

DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФОСФОКРЕАТИНА

В. В. ЛОМИВОРОТОВ, М. Н. АБУБАКИРОВ, Е. В. ФОМИНСКИЙ, В. А. ШМЫРЕВ

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

Цель обзора: рассмотреть теоретические и прикладные аспекты применения экзогенного фосфокреатина у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы при различных клинических ситуациях с учетом того, что нарушение работы фосфотранспортной системы кардиомиоцитов является одним из патогенетических звеньев, ответственных за снижение насосной функции сердца.

Ключевые слова: фосфокреатин, защита миокарда, кардиоплегия, ишемически-реперфузионное повреждение.

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF PHOSPHOCREATINE

V. V. LOMIVOROTOV, M. N. ABUBAKIROV, E. V. FOMINSKIY, V. A. SHMYREV

E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

Goal of the review: to review theoretical and practical aspects of using exogenous phosphocreatine in the patients with cardio-vascular disorders in various clinical situations, given that phospho-transporting system disorders are the one of pathogenic elements responsible for reduction of cardiac pumping ability.

Key words: phosphocreatine, myocardial protection, cardioplegia, ischemic-reperfusion lesions.

Роль фосфотранспортной системы в метаболизме миокарда. Сердце способно потреблять все классы метаболических субстратов, включая углеводы, жиры, аминокислоты и кетоновые тела, с целью производства аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях [28]. Митохондрии занимают треть клеточного объема кардиомиоцита, производя в сутки АТФ в количестве, в 15–20 раз превышающем массу самого сердца [34]. Большая часть полученной энергии потребляется актин-миозиновой АТФ-азой миофибрилл (процесс сокращения и расслабления), а также Ca^{2+} -АТФ-азой в саркоплазматическом ретикулуме (обратный захват кальция) и сарколеммальной Na^+/K^+ -АТФ-азой (поддержание постоянства мембранного потенциала) [17]. Поскольку запасы АТФ в сердце несоизмеримы с его потребностями в энергии, миокарду необходимо постоянно синтезировать АТФ для поддержания нормального уровня функционирования.

Одну из ключевых ролей в обеспечении «энергетической безопасности» кардиомиоцитов играет фосфотранспортная система, состоящая из креатина, креатин-киназы и фосфокреатина (ФКр) [27]. ФКр был открыт в 1927 г. в мышечной ткани как вещество, которое в кислой среде является источником фосфата, а первое серьезное заключение о физиологической роли ФКр сделано в 1931 г., когда было показано, что расщепление ФКр связано с мышечным сокращением [50]. В соответствии с современной теорией «челнока», основной целью фосфотранспортной системы является транспортирование высокоэнергетических фосфатов из места продукции АТФ (митохондриальный матрикс) к местам утилизации АТФ (миофиламенты, саркоплазматический ретикулум, плазмемная мембрана, другие структуры). Эта система выступает гарантом стабильного функционирования миокарда при внезапном повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Гамма-фосфатные группы АТФ (содержат большое количество энергии) транспортируются митохондриальной креатин-киназой к креатину, в результате чего образуется аденозиндифосфат (АДФ) и ФКр. ФКр в свою очередь покидает митохондрию и диффундирует к цитозольной креатин-киназе, локализующейся у мест активной утилизации энергии, регенерируя АТФ из АДФ. Креатин, образованный в результате гидролиза ФКр, диффундирует обратно к митохондрии, замыкая цикл [50]. Таким образом, фосфотранспортная система является энергетическим буфером, обеспечивая энергетически затратные функции миокарда.

Патогенез ишемически-реперфузионного повреждения. Миокард является тканью с преимущественно аэробным путем получения энергии. В то время как синтез АТФ в условиях нормально перфузируемого миокарда полностью удовлетворяет его метаболические потребности, уровень продукции АТФ при анаэробном гликолизе в условиях ишемии недостаточен для поддержания нормальной сократительной активности и функции ионных каналов.

Классическое определение ишемии отражает центральную роль дефицита кислорода: нарушение баланса между доставкой кислорода к миокарду и потребности в нем. Кроме того, важную роль в патогенезе контрактильной дисфункции миокарда играет накопление продуктов метаболизма в результате ишемии [13].

Во время первых секунд прекращения коронарного кровотока происходит снижение активности окислительного фосфорилирования с переходом на менее эффективный анаэробный путь получения энергии. Внутриклеточный уровень АТФ снижается, в то время как содержание метаболитов, к которым относятся аденозинмонофосфат (АМФ), аденозин, инозин и гипоксантин, увеличивается. Накопление протонов и лактата ведет

к прогрессирующему ингибированию активности гликолиза, что еще в большей степени снижает продукцию АТФ. Уменьшение образования АТФ является ключевым звеном в нарушении функции ионных каналов в кардиомиоцитах. В то время как снижение активности Ca^{2+} -АТФ-азы способствует накоплению кальция в цитозоле, нарушение работы Na^+ - K^+ -АТФ-азы ведет к увеличению внутриклеточной концентрации натрия [43]. Кроме того, накоплению натрия внутри клетки способствует интенсификация работы N^+ - H^+ насоса в результате увеличения внутриклеточного накопления протонов [42].

Увеличение концентрации кальция в цитозоле повышает активность протеаз и фосфолипаз, ведя к повреждению клеточной мембраны. В то же время происходит снижение активности эндогенных ловушек свободных радикалов (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), что способствует интенсификации процессов перекисного окисления липидов и повреждению органелл и мембранных структур.

Убедительные экспериментальные данные указывают на то, что во время острой ишемии, а также при застойной сердечной недостаточности происходит снижение содержания компонентов и активности фосфотранспортной системы кардиомиоцитов, что сопровождается прогрессивным нарушением сократимости миокарда [37, 44]. В экспериментальной модели на мышцах с низким уровнем ФКр и креатина продемонстрировано, что сердца со сниженной емкостью фосфотранспортной системы имеют ограниченные возможности инотропного резерва и более подвержены повреждению при остром стрессе [44]. С другой стороны, гиперэкспрессия фосфотранспортной системы способствует защите миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения (снижение размера некроза миокарда на 27%) и улучшает его функциональное восстановление [23].

Известно, что восстановление коронарного кровотока является необходимым условием для восстановления функции миокарда. Тем не менее было показано, что его повреждение может продолжаться и в фазу реперфузии [48], причем степень этого повреждения напрямую зависит от времени ишемии [11]. В основе реперфузионного повреждения лежит ряд механизмов, включающих внутриклеточное накопление кальция, аккумуляцию нейтрофилов в миокарде, увеличение количества свободных радикалов кислорода, а также эндотелиальную дисфункцию [47]. Крайней степенью микроваскулярной дисфункции является феномен *no-reflow* в результате отека эндотелия [5].

Области применения экзогенного фосфокреатина

Используя магнитно-резонансную спектроскопию у 58 пациентов с неишемической кардиомио-

патией, P. A. Bottomley et al. показали, что снижение активности фосфотранспортной системы является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [4].

Учитывая тот факт, что снижение концентрации ФКр или подавление активности ферментов, ответственных за синтез и транспорт ФКр (например, при ишемии или застойной сердечной недостаточности) в сердце, приводит к контрактальной дисфункции, увеличение энергетических запасов кардиомиоцитов является перспективной стратегией лечения заболеваний сердца [39, 44].

Результаты ряда экспериментальных работ показали, что введение экзогенного ФКр способствует защите ишемизированного миокарда, уменьшая зону некроза [31, 36].

Очевидно, что противоишемический эффект ФКр является универсальным для всех органов, поскольку в серии экспериментальных исследований был показан его нейропротективный эффект при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга [19, 41].

В итоге ряда исследований определено, что применение ФКр оказывает отчетливый эффект при различных клинических ситуациях, включая кардиохирургию, острый инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность и церебральную ишемию [40].

Кардиохирургия. Неотъемлемой составляющей любого кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) является развитие ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, степень которого часто коррелирует с тяжестью течения послеоперационного периода [1, 20, 21]. Неадекватная защита миокарда в сочетании с исходной тяжестью оперируемых пациентов и рядом других периоперационных факторов (длительная окклюзия аорты, эпизоды ишемии миокарда и др.) способствуют развитию синдрома низкого сердечного выброса, летальность при котором составляет 15–20%. С момента внедрения в клиническую практику кардиоплегическая остановка сердца стала золотым стандартом обеспечения операций на сердце в условиях ИК [25].

Тем не менее увеличение тяжести оперируемого контингента, а также необходимость выполнения больших реконструктивных вмешательств на сердце требует совершенствования методов периоперационной защиты миокарда.

М. Л. Семеновским и др. впервые показано, что добавление ФКр к раствору кровяной кардиоплегии способствует быстрому спонтанному восстановлению синусового ритма и гемодинамики после снятия зажима с аорты у больных с приобретенными пороками сердца [35]. Анализ биопсийного материала из правого желудочка показал сохранение высокоэнергетических фосфатов при использовании экзогенного ФКр. Результаты этого клинического исследования полностью подтвердили полученные данные экспериментальной работы L. A. Robinson

et al., в которой показана эффективность использования ФКр как дополнительного средства кардиопротекции [32].

Более позднее исследование D. J. Chambers et al., проведенное также у пациентов с приобретенными пороками сердца, показало меньшую длительность инотропной поддержки и снижение частоты послеоперационных нарушений ритма сердца при добавлении ФКр в кардиоплегический раствор [6].

В данном аспекте представляются интересными результаты крупного исследования 151 пациента при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК, проведенного P. Mastrogiorgio et al. [24]. Пациентам основной группы в кардиоплегический раствор добавляли ФКр с целью получения концентрации препарата 10 ммоль/л. Показано, что использование экзогенного ФКр способствовало достоверному снижению маркеров повреждения миокарда и увеличению сердечного индекса в послеоперационном периоде. Положительный клинический эффект заключался в снижении частоты инотропной поддержки и количества аритмий.

J. Thorelius et al. провели обследование 30 пациентов, оперированных по поводу порока аортального клапана. Пациентам исследуемой группы в кристаллоидный кардиоплегический раствор добавляли ФКр (10 ммоль/л). В результате проведенной работы выявлено, что использование экзогенного ФКр приводило к некоторому увеличению индекса ударной работы левого желудочка и снижению потребности в инотропной поддержке, однако различия с контрольной группой были недостоверными [45].

ФКр может быть использован и при хирургической коррекции врожденных пороков сердца в условиях ИК. M. Cossolini et al. провели рандомизированное исследование у детей в возрасте от 9 дней до 13 лет [8]. Добавление ФКр в кардиоплегический раствор приводило к снижению частоты послеоперационных аритмий и длительности инотропной поддержки.

Учитывая большую гетерогенность и низкое качество большинства проведенных исследований ФКр у кардиохирургических больных, в настоящее время проводится набор пациентов в одноцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с целью изучения кардиопротективных свойств ФКр у пациентов с приобретенными пороками сердца, оперируемых в условиях ИК (исследование PRISE, регистрационный номер исследования на сайте clinicaltrials.gov – NCT02757443).

Застойная сердечная недостаточность. Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) представляет собой большую медицинскую и социально-экономическую проблему [9]. В течение последних 20 лет наблюдается значительный прогресс в лечении ЗСН за счет применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов альдостерона, бета-адреноблокаторов и ресинхронизирующей терапии [7, 30]. Тем не менее годовая летальность даже при хорошо подобранной терапии достигает 10% [27].

Нарушение процессов образования и утилизации энергии в кардиомиоцитах является одной из основных причин развития и прогрессирования ЗСН [27]. Эти изменения затрагивают все три компонента энергетического обмена – утилизацию субстратов, окислительное фосфорилирование и метаболизм высокоэнергетических фосфатов. Была выявлена взаимосвязь между степенью тяжести сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации и отношением ФКр/АТФ в пораженном миокарде [26].

Таким образом, учитывая вышеуказанные факты, модуляция кардиального метаболизма представляется перспективным направлением терапии больных с хронической сердечной недостаточностью [3, 22].

L. Smilari et al. провели эхокардиографическое исследование у 20 пациентов с ЗСН, которым вводили экзогенный ФКр. Через 3 ч после прекращения инфузии обнаружено достоверное увеличение фракции изгнания левого желудочка и сердечного выброса [38].

Результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого перекрестного исследования на 13 пациентах также продемонстрировали достоверное улучшение функции сердца после инфузии ФКр на фоне стандартной терапии [10].

Самое крупное рандомизированное исследование по изучению ФКр у пациентов с ЗСН выполнено I. Grazioli et al. [12]. Пациенты исследуемой группы (508 человек) получали внутривенную инфузию ФКр (1 г каждые 12 ч в течение 7–21 дня). Пациенты контрольной группы (499 человек) получали стандартную терапию. Результаты исследования показали, что у пациентов, получивших инфузию ФКр, отмечалось достоверное снижение застойных явлений в малом круге кровообращения и класса сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации.

Острый инфаркт миокарда. Значительный прогресс последнего времени в адьювантной фармако-терапии, технологиях стентирования, производства стентов, а также методах вспомогательного кровообращения привел к значительному снижению смертности при остром инфаркте миокарда [2]. На сегодняшний день госпитальная и однолетняя летальность составляет 5–6 и 7–17% соответственно [16].

На экспериментальной модели острой ишемии миокарда, вызванной 12-минутной окклюзией передней нисходящей артерии, показано, что введение экзогенного ФКр за 1 ч до эксперимента восстанавливает запасы высокоэнергетических запасов и снижает интенсивность метаболического стресса [31]. Кроме того, Y. J. Woo et al. обнаружили, что внутривенное введение ФКр предупреждает развитие дисфункции желудочков на модели транзиторной окклюзии коронарной артерии, что создает предпосылки для использования ФКр у больных с острым инфарктом миокарда [49].

Ряд клинических исследований указывает на эффективность применения ФКр у больных с инфарктом миокарда. В частности, использование ФКр

на фоне тромболитической терапии предотвращало развитие левожелудочковой дисфункции [29].

D. G. Iosseliani et al. провели рандомизированное исследование 20 пациентов, которым проводили чрескожную ангиопластику передней межжелудочковой артерии в течение 6 ч после появления первых симптомов инфаркта миокарда. Пациентам интракоронарно вводили ФКр, разбавленный в 20 мл физиологического раствора, в последующем вводили еще 1,5 г таким же способом. Авторы обнаружили 10-кратное снижение пиковой концентрации тропонина I в группе с фосфокреатином ($p < 0,05$), что сопровождалось повышением фракции выброса левого желудочка по сравнению с контрольной группой [15].

Кроме того, ряд авторов указывают на выраженный антиаритмический эффект ФКр, что убедительно доказано работой M. Y. Ruda et al. [33]. В ходе исследования обследовано 60 пациентов с острым инфарктом миокарда. Пациентам обследуемой группы проводили внутривенную инфузию ФКр в период первых 6 ч после появления симптомов (2 г ФКр в виде болюса, затем двухчасовая инфузия со скоростью 4 г/ч), 24-часовое холтеровское мониторирование показало достоверное снижение частоты ранних желудочковых экстрасистол и количество эпизодов пароксизмальной желудочковой тахикардии при применении ФКр.

Благоприятное влияние ФКр на развитие аритмий сердца может быть обусловлено тем, что ФКр напрямую связывается с фосфолипидами мембран, изменяя их структурные и конформационные характеристики, что поддерживает нормальную работу ионных каналов в условиях острого и хронического повреждения [46].

В 2011 г. Кокрейновская группа опубликовала результаты метаанализа, включившего 1 474 взрослых пациента из 11 рандомизированных клинических исследований [14]. Авторы выявили, что использование ФКр приводило к снижению частоты аритмий и эпизодов диспноэ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в то время как эффекты препарата на летальность и прогрессию инфаркта миокарда были сомнительными.

Результаты последнего метаанализа, включившего 5 069 пациентов из 41 исследования, показали, что использование ФКр у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда, а также при кардиохирургических вмешательствах сопровождается достоверным снижением летальности по сравнению с контрольной группой [18]. Кроме того, введение ФКр приводило к увеличению фракции выброса левого желудочка, снижению частоты аритмий и потребности в инотропной поддержке после операций в условиях ИК. Тем не менее одним из ограничений проведенного метаанализа явился высокий риск систематической ошибки в отношении ряда вторичных точек в связи с низким качеством дизайна большинства исследований.

Таким образом, учитывая накопленные на сегодняшний день данные о положительном влиянии ФКр на летальность и ряд других клинических показателей у больных с патологией сердечно-сосудистой системы, требуется проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных исследований с целью получения убедительных данных об эффективности метаболической кардиопротекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ломиворотов В. В., Шмырев В. А., Ефремов С. М. и др. Динамика содержания тропонина I в сыворотке крови взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях нормотермического и гипотермического искусственного кровообращения // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 3–10.
2. Тимофеев А. Б., Шеголев А. В., Рыжман Н. Н. Современные подходы к терапии сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 68–75.
3. Balestrino M., Sarocchi M., Adriano E. et al. Potential of creatine or phosphocreatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease // Amino Acids. 2016. Jan 21. [Epub ahead of print].
4. Bottomley P. A., Panjra G. S., Lai S. et al. Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK Flux) predict clinical heart failure events and death // Sci. Transl. Med. – 2013. – Vol. 215, № 5. – P. 215re3.
5. Braunwald E., Kloner R. A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. – 1982. – Vol. 66, № 6. – P. 1146–1149.
6. 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, № 6. – P. 67–75.
7. Cleland J. G., Daubert J. C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, № 15. – P. 1539–1549.
8. Cossolini M., Sonzogni V., Di Dedda G. 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. – P. 442–443.

REFERENCES

1. Lomivorotov V.V., Shmyrev V.A., Efremov S.M. et al. Changes in troponin I content in the blood serum in adult patients with acquired valvular heart disease, having surgery with normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. Vestnik Anesteziol. i Reanimatol., 2014, vol. 11, no. 1, pp. 3-10. (In Russ.)
2. Timofeev A.B., Schegolev A.V., Ryzhman N.N. Current approaches to cardiac failure management in acute myocardial infarction. Vestnik Anesteziol. i Reanimatol., 2014, vol. 11, no. 1, pp. 68-75. (In Russ.)
3. Balestrino M., Sarocchi M., Adriano E. et al. Potential of creatine or phosphocreatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease. Amino Acids, 2016, Jan 21. [Epub ahead of print].
4. Bottomley P.A., Panjra G.S., Lai S. et al. Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK Flux) predict clinical heart failure events and death. Sci. Transl. Med., 2013, vol. 215, no. 5, pp. 215re3.
5. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation, 1982, vol. 66, no. 6, pp. 1146-1149.
6. 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, no. 6, pp. 67-75.
7. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N. Engl. J. Med., 2005, vol. 352, no. 15, pp. 1539-1549.
8. Cossolini M., Sonzogni V., Di Dedda G. 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, pp. 442-443.

9. Dayer M., Cowie M. R. Heart failure: diagnosis and healthcare burden // *Clin. Med.* – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 13–18.
10. Ferraro S., Codella C., Palumbo F. et al. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: a double-blind comparison trial versus placebo // *Clin. Cardiol.* – 1996. – Vol. 19, № 9. – P. 699–703.
11. Gebhard M. M. Myocardial protection and ischemia tolerance of the globally ischemia heart // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – Vol. 38, № 2. – P. 55–59.
12. 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. – P. 39–45.
13. Hearse J. Ischemia at the crossroads? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1988. – Vol. 2, № 1. – P. 9–15.
14. Horjus D. L., Oudman I., van Montfrans G. A. et al. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 11. – P. CD005184.
15. Iosseliani D. G., Koledinsky A. G., Kuchkina N. V. 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. – P. 10–14.
16. Jernberg T., Johanson P., Held C. et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 16. – P. 1677–1684.
17. Kolwicz S. C., Purohit S., Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113, № 5. – P. 603–616.
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. Jun 17. [Epub ahead of print].
19. Li T., Wang N., Zhao M. Neuroprotective effect of phosphocreatine on focal cerebral ischemia-reperfusion injury // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – № 2012. – P. 168756.
20. Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Chernyavsky A. M. et al. Preventive IABP use of levosimendan infusion in coronary patients with low left ventricular ejection fraction (< 35%) // *Patologiya krovoobrashcheniya I kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* – 2011. – № 2. – P. 49–54.
21. Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Efremov S. M. et al. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 596–603.
22. Lomivorotov V. V., Efremov S. M., Shmirev V. A. et al. Glutamine is cardioprotective in patients with ischemic heart disease following cardiopulmonary bypass // *Heart Surg. Forum.* – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. E384–E388.
23. Lygate C. A., Bohl S., ten Hove M. et al. Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 466–475.
24. Mastroroberto P., Di Tommaso L., Chello M. et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery // *Current Therapeutic Research.* – 1992. – № 51. – P. 37–45.
25. Melrose D. G., Dreyer B., Bentall H. H. et al. Elective cardiac arrest // *Lancet.* – 1955. – № 269. – P. 21–22.
26. 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.
27. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 11. – P. 1140–1151.
28. Opie L. H. Cardiac metabolism—emergence, decline, and resurgence. Part II // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – Vol. 26, № 9. – P. 817–830.
29. Perepech N. B., Nedoshivin A. O., Nesterova I. V. Neoton and thrombolytic therapy of myocardial infarction // *Ter. Arkh.* – 2001. – Vol. 73, № 9. – P. 50–55.
30. Pitt B., Zannad F., Remme W. J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709–717.
31. 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.
32. 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.
9. Dayer M., Cowie M. R. Heart failure: diagnosis and healthcare burden. *Clin. Med.*, 2004, vol. 4, no. 1, pp. 13-18.
10. Ferraro S., Codella C., Palumbo F. et al. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: a double-blind comparison trial versus placebo. *Clin. Cardiol.*, 1996, vol. 19, no. 9, pp. 699-703.
11. Gebhard M. M. Myocardial protection and ischemia tolerance of the globally ischemia heart. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1990, vol. 38, no. 2, pp. 55-59.
12. 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, no. 10, pp. 39-45.
13. Hearse J. Ischemia at the crossroads? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1988, vol. 2, no. 1, pp. 9-15.
14. Horjus D. L., Oudman I., van Montfrans G. A. et al. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, no. 11, pp. CD005184.
15. Iosseliani D. G., Koledinsky A. G., Kuchkina N. V. 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, no. 6, pp. 10-14.
16. Jernberg T., Johanson P., Held C. et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 16, pp. 1677-1684.
17. Kolwicz S. C., Purohit S., Tian R. Cardiac Metabolism and its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes. *Circ. Res.*, 2013, vol. 113, no. 5, pp. 603-616.
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2016, Jun 17. [Epub ahead of print].
19. Li T., Wang N., Zhao M. Neuroprotective effect of phosphocreatine on focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012, no. 2012, pp. 168756.
20. Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Chernyavsky A. M. et al. Preventive IABP use of levosimendan infusion in coronary patients with low left ventricular ejection fraction (< 35%). *Patologiya krovoobrashcheniya I kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 2011, no. 2, pp. 49-54.
21. Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Efremov S. M. et al. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 596-603.
22. Lomivorotov V. V., Efremov S. M., Shmirev V. A. et al. Glutamine is cardioprotective in patients with ischemic heart disease following cardiopulmonary bypass. *Heart Surg. Forum*, 2011, vol. 14, no. 6, pp. E384-388.
23. Lygate C. A., Bohl S., ten Hove M. et al. Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 2012, vol. 96, no. 3, pp. 466-475.
24. Mastroroberto P., Di Tommaso L., Chello M. et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. *Current Therapeutic Research.* – 1992. – № 51. – P. 37–45.
25. Melrose D. G., Dreyer B., Bentall H. H. et al. Elective cardiac arrest. *Lancet*, 1955, no. 269, pp. 21-22.
26. 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, no. 6, pp. 1810-1818.
27. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, no. 11, pp. 1140-1151.
28. Opie L. H. Cardiac metabolism—emergence, decline, and resurgence. Part II. *Cardiovasc. Res.*, 1992, vol. 26, no. 9, pp. 817-830.
29. Perepech N. B., Nedoshivin A. O., Nesterova I. V. Neoton and thrombolytic therapy of myocardial infarction. *Ter. Arkh.*, 2001, vol. 73, no. 9, pp. 50–55.
30. Pitt B., Zannad F., Remme W. J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1999, vol. 341, no. 10, pp. 709-717.
31. 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, no. 5, pp. 786-791.
32. 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, no. 2, pp. 190-200.

33. Ruda M. Y., Samarenko M. B., Afonskaya N. I. et al. 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.
34. Schaper J., Meiser E., Stämmler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts // *Circ. Res.* – 1985. – Vol. 56, № 3. – P. 377–391.
35. 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.
36. Sharov V. G., Afonskaya N. I., Ruda M. Y. 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. – Vol. 35, № 1. – P. 101–114.
37. Shen W., Spindler M., Higgins M. A. 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. – Vol. 39, № 3. – P. 537–544.
38. Smilari L., La Mela C., Santagati A. Study of left ventricular function in ischemic cardiomyopathies before and after phosphocreatine infusion. echocardiographic study // *Current Therapeutic Research.* – 1987. – Vol. 41. – P. 557–567.
39. Spindler M., Meyer K., Stromer H. et al. Creatine kinase deficient hearts exhibit increased susceptibility to ischemia-reperfusion injury and impaired calcium homeostasis // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 3. – P. H1039–H1045.
40. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // *Adv. Ther.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 99–123.
41. Tang L. H., Xia Z. Y., Zhao B. et al. Phosphocreatine preconditioning attenuates apoptosis in ischemia-reperfusion injury of rat brain // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – № 2011. – P. 107091.
42. Tani M., Neely J. R. Mechanisms of reperfusion injury by low Ca²⁺ and/or high K⁺ // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258, № 4. Pt 2. – P. H1025–H1031.
43. Tani M., Neely J.R. Role of intracellular Na⁺ in Ca⁺⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of pererfused ischemic rat hearts: possible of H⁺/Na⁺ exchange // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 4, № 65. – P. 1045–1056.
44. ten Hove M., Lygate C. A., Fischer A. et al. Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 19. – P. 2477–2485.
45. Thorelius J., Thelin S., Ronquist G. et al. Biochemical and functional effects of creatine phosphate in cardioplegic solution during aortic valve surgery – a clinical study // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 40, № 1. – P. 10–13.
46. Tokarska-Schlattner M., Epand R. F., Meiler F. et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e43178.
47. VanBenthuyzen K. M., McMurtry I. F., Horwitz L. D. Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79, № 1. – P. 265–274.
48. Vinten-Johansen J., Johnston W. E., Mills S. A. Reperfusion injury after temporary coronary occlusion // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1988. – Vol. 95, № 6. – P. 960–968.
49. 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.* – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 297–305.
50. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80, № 3. – P. 1107–1213.
33. Ruda M.Y., Samarenko M.B., Afonskaya N.I. et al. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1988, vol. 116, no. 2, Pt. 1, pp. 393-397.
34. Schaper J., Meiser E., Stämmler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ. Res.*, 1985, vol. 56, no. 3, pp. 377-391.
35. 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, no. 5, pp. 762-769.
36. Sharov V.G., Afonskaya N.I., Ruda M.Y. 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, vol. 35, no. 1, pp. 101-114.
37. Shen W., Spindler M., Higgins M.A. 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, vol. 39, no. 3, pp. 537-544.
38. Smilari L., La Mela C., Santagati A. Study of Left Ventricular Function in Ischemic Cardiomyopathies before and after Phosphocreatine Infusion. *Echocardiographic Study. Current Therapeutic Research.* –1987. – Vol. 41. – P. 557–567.
39. Spindler M., Meyer K., Stromer H. et al. Creatine kinase deficient hearts exhibit increased susceptibility to ischemia-reperfusion injury and impaired calcium homeostasis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, vol. 287, no. 3, pp. H1039–H1045.
40. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.*, 2012, vol. 29, no. 2, pp. 99-123.
41. Tang L.H., Xia Z.Y., Zhao B. et al. Phosphocreatine preconditioning attenuates apoptosis in ischemia-reperfusion injury of rat brain. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, no. 2011, pp. 107091.
42. Tani M., Neely J.R. Mechanisms of reperfusion injury by low Ca²⁺ and/or high K⁺. *Am. J. Physiol.*, 1990, vol. 258, no. 4, Pt 2, pp. H1025–H1031.
43. Tani M., Neely J.R. Role of intracellular Na⁺ in Ca⁺⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of pererfused ischemic rat hearts: possible of H⁺/Na⁺ exchange. *Circ. Res.*, 1989, vol. 4, no. 65, pp. 1045-1056.
44. ten Hove M., Lygate C.A., Fischer A. et al. Reduced inotropic reserve and Increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice. *Circulation*, 2005, vol. 111, no. 19, pp. 2477-2485.
45. Thorelius J., Thelin S., Ronquist G. et al. Biochemical and functional effects of creatine phosphate in cardioplegic solution during aortic valve surgery – a clinical study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 40, no. 1, pp. 10-13.
46. Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F. et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. e43178.
47. VanBenthuyzen K.M., McMurtry I.F., Horwitz L.D. Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro. *J. Clin. Invest.*, 1987, vol. 79, no. 1, pp. 265-274.
48. Vinten-Johansen J., Johnston W.E., Mills S.A. Reperfusion injury after temporary coronary occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988, vol. 95, no. 6, pp. 960-968.
49. 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.*, 2005, vol. 46, no. 3, pp. 297-305.
50. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80, № 3. – P. 1107–1213.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения
им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России,
630055, г. Новосибирск, ул. Режунинская, д. 15.
Тел./факс: 8 (383) 332-51-82; 8 (383) 332-24-37.

Ломиворотов Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной работе, руководитель центра
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: vvlom@mail.ru

Абубакиров Марат Николаевич
врач отделения анестезиологии-реанимации.
E-mail: amn-89@mail.ru

Фоминский Евгений Васильевич
кандидат медицинских наук, врач отделения
реанимации-интенсивной терапии взрослых.
E-mail: evfominskiy@gmail.com

Шмырев Владимир Анатольевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии-реанимации.
E-mail: shmyrevv@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

*E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation
Pathology, Russian Ministry of Health,
15, Rezhunovskaya St., Novosibirsk, 630055
Phone/Fax: +7 (383) 332-51-82; +7 (383) 332-24-37.*

Vladimir V. Lomivorotov
*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Center.
E-mail: vvlom@mail.ru*

Marat N. Abubakirov
*Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: amn-89@mail.ru*

Evgeny V. Fominskiy
*Candidate of Medical Sciences, Doctor of Intensive Care
Department for Adults.
E-mail: evfominskiy@gmail.com*

Vladimir A. Shmyrev
*Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Department.
E-mail: shmyrevv@gmail.com*