioplegic arrest supplemented with creatine phosphate. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:475–80.
- [36] Pauletto P, Nascimben L, De Ros S, Gambino A, Casarotto D, Pessina AC. Prevention of arrhythmias and changes in myocardial enzyme release with creatine phosphate in patients undergoing coronary artery by-pass. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25(Suppl. 3):109.
- [37] Perepech NB, Nedoshivin AO, Kutuzova AE. [Exogenous phosphocreatine in the prevention and treatment of cardiac insufficiency in patients with myocardial infarction]. *Klin Med (Mosk)* 1993;71:19–22.
- [38] Perepech NB, Nedoshivin AO, Nesterova IV. [Neoton and thrombolytic therapy of myocardial infarction]. *Ter Arkh* 2001;73:50–5.
- [39] Pirc B, Jezemik-Leskovsek J, Paver-Erzen V, Rabic F. Neoton (phosphocreatine) as an additive to cardioplegic solution. In: Proceedings of the 7<sup>th</sup> Annual Meeting of Mediterranean of Cardiology and Cardiac Surgery. Hammamet, 5–8 October 1994. P031:153.
- [40] Reimers B, Maddalena F, Cacciavilani L, Resta M, Marzari A, Dalla Volta S. La fosfocreatina nell'infarto miocardico acuto: studio randomizzato multicentrico. *Il Cuore* 1994;11:345–54.
- [41] Samarenko MB. [Effect of phosphocreatine on the incidence of ventricular heart rhythm disorders in the 1st 24 hours of myocardial infarct]. *Kardiologia* 1986;26:47–50.
- [42] Samarenko MB, Afonskaia NI, Dvoskina IS, Ruda Mla. [Initial experience with using phosphocreatine in patients in the early (up to 6 hours) period of myocardial infarction]. *Biull Vsesoiuznogo Kardiol Nauchn Tsentra AMN SSSR* 1987;10:75–81.
- [43] Semenovskiy ML, Shumakov VI, Sharov VG, Mogilevs ky GM, Asmolovskiy AV, Makhotina LA *et al.* Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:762–9.
- [44] Thorelius J, Thelin S, Ronquist G, Halden E, Hansson HE. Biochemical and functional effects of creatine phosphate in cardioplegic solution during aortic valve surgery – a clinical study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:10–3.
- [45] Tronconi L, Raisaro A, Pagani L, Bertucci C, Vigano M. Creatine phosphate and myocardial protection: experience in cardiac surgery. In: Proceedings of the Symposium "Creatine Phosphate: Biochemistry, Pharmacology and Clinical Efficiency". Baku, 6 October 1986, 242–50.
- [46] Wang FR, Zheng X. Creatine phosphate in the treatment of elderly patients with chronic heart failure. *Chin J Gerontol* 2006;10:1410–1.
- [47] Xiaoli J, Zhang M, Jianzhu L, Ming Y, Guangpeng Z, Wei D *et al.* Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chin J Diabetes Mellitus* 2010;2:325–8.
- [48] Zhidkov IL, Ivanov VA, Kozhevnikov VA, Charnaia MA, Mukhamedzianova AR, Trekova NA. [Intraoperative myocardial protection with extracellular cardioplegic solutions in patients with cardiac valve diseases]. *Anesteziol Reanimatol* 2007;2:38–42.
- [49] Zochowski RJ, Sobieszcańska-Malek M, Komuda K. [Use of phosphocreatinine in treatment of acute heart failure]. *Pol Tyg Lek* 1994;49:576–8.
- [50] Zuckerman GI, Malashenkov AI, Faminsky DO, Mogilevsky GM, Muratov RM. Experience of clinical application of phosphocreatine in combination with hypothermic cardioplegia. In: Proceedings of the Symposium "Creatine Phosphate: Biochemistry, Pharmacology and Clinical Efficiency". Baku, 6 October 1986, 260–4.
- [51] Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 2011;40:1271–96.
- [52] Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981;211:448–52.
- [53] Lygate CA, Schneider JE, Neubauer S. Investigating cardiac energetics in heart failure. *Exp Physiol* 2013;98:601–5.

- [54] Neubauer S, Remkes H, Spindler M, Horn M, Wiesmann F, Prestle J *et al.* Downregulation of the Na(+)-creatine cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation* 1999;100:1847–50.
- [55] Lygate CA, Bohl S, ten Hove M, Faller KM, Ostrowski PJ, Zervou S *et al.* Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2012;96:466–75.
- [56] Bottomley PA, Panjrath GS, Lai S, Hirsch GA, Wu K, Najjar SS *et al.* Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK Flux) predict clinical heart failure events and death. *Sci Transl Med* 2013;5:215re3.
- [57] 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; 7:242–7.
- [58] Prabhakar G, Vona-Davis L, Murray D, Lakhani P, Murray G. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization. *J Am Coll Surg* 2003;197:786–91.
- [59] Sharov VG, Afonskaya NI, Ruda MY, Cherpachenko NM, Pozin EYA, Markosyan RA *et al.* Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem Med Metab Biol* 1986;35: 101–14.
- [60] Kryzhanovskii SA, Kandelaki IN, Sharov VG, Kaverina NV, Saks VA. [Effect of exogenous phosphocreatine on the size of experimental myocardial infarction]. *Kardiologiya* 1988;28:88–91.
- [61] Tang LH, Xia ZY, Zhao B, Wei XD, Luo T, Meng QT. Phosphocreatine preconditioning attenuates apoptosis in ischemia-reperfusion injury of rat brain. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:107091.
- [62] Li T, Wang N, Zhao M. Neuroprotective effect of phosphocreatine on focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012: 168756.
- [63] Genius J, Geiger J, Bender A, Möller HJ, Klopstock T, Rujescu D. Creatine protects against excitotoxicity in an in vitro model of neurodegeneration. *PLoS One* 2012;7: e30554.
- [64] Tokarska-Schlattner M, Epand RF, Meiler F, Zandomeneghi G, Neumann D, Widmer HR *et al.* Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One* 2012;7: e43178.



# Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS



Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS



# Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS