

Применение креатинфосфата при состояниях, связанных с нарушением энергетических процессов в клетке: краткое описание результатов прошлых и настоящих исследований

A.V. Gaddi, MD ^{a*}, P. Galuppo, BS Micr. ^b, J. Yang, MD ^c

^a«Каравелли Лабораториз энд Техониос ЕвродженЛаб» (Caravelli Laboratories & Techonios EuroGenLab), Болонья, Италия

^bМеждународный отдел по медицинским вопросам, «Альфа Вассерманн» (Alfa Wassermann), Милан, Италия

^cКардиологическое отделение, Больница г. Пекин, Национальный центр геронтологии, Китай

Получено 2 декабря 2016 г.; принято к печати 20 декабря 2016 г.; предварительная онлайн-публикация 14 марта 2017 г.

Актуальность темы	Креатинфосфат (КФ) играет основополагающую роль в физиологических процессах, поскольку поддерживает жизнеспособность и активность клеток, в особенности мышечной ткани, за счет обеспечения их энергией, образующейся в результате химических реакций. С его дефицитом связаны множество патологических состояний, вызванных острой или хронической ишемией. По этим причинам в течение многих лет его использовали в качестве кардиопротектора при хирургических вмешательствах на сердце и при медикаментозном лечении сердечно-сосудистых заболеваний.
Цель	В настоящей статье приведен краткий обзор основных характеристик экзогенного КФ.
Методы	С целью выявления значимой информации и ссылок были изучены ранее опубликованные статьи, посвященные КФ. Был выполнен обзор и классификация результатов отдельных исследований, в зависимости от тем, рассматриваемых в настоящей статье. Изученные результаты позволили обнаружить дополнительную интересную информацию о фармакологической роли этой молекулы.
Результаты	Помимо хорошо изученных эффектов КФ, касающихся обеспечения клеток энергией и восстановления функции, появляются новые доказательства, свидетельствующие о наличии у него антиоксидантного и анти-апоптозного действия. Хорошо обосновано применение КФ в качестве вспомогательного средства в периоперационном периоде и интраоперационно при хирургических вмешательствах на сердце (замена клапана, аорто-коронарное шунтирование, хирургическая коррекция врожденных пороков сердца), а также в качестве вспомогательного средства при медикаментозном лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда, а также острая и хроническая сердечная недостаточность. В частности, к многообещающим новым возможным областям применения КФ в неврологии можно отнести ишемию головного мозга, а также гипоксически-ишемическую энцефалопатию.
Заключение	В настоящей обзорной статье описано значение терапии КФ у пациентов кардиологического профиля, в частности кардиопротективное действие при кардиоплегии и миокардиопатиях, имеющих различную этиологию и патогенез, а также роль КФ при применении по другим клиническим показаниям, в том числе при восстановлении скелетной мускулатуры и при неврологических заболеваниях.
Ключевые слова	Креатинфосфат • Кардиоплегия • Сердечно-сосудистая хирургия • Инфаркт миокарда • Сердечная недостаточность • Ишемия головного мозга

Введение

Eggleton (1927) выделил креатинфосфат (КФ)* 1 из мышечной ткани животных [1]. Тем не менее, благодаря последующим достижениям в биохимии, было показано, что он также синтезируется в организме человека.

Обратимая реакция фосфорилирования креатина с образованием КФ осуществляется в периферических тканях с участием фермента креатинкиназы (КК): Креатин (К) + АТФ (аденозинтрифосфат) \leftrightarrow Н⁺ + КФ + АДФ (аденозиндифосфат). В мышечной ткани содержится примерно 90 % всех запасов креатинфосфата в

*Ответственный автор: Caravelli Laboratories & Techonios EuroGenLab, Bologna, Italy, Via Zamboni 8, 40100, Bologna, Italy., эл. почта: profgaddi@gmail.com

¹2-[метил-[(Е)-N'-фосфонокарбамимидоил]амино]уксусная кислота (IUPAC).

© 2017 Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). Опубликовано Elsevier B.V. Эта статья находится в свободном доступе и распространяется по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4-0/>).

организме [2].

Cain и Davies (1962) ингибировали КФ в экспериментальной модели и наблюдали быстрое уменьшение уровней АТФ до таких значений, что осуществление мышечных сокращений было невозможно в связи с недостаточным количеством этого вещества для образования актомиозиновых комплексов и реализации процесса сокращения [3]. Эти данные подтвердили основополагающую роль КФ/КК в обеспечении быстрого синтеза АТФ, что имеет особенно важное значение в ситуациях, сопровождающихся высокой метаболической активностью.

Gudbjarnason (1970) установил, что при ишемии происходит быстрое истощение запасов высокоэнергетических фосфатов (ВЭФ), таких как АТФ и КФ [4]. Кроме того, было установлено, что в различных экспериментальных моделях сердечно-сосудистых заболеваний [5], включая сердечно-сосудистые заболевания у человека [6,7], отмечается нарушение обмена ВЭФ. Истощение запасов высокоэнергетических фосфатов сочетается с разрушением сарколеммы и необратимым повреждением клетки [8].

Jun и соавт. (2014) также наблюдали нарушение метаболизма ВЭФ при ишемии головного мозга. Они установили, что после продолжительной остановки сердца и на фоне продолжительной ишемии отмечается истощение запасов АТФ и КФ в коре головного мозга и гиппокампе [9].

Цель настоящего обзора состоит в описании существующих показаний к применению КФ, а также новых возможностей терапии КФ при заболеваниях сердца и головного мозга, сопровождающихся нарушением обмена энергии в клетке.

Биологическая активность КФ

КФ-челнок

Креатинфосфат играет основополагающую роль в поддержании функции всех тканей человека, обладающих высокими энергетическими потребностями (сердце, скелетные мышцы, головной мозг). Хотя основным энергетическим соединением, которое используется для мышечного сокращения, является АТФ, основным переносчиком энергии выступает КФ [10], который выполняет роль челнока между участками образования и использования АТФ [11]. Изначально аденозинтрифосфат образуется в митохондриях клетки, а местом утилизации АТФ при мышечном сокращении является миофибрилла. Однако, в связи с тем, что прямой транспорт молекул АТФ через митохондриальную мембрану затруднен, перенос энергии осуществляется посредством реакции фосфорилирования креатина с образованием КФ — это и есть «КФ-челнок». Креатин получает высокоэнергетическую фосфатную группу от АТФ в межмембранном пространстве митохондрий, а затем отдает ее в реакции фосфорилирования АДФ в саркоплазме (т. е. АТФ + креатин), что обеспечивает мышечное сокращение. Доступность аденозинтрифосфата и КФ регулируется посредством «КФ-челнока» в зависимости от потребности ткани в энергии [11].

В сердце аденозинтрифосфат необходим для поддержания жизнеспособности клеток и насосной функции миокарда. В связи с очень небольшим содержанием АТФ в сердце, в сравнении с его потребностью в нем, клетки миокарда должны постоянно восполнять запасы АТФ для поддержания жизнеспособности и сократительной функции.

Уменьшение содержания КФ в клетках: физиологические и патологические аспекты

Несколько исследований, выполненных за всю историю развития кардиологии, были посвящены изучению влияния нарушенного метаболизма ВЭФ, сначала в экспериментальных моделях сердечно-сосудистых заболеваний, а затем у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно результатам предварительных экспериментов, выполненных Hearse (1979) [12] и Whitman (1985) [13] на изолированном сердце крыс в условиях гипоксии и сердце кроликов, подвергнутом ишемии, соответственно, отмечено уменьшение содержания КФ в миокарде, снижение сократительной способности и более медленное истощение запасов АТФ. В более позднем исследовании в модели гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности у свиней Ye и соавт. (2001) отмечали уменьшение соотношения КФ/АТФ и уменьшение высвобождения изофермента креатинкиназы сообразно степени выраженности гипертрофии миокарда [14].

Эти экспериментальные данные были подтверждены результатами патоморфологических исследований у человека. Nardy и соавт. (1991) наблюдали уменьшение соотношения КФ/АТФ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [6]. Кроме того, было показано, что, согласно результатам многофакторного анализа данных пациентов с сердечной недостаточностью, соотношение КФ/АТФ является значимым независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (5 % при соотношении КФ/АТФ > 1,6; 10 % при соотношении КФ/АТФ < 1,6) [7].

Neubaueг и соавт. (1992) сообщили, что уменьшение соотношения КФ/АТФ в миокарде коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности и соотношение КФ/АТФ увеличивается после применения КФ. Это ведет к улучшению класса сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической

ассоциации (NYHA) [15].

В новых исследованиях, выполненных с применением биохимических маркеров сердечной недостаточности, таких как уровень натрийуретического пептида типа В в плазме крови [16], было показано, что между соотношением КФ/АТФ и тяжестью сердечной недостаточности отмечается отрицательная корреляционная связь.

Наконец, ткань мозга также чувствительна к ишемическому повреждению в связи с ее высокой метаболической активностью, ограниченными внутренними запасами энергии и критической зависимостью от аэробного метаболизма глюкозы [17].

Jun и соавт. (2014) в исследованиях на животных показали, что после продолжительной остановки сердца, индуцированной ишемией, происходит частичное истощение запасов АТФ и КФ в коре головного мозга и гиппокампе, что указывает на важность достаточного содержания КФ для предотвращения повреждения головного мозга после ишемии/реперфузии [9].

Применение экзогенного креатинфосфата для профилактики нарушения энергетических процессов в клетке

Креатинфосфат является первым соединением, запасы которого истощаются при ишемии, аноксии и токсических кардиомиопатиях [18,19]. При этом в стрессовых ситуациях, таких как гипоксия, захват экзогенного КФ клетками миокарда увеличивается [20,21].

Это позволяет предположить, что введение КФ во внеклеточное пространство может компенсировать дефицит энергии [22]. Таким образом, для оценки эффектов экзогенного КФ при состояниях, сопровождающихся нарушением энергетического обмена в клетке, были выполнены несколько экспериментальных исследований.

Было показано, что креатинфосфат угнетает активность ферментов, участвующих в катаболизме аденозинмонофосфата (АМФ): АМФ-деаминазы и 5'-нуклеотидазы [23]. При угнетении активности 5'-нуклеотидазы аденин сохраняется в форме АМФ и, поскольку реакция образования АДФ с участием аденилаткиназы является обратимой, АДФ (и АТФ) продолжает образовываться.

Креатинфосфат также сохраняет запасы аденилового нуклеотида благодаря влиянию на синтез *de novo*. Креатинфосфат устраняет угнетающее действие АДФ на активность фосфорибозилпирофосфат (PRPP) синтетазы — фермента, катализирующего образование PRPP в ходе реакции «рибозо-5-фосфат + АТФ», — что ведет к синтезу новых молекул аденилового нуклеотида [23].

В одном исследовании *in vitro* и *in vivo* с использованием миокарда, подвергнутого ишемии [24], было показано, что экзогенный КФ в концентрации 10 ммоль способствовал уменьшению накопления лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина в клетках, тем самым стабилизируя мембраны кардиомиоцитов и предотвращая развитие аритмий.

Кроме того, КФ оказывает защитное действие на структуру мембраны посредством прямого взаимодействия с мембранными фосфолипидами. При таком электрическом взаимодействии экзогенный и эндогенный КФ действует как цвиттер-ион [23]. Противоположные заряды взаимодействуют с заряженными фосфолипидами, расположенными по обе стороны сарколеммы [25], повышая ее стабильность.

Мембраностабилизирующее действие креатинфосфата также свидетельствует в пользу его способности защищать сердце от других вариантов повреждений, помимо ишемического, таких как оксидативный стресс.

Свободные радикалы считаются основной причиной повреждения миокарда, особенно в процессе ишемии и реперфузии [26]. Zucchi и соавт. (1989) показали, что избыточное образование малонового диальдегида (МДА), вызванное свободными радикалами, было выражено в существенно меньшей степени в присутствии низких концентраций КФ [27]. Более того, Sonogev и соавт. (1991) объяснили механизм антиоксидантного действия КФ, подтвердив, что КФ действует на липидный бислой, организуя правильное положение фосфолипидов в структуре мембраны [28].

Zhang и соавт. (2015) показали, что применение КФ способствовало уменьшению высвобождения определенных воспалительных маркеров, таких как сывороточная креатинкиназа (КК), миелопероксидаза (МПО) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ), в условиях экспериментов с ишемией/реперфузией (И/Р), а также что такое уменьшение содержания этих сывороточных маркеров было ассоциировано с уменьшением размеров зоны инфаркта миокарда [29].

Azova и соавт. (2015) изучали анти-апоптотное действие КФ на кардиомиоцитах мышцей со спонтанной артериальной гипертензией [30]. Было установлено, что КФ способствует существенному уменьшению апоптоза за счет уменьшения содержания, запускающего апоптоз белка (Bax) и увеличения содержания, угнетающего апоптоз белка (Bcl-2) в сравнении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (веществом, обладающим анти-апоптотным действием).

В недавно выполненном исследовании с использованием модели острого повреждения спинного мозга (ПСМ) на высоком уровне, связанного с уменьшением сердечного выброса, у крыс линии Спрег-Доули [31] изучали кардиопротективное действие КФ на ультраструктуру кардиомиоцитов и экспрессию кальций-

чувствительного рецептора (CaSR): применение КФ сопровождалось уменьшением некроза миокарда и сохранением нормального энергетического баланса для осуществления метаболических реакций. Кроме того, на фоне терапии креатинфосфатом отмечено уменьшение степени увеличения содержания, запускающего апоптоз белка CaSR, и это может являться основой механизма, посредством которого КФ уменьшает апоптоз кардиомиоцитов после ПСМ и других травм.

Клиническое применение КФ в кардиологии

Защитное действие экзогенного КФ при хирургических вмешательствах на сердце и при медикаментозном лечении сердечно-сосудистых заболеваний описано в многочисленных контролируемых клинических исследованиях и основано на оценке различных клинических, гемодинамических и ультраструктурных параметров.

Применение КФ в сердечно-сосудистой хирургии

Основным компонентом в развитии ишемии миокарда во время хирургических вмешательств является неадекватное снабжение клеток энергией, вызванное истощением запасов ВЭФ. Поскольку ВЭФ имеют критическое значение для поддержания жизнеспособности клеток и восстановления сократительной функции после ишемии, сохранение запасов этих соединений является основной целью при любой процедуре, направленной на уменьшение объема ишемического повреждения.

Широко изучено кардиопротективное действие КФ при добавлении его в кардиоплегические растворы (в концентрации 10 ммоль/л) и/или при введении КФ в периоперационном периоде при различных хирургических вмешательствах на сердце, в том числе при замене клапана (ЗК), аорто-коронарном шунтировании (АКШ) и хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Эффекты обобщены в таблице 1.

Применение КФ при кардиоплегии

В первом исследовании у человека, проведенном Semenovskiy и соавт. (1987), было показано, что добавление КФ к кардиоплегическому раствору привело к более эффективному восстановлению синусового ритма и уменьшению потребности в дефибрилляции [32]. Кроме того, содержание высокоэнергетических соединений у пациентов, получавших КФ, осталось на том же уровне, что и до оперативного вмешательства. Аналогичные результаты были получены D'Alessandro и соавт. (1987), которые также наблюдали значимое уменьшение потребности в инотропной поддержке и уменьшение частоты патологических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в послеоперационном периоде у пациентов, получавших КФ [33].

Таблица 1. Клинические эффекты КФ в сердечно-сосудистой хирургии.

Применение КФ	Клинический исход	Источники
Только при кардиоплегии (ЗК, АКШ, коррекция ВПС) или также в периоперационном периоде; только в периоперационном периоде (АКШ)	<ul style="list-style-type: none"> • Восполнение содержания высокоэнергетических фосфатов в сердечной мышце и восстановление структур клеток • Улучшение спонтанного восстановления синусового ритма после снятия зажима • Уменьшение потребности в дефибрилляции и общего количества разрядов при дефибрилляции • Уменьшение потребности в применении инотропных препаратов и их дозы • Уменьшение числа аритмических осложнений • Уменьшение частоты развития атриовентрикулярной блокады 3 степени • Уменьшение высвобождения миокардиальных ферментов (тропонинов, КФК и КФК-МВ) 	[32-43]

ЗК — замена клапана; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ВПС — хирургическая коррекция врожденных пороков сердца; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ.

Chambers и соавт. (1991) изучали защитное действие экзогенного КФ на миокард посредством измерения изменений двойного лучепреломления при микроскопии в поляризованном свете в ответ на введение АТФ или кальция [34]. Для оценки сохранения сократительной способности миокарда с помощью двойного лучепреломления была выполнена интраоперационная биопсия миокарда обоих желудочков сердца пациентов, которым выполняли (главным образом) аорто-коронарное шунтирование. У пациентов, получивших КФ в количестве 10 ммоль/л в составе кардиоплегического раствора, наблюдалась значительно более высокая сократительная способность эндокарда и правого желудочка после ишемии, чем в контрольной группе.

Cossolini и соавт. (1993) выполнили исследование у новорожденных и детей (возраст от 9 дней до 13 лет), которым была выполнена операция на открытом сердце по поводу врожденного порока сердца [35]. После реперфузии в группе, получавшей КФ, наблюдались существенно более высокая частота случаев спонтанного восстановления синусового ритма, более низкая частота случаев АВ блокад, а кроме того, им требовалось значительно меньшее число разрядов при дефибрилляции для восстановления синусового ритма, по сравнению с контрольной группой. Фибрилляция желудочков и прочие аритмии в послеоперационном периоде развивались значительно реже. Пациентам, получавшим КФ, также требовались существенно более низкие дозы инотропных средств.

Zhidkov и соавт. (2007) оценивали защитное действие на миокард различных кардиоплегических растворов, применяемых во время оперативного вмешательства по поводу замены клапана [36]. В исследовании было установлено, что кардиоплегический раствор Consol с добавкой КФ и инсулина (Consol-MF) обладает более выраженным кардиопротективным действием, нежели кардиоплегический раствор St. Thomas. Более того, раствор Consol-MF был более эффективен, чем кардиоплегический раствор Consol без добавок в отношении уменьшения частоты случаев остановки сердца по причине фибрилляции и потребности в инотропной поддержке, его применение способствовало уменьшению риска возникновения аритмий и увеличению частоты случаев спонтанного восстановления сердечной деятельности.

Тао и Shoxian (2001) показали, что степень увеличения активности сывороточных ферментов (КФК, КФК-МВ, ГБДГ и АСТ) в послеоперационном периоде была меньше у пациентов, получавших кардиоплегический раствор с добавкой КФ во время открытой операции на сердце. У пациентов, получавших КФ, активность ферментов уменьшалась быстрее, чем в контрольной группе, что предполагает более легкую степень повреждения миокарда и более быстрое восстановление у пациентов, получавших КФ [37].

Эти результаты клинических исследований недавно были подтверждены Guo-han и соавт. (2013), которые оценивали защитное действие на миокард экзогенного КФ, добавленного в кардиоплегический раствор, посредством измерения маркеров повреждения сердца до и после наложения зажима на аорту у пожилых пациентов, которым выполняли АКШ [38]. У пациентов, получавших КФ, отмечалась более низкая активность КФК, КФК-МВ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также более низкое содержание малонового диальдегида (МДА) и сердечного тропонина Т в сыворотке крови (рисунок 1). С другой стороны, у пациентов, получавших КФ, в сыворотке крови поддерживалась более высокая концентрация супероксиддисмутазы (СОД) (рисунок 2). Более того, в результате исследования ультраструктуры миокарда при электронной микроскопии было установлено, что матрикс митохондрий остается сохраненным только у пациентов, получавших КФ (рисунок 3).

Применение КФ в периоперационном периоде при аорто-коронарном шунтировании

Кардиопротективное действие КФ, назначаемого в периоперационном периоде, изучали у пациентов с АКШ.

В исследовании Cisowski и соавт. (1996) пациентам во время операции вводили обогащенный КФ кардиоплегический раствор St. Thomas или кардиоплегический раствор St. Thomas без добавок [39]. Кроме того, в группе, получавшей КФ, этот препарат вводили внутривенно в суточной дозе 6 г в течение трех дней до хирургического вмешательства, а также в суточной дозе 4 г в течение двух дней после него. Пациентам, получавшим КФ, требовалось меньшее количество разрядов и разряды меньшей мощности при дефибрилляции для восстановления функции сердца после АКШ, у них наблюдалась меньшая частота желудочковых аритмий в раннем послеоперационном периоде, они в меньшей степени нуждались в инотропной поддержке, и у них определялась более низкая степень повреждения сарколеммы в биоптатах миокарда.

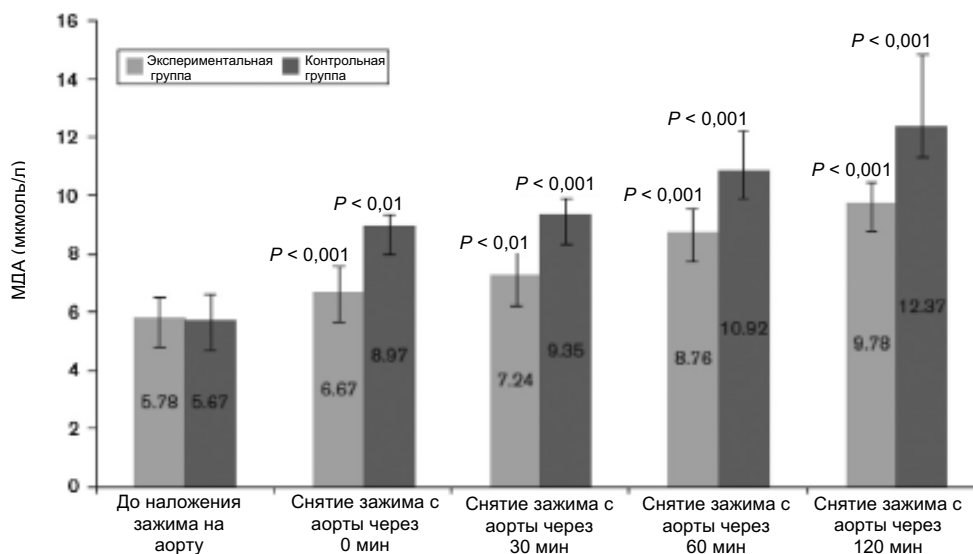
В исследовании, выполненном Donegani и соавт. (1989), пациенты получали КФ в дозе 2 г внутривенно капельно до начала хирургического вмешательства, в период сразу же после снятия зажима с аорты и в течение двух дней после хирургического вмешательства (4 г/сут) [40]. В группе, получавшей КФ, отмечалось значительно лучшее спонтанное восстановление синусового ритма, а случаи развития АВ блокад наблюдались только в контрольной группе. В послеоперационном периоде такие показатели, как наблюдаемая тенденция ишемических изменений на ЭКГ и потребность в инотропной поддержке, также были лучше у пациентов, получавших КФ.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Paganì и Musiani (1992), в рамках которого КФ вводили внутривенно до и после остановки сердца [41]. В группе, получавшей КФ, отмечались более легкое восстановление синусового ритма, более низкая частота развития аритмий и значимо более низкая активность ферментов (КФК-МВ, КФК).

Нару и соавт. (2011) изучали применение КФ в суточной дозе 4 г в течение двух дней послеоперационного периода после хирургического вмешательства на сердце [42]. Согласно результатам эхокардиографии, выполненной в раннем послеоперационном периоде (один день после хирургического вмешательства) пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), в группе, получавшей КФ, нормализация сократительной способности миокарда происходила лучше, а частота аритмий была ниже, чем в контрольной

группе (в два раза ниже). Наконец, количество экстубированных пациентов и пациентов, выписанных из отделения интенсивной терапии, в течение первых 12 часов после хирургического вмешательства было больше в группе, получавшей КФ, по сравнению с контрольной группой.

Позднее Varayev и соавт. (2012) изучали применение экзогенного КФ для уменьшения частоты и тяжести ишемии в периоперационном периоде, а также профилактики аритмий в периоперационном периоде у трех разных групп пациентов, которым выполняли АКШ [43]. Одна группа получала КФ в концентрации 2,5 г на литр кардиоплегического раствора, а затем внутривенно в дозе 4 г/сут в течение 1–3 дней послеоперационного периода в зависимости от тяжести повреждения миокарда. Вторая группа получала КФ в дозе 4 г непосредственно перед подключением экстракорпорального кровообращения, а затем внутривенно в дозе 4 г/сут в течение 1–3 дней послеоперационного периода. Контрольная группа не получала КФ. Было установлено, что частота ишемии миокарда в периоперационном периоде (подтверждена при ЭКГ, ЭХО-КГ и по результатам исследования биохимических маркеров) и потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде были значительно ниже в обеих группах, получавших КФ, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, вероятность нормализации сегмента ST и частота спонтанного восстановления синусового ритма в операционной были существенно выше в обеих группах, получавших КФ.



Изменение содержания МДА в экспериментальной и контрольной группах ($\bar{X} \pm S$). МДА — малоновый диальдегид.

Рисунок 1. Различия в содержании МДА между группой пациентов, получавших КФ, и контрольной группой пациентов, которым выполняли АКШ.

Воспроизведено с разрешения из публикации 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(1):48-53

Поскольку все дозы КФ, введенные до и после хирургического вмешательства (2–4 г/сут в течение максимум 3 дней) были эффективны и отличались хорошей переносимостью и благоприятным соотношением «риск-польза», рекомендуется вводить полную дозу КФ в течение 2–3 дней до и после хирургического вмешательства.

Применение КФ при остром инфаркте миокарда

Положительное влияние КФ, выявленное на моделях острой ишемии миокарда у животных, также наблюдается в клинических условиях. Эти эффекты обобщены в таблице 2.

В клиническом исследовании у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) Ruda и соавт. (1988) описали антиаритмическое действие КФ при его внутривенном введении в течение шести часов после появления симптомов (2 г в/в болюсно с последующим в/в капельным введением в течение 2 часов со скоростью 4 г/ч) [44]. Согласно результатам холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 24 часов, такие показатели, как частота желудочковых экстрасистол, а также количество парасизмов желудочковой тахикардии были существенно ниже в группе, получавшей КФ, по сравнению с контрольной группой.

Аналогичные результаты были получены в работе Stejfa и соавт. (1993) [45]. Эти исследователи сообщили о том, что у пациентов с ОИМ, которым вводили КФ, на основании мониторинга ЭКГ наблюдалось меньшее количество тяжелых сердечных приступов. И вновь, результаты холтеровского мониторирования ЭКГ указывали на то, что частота желудочковых аритмий в течение первых 24 часов у

пациентов, получавших КФ, на 30–40 % ниже, чем в контрольной группе.

Reimers и соавт. (1994) также наблюдали заметно более низкую активность КФК и КФК-МВ в сыворотке крови при более продолжительном периоде ежедневного внутривенного введения КФ (4 г болюсно на момент госпитализации, 6 г в течение следующих 2 часов и 6 г/24 часа в виде непрерывной инфузии в течение 5 дней) [46].

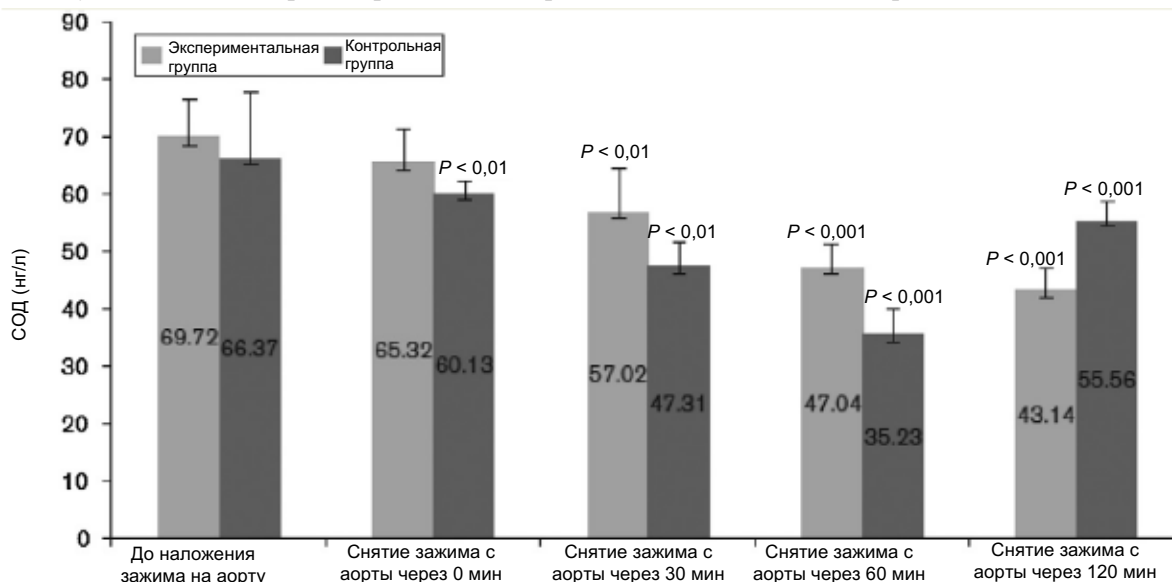
Более низкая активность ферментов и/или уменьшение частоты возникновения аритмий у пациентов, получавших КФ, также описаны в других исследованиях. В исследовании Coraggio и соавт. (1987) у пациентов, получающих КФ, были выявлены более низкие пиковые значения активности маркеров повреждения кардиомиоцитов (КФК и КФК-МВ) [47]. Cini и соавт. (1987) наблюдали более быстрое улучшение со стороны изменений сегмента ST и меньшую частоту желудочковых аритмий на фоне применения КФ в сравнении с контрольной группой [48]. Raisaro и соавт. (1989) сообщили, что у пациентов, получавших КФ, отмечаются более низкие индексы повреждения миокарда по данным электрокардиографии и эхокардиографии, чем у пациентов контрольной группы [49]. Ни в одном из исследований применение КФ в терапии острого инфаркта миокарда не было связано с развитием каких-либо значимых побочных эффектов, что было также показано в исследовании Samilova и соавт. (1991) [50].

Pereresh и соавт. (1993) оценивали гемодинамику и сократительную способность миокарда у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, которые получали КФ в общей дозе 30 г в течение 6 дней после начала заболевания в дополнение к стандартной терапии [51]. Было установлено, что креатинфосфат позволяет предотвратить дилатацию левого желудочка и развитие застойной сердечной недостаточности благодаря уменьшению преднагрузки, а также поддерживать сократительную способность миокарда без существенного изменения гемодинамических параметров.

Во втором исследовании Pereresh и соавт. (2001) подтвердили терапевтическое действие КФ на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с ОИМ, получающих тромболитическую терапию [52]. Тромболитическая терапия с применением препаратов стрептокиназы сама по себе не способна предотвратить прогрессирование дилатации левого желудочка в течение первых месяцев после развития ОИМ. У пациентов, получавших КФ в качестве дополнительной меры в течение острого периода инфаркта миокарда, не зарегистрировано увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка.

Применение КФ при острой и хронической сердечной недостаточности

Эффекты КФ у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью кратко описаны в таблице 2.



Изменение концентрации СОД в экспериментальной и контрольной группах ($X \pm S$). СОД — супероксиддисмутаза.

Рисунок 2. Различия в концентрации СОД между группой пациентов, получавших КФ, и контрольной группой пациентов, которым выполняли АКШ.

Воспроизведено с разрешения из публикации 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(1):48-53

В наиболее крупном исследовании по применению КФ у пациентов с сердечной недостаточностью

Grazioli и соавт. (1989) наблюдали эффекты добавления КФ (2 г/сут в/в в течение 3 недель) к стандартной терапии (дигиталис, диуретики, нитраты) [53]. Всего 1174 пациента с сердечной недостаточностью были рандомизированы в одну из двух групп: группу, получавшую КФ (739), и группу, не получавшую КФ (435). В исследовании было показано, что в группе КФ наблюдалось существенное улучшение со стороны основных симптомов и признаков ишемии (стенокардия напряжения, потребность в применении нитроглицерина сублингвально и инверсия зубца Т на ЭКГ), а также значимое уменьшение частоты желудочковых экстрасистол.

Andreev и соавт. (1992) изучали эффекты КФ и дигоксина у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии II–III класса по NYHA [54]. Комбинированная терапия сопровождалась увеличением фракции выброса левого желудочка, уменьшением общего периферического сопротивления сосудов, а также уменьшением частоты желудочковых экстрасистол и пароксизмальной желудочковой тахикардии. Кроме того, отмечено улучшение клинического состояния пациентов с уменьшением степени тяжести одышки и частоты приступов стенокардии, а также уменьшение потребности в использовании нитроглицерина.

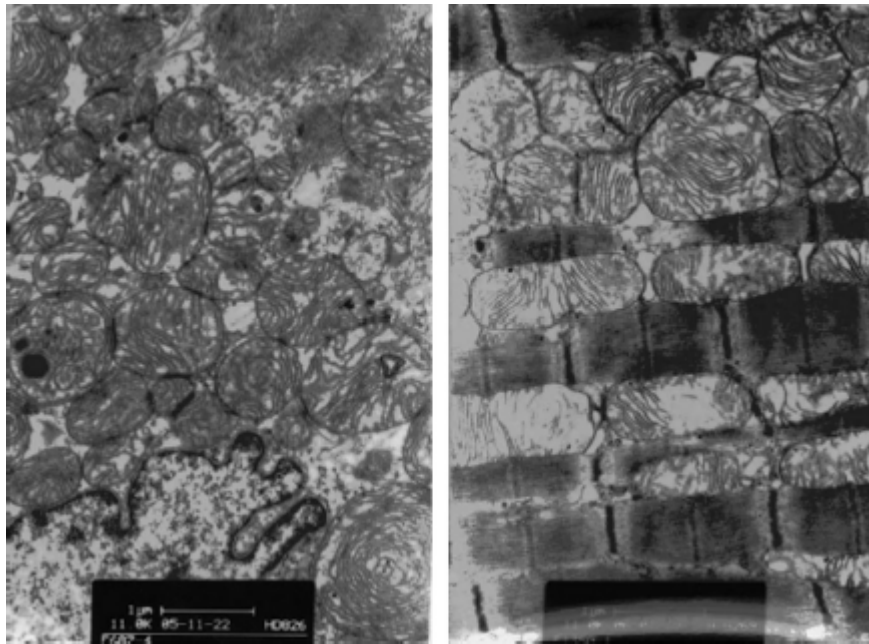


Рисунок 3. Ультраструктура миокарда (митохондрия) до снятия зажима с аорты в контрольной группе (левое изображение) и в группе, получавшей КФ (правое изображение), у пациентов, которым выполняли АКШ. Воспроизведено с разрешения из публикации Guo-Han C, Jian-Hua G, Xuan H, Jinyi W, Rong L, Zhong-Min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron Artery Dis.* 2013;24(1):48-53

Таблица 2. Клинические эффекты КФ при медикаментозном лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение КФ	Клинический исход	Источники
Острый инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение сократительной способности сердечной мышцы • Улучшение фракции выброса, фракции укорочения и показателей гемодинамики • Улучшение качества жизни и функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA • Улучшение со стороны признаков ишемии миокарда на ЭКГ • Расширение физической активности 	[44–52]
Хроническая и острая сердечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение частоты развития аритмий • Уменьшение дилатации полости левого желудочка • Уменьшение частоты случаев разрывов стенки сердца • Сокращение применения нитроглицерина • Уменьшение активности миокардиальных ферментов (КФК, КФК-МВ, ЛДГ) • Уменьшение выраженности одышки, застоя крови в легких, стенокардии напряжения • Уменьшение выраженности периферических отеков 	[53–57]

КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

В более позднем исследовании Wang и соавт. (2008) оценивали влияние КФ на функцию левого желудочка и содержание мозгового натрийуретического пептида в плазме крови у пациентов с сердечной недостаточностью [55]. У пациентов, получавших КФ в дозе 2 г один раз в сутки в течение 14 дней, отмечались значимые улучшения со стороны фракции выброса левого желудочка, ударного объема и сердечного выброса по сравнению с контрольной группой, а также существенное уменьшение содержания натрийуретического пептида типа В.

Наконец, Ying и соавт. (2013) оценивали клиническую эффективность добавления КФ (2 г/сут в течение 14 дней) к гипотензивному препарату, содержащему лозартан калия (50 мг) и гидрохлортиазид (12,5 мг), в сравнении с монотерапией гипотензивным препаратом у пациентов с артериальной гипертензией с диастолической дисфункцией левого желудочка [56]. В обеих группах отмечалось существенное снижение артериального давления на фоне лечения. Однако улучшение со стороны диастолической дисфункции было выражено в большей степени в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии.

Применение экзогенного КФ при сниженной работоспособности скелетных мышц

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью наблюдается уменьшение функциональных возможностей скелетных мышц [57–60]. Увеличение нагрузки у пациентов с застойной сердечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести ведет к истощению запасов КФ и уменьшению значений рН в поверхностном сгибателе пальцев кисти [61]. Lunde и соавт. (2001) подтвердили, что во время физической нагрузки у пациентов с сердечной недостаточностью скорость разрушения КФ выше, а значение рН в мышцах ниже, чем у здоровых лиц [62].

В нескольких исследованиях оценивали возможное влияние КФ на работоспособность скелетных мышц у пациентов с гипотрофией и гипотонией мышц после хирургического вмешательства и иммобилизации гипсовой повязкой.

Как Satolli и Marchesi (1989) [63], так и Agnese и соавт. (1992) [64] показали, что у пациентов, получавших КФ, во время физиотерапии и кинезитерапии по поводу мышечной гипотонии и гипотрофии отмечалось более быстрое и более полное восстановление мышечной активности и силы, чем у пациентов контрольной группы, которые получали только физио- и кинезитерапию.

Наконец, Pirola и соавт. (1991) сообщили, что применение КФ улучшает восстановление мышечной массы даже у пожилых пациентов с гипотрофией мышц бедра в связи с переломом бедренной кости [65]. После курса физиотерапии и кинезитерапии у пациентов, дополнительно получавших КФ, отмечалось более полное восстановление фактической массы мышц (измеренной при двухмерной эхографии), по сравнению с пациентами, которые получали только физио- и кинезитерапию.

Перспективные новые области применения КФ

За последние годы было опубликовано множество статей, посвященных новым перспективным областям применения КФ и родственных соединений у животных и человека.

В таблице 3 обобщены перспективные области клинического применения КФ.

В недавней статье было описано, что применение КФ у пациентов с пурпурой Шенлейна — Геноха и ранней стадией повреждения почек способствует уменьшению концентрации КИМ-1 (молекулы повреждения почек 1) в моче и, следовательно, уменьшению выраженности гипоксии почек. Более того, прекондиционирование с применением КФ позволяет предотвратить раннее повреждение почек у пациентов с нефритом при пурпуре Шенлейна — Геноха (ПШГ-нефрит) [66].

Опубликованы также результаты исследований применения КФ у детей с повреждением миокарда [67]. Ni и соавт. (2015) наблюдали детей с вирусным миокардитом (ВМК) и сделали вывод, что «защитное действие креатинфосфата натрия на миокард обладает определенным терапевтическим эффектом при ВМК»; при этом частота успеха лечения была выше, чем на фоне стандартной терапии [68].

Интересные результаты были получены на фоне применения КФ в лечении повреждения миокарда после асфиксии новорожденных. В результате метаанализа данных 400 новорожденных Miao и соавт. (2012) показали, что применение КФ в течение семи дней после эпизода асфиксии способствовало уменьшению активности КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ГБДГ и содержания тропонина I в сыворотке крови [69]. Кроме того, применение КФ позволяло сократить сроки госпитализации новорожденных.

Таблица 3. Перспективные новые области применения КФ.

Области клинического применения КФ, где он обладает благоприятными терапевтическими эффектами	Источники
Гипоксия почек и повреждение почек при пурпуре Шенлейна — Геноха	[66]
Вирусный миокардит	[67,68]
Повреждение миокарда после асфиксии у новорожденных	[69]
Повреждение миокарда после ЧКВ	[70]
Кардиocereбральный синдром при остром инфаркте миокарда	[71]
Острый ишемический инсульт	[72,73]
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия средней или тяжелой степени	[74]

Недавно креатинфосфат начали применять у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Установив суррогатные конечные точки, такие как активность креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ) и содержание тропонина I (TnI), Ke-Wu и соавт. отмечали выраженное уменьшение числа пациентов с повреждением миокарда после ЧКВ в группе, получавшей КФ [70].

Было показано, что первым этапом в повреждении головного мозга (смерть или различная степень инвалидизации) является уменьшение содержания аденозинтрифосфата после аноксии или ишемии головного мозга, и что система креатин/КФ способна в некоторой степени компенсировать повреждения, вызванные аноксией или ишемией. В своем уникальном исследовании Weber и соавт. (1992) анализировали эффекты КФ в лечении кардиocereбрального синдрома (совокупность общих нейропсихических симптомов) в течение первых трех дней после острого инфаркта миокарда у пожилых пациентов [71]. Пятьдесят пациентов с инфарктом миокарда были рандомизированы в одну из двух групп: группу, получавшую КФ (общая доза 18 г в виде в/в инфузии в течение трех дней), и группу, не получавшую КФ. Определение выраженности психических нарушений с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса позволило установить положительное влияние КФ на психическую функцию. В группе, получавшей КФ, также отмечалась более низкая частота случаев стенокардии, желудочковых аритмий и сердечной недостаточности, хотя эти различия не достигли статистически значимого уровня.

Креатинфосфат также может иметь значение для лечения острого ишемического инсульта. Skrivanek и соавт. (1995) [72], Bakala и Kalita (1995) [73] и Zhang и соавт. (2004) [74] опубликовали данные о клиническом опыте применения КФ при острой ишемии головного мозга.

Skrivanek и соавт. (1995) описали лечение 119 пациентов с ишемией головного мозга в течение восьми часов после появления симптомов; 64 пациента получали КФ в дополнение к стандартной терапии препаратами для коррекции цереброваскулярных нарушений (общая доза 34 г в виде в/в инфузии в течение трех дней) [72]. Летальный исход зарегистрирован у 4/64 пациентов, получавших КФ, и у 9/55 пациентов контрольной группы. Согласно результатам сравнения клинического улучшения с помощью Шкалы оценки симптомов инсульта (SAS) и Торонтской шкалы оценки симптомов инсульта (TSS), в группе, получавшей КФ, наблюдалась более благоприятная тенденция, в особенности у пациентов, которым лечение было начато в течение трех часов.

Возможность улучшения результатов лечения ишемического инсульта при добавлении КФ также была предположена в открытом исследовании Bakala и Kalita (1995). С использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (технеций-99m) эти исследователи наблюдали улучшение кровоснабжения головного мозга и более благоприятное клиническое течение у пациентов, получавших КФ (32 г в течение пяти дней) [73].

Наконец, Zhang и соавт. (2004) наблюдали эффекты добавления КФ к стандартной терапии у 60 новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией средней или тяжелой степени при рождении (1 г в сутки в течение 5–7 дней) [74]. В сравнении со стандартной терапией, направленной на поддержание хорошей вентиляции, притока крови к органам, концентрации глюкозы в крови на уровне верхней границы нормы, контроль судорог, снижение внутричерепного давления и т. д., у 30 новорожденных, которые также получали КФ, наблюдалось выраженное улучшение со стороны всех учитываемых критериев эффективности, включая оценку различных временных параметров, таких как время до прекращения судорог, восстановления сознания, восстановления примитивных рефлексов и устранения нарушений со стороны ствола головного мозга.

Заключение

Распределение энергии внутри клетки зависит от КФ. Результаты клинических и доклинических исследований указывают, что истощение запасов КФ в клетках сердечных и скелетных мышц ведет к уменьшению содержания АТФ и, как следствие, нарушению энергетического обмена в клетке.

Strumia и соавт. (2012) считают, что «недавно были выполнены переоценка и пересмотр физиологической роли КФ в регуляции функций сердца» [75]. Совсем недавно Landoni и соавт. (2016) выполнили метаанализ данных 22 рандомизированных исследований (3400 пациентов), в которых сравнивали применение КФ с плацебо или стандартной терапией у пациентов с ИБС, хронической сердечной недостаточностью или пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство на сердце [76]. В соответствии с их анализом, применение КФ способствовало уменьшению краткосрочной смертности по любой причине в этой группе пациентов. Смертность по любой причине среди пациентов, получающих КФ, была ниже по сравнению с контрольной группой [61/1731 (3,5 %) в сравнении с 177/1667 (10,6 %); $p = 0,04$]. Более того, применение КФ было связано с улучшением результатов лечения заболеваний сердца, включая применение инотропных средств, фракцию выброса, активность КФК-МВ и частоту случаев серьезных аритмий. Он также способствовал более быстрому спонтанному восстановлению сердечной деятельности в подгруппе пациентов, у которых использовали экстракорпоральное кровообращение.

Новые области применения КФ изучены у взрослых, детей и пожилых пациентов. Многообещающие результаты были получены при применении КФ в неврологии, например, при ишемии головного мозга, а также гипоксически-ишемической энцефалопатии. Кроме того, было показано, что КФ защищает миокард от повреждения при вирусных миокардитах у детей, а также предотвращает повреждение миокарда после чрескожного коронарного вмешательства.

В настоящее время целями применения КФ при медикаментозном лечении сердечно-сосудистых заболеваний и в сердечно-сосудистой хирургии являются профилактика и лечение повреждения миокарда. Положительные эффекты, связанные с добавлением КФ к стандартной терапии по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии и иных заболеваний, включают уменьшение активности сердечных ферментов (КФК, КФК-МВ, ЛДГ), улучшение признаков ишемии-некроза на ЭКГ и гемодинамических параметров (например, фракции выброса, ударного объема, сердечного выброса), а также уменьшение частоты аритмических осложнений и дилатации полости левого желудочка.

Также хорошо обосновано применение креатинфосфата в сердечно-сосудистой хирургии: применение КФ в периоперационном периоде и интраоперационно способствует улучшению спонтанного восстановления синусового ритма после снятия зажима, уменьшению потребности в дефибриляции и общего количества разрядов при дефибриляции, уменьшению потребности в применении и доз инотропных препаратов, а также уменьшению частоты аритмических осложнений, случаев АВ блокад, а также появления и активности ферментов — маркеров повреждения сердца (КФК, КФК-МВ и тропонинов).

Всегда приветствуются новые рандомизированные контролируемые исследования, особенно посвященные новым возможным областям применения КФ. Учитывая быстрый рост числа исследований, посвященных энергетическому метаболизму у человека, которые все чаще используют новые методики, сочетающие лабораторные тесты и молекулярную визуализацию [77–79], результаты будущих исследований позволят еще лучше определить терапевтическое значение КФ.

Раскрытие конфликтов интересов

Gaddi Antonio V. сообщает о том, что является приглашенным консультантом компании «Альфа Вассерманн».

Galuppo Paolo сообщает о том, что является должностным лицом и сотрудником компании «Альфа Вассерманн».

Yang Jiefu заявляет об отсутствии конфликтов интересов, которые могут возникнуть по причине того, что он является автором настоящей статьи.

Список литературы

- [1] Eggleton PT, Eggleton GP. The Inorganic Phosphate and a Labile Form of Organic Phosphate in the Gastrocnemius of the Frog. *Biochem J* 1927;21 (1):190-5.
- [2] Walker JB. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzy- mol Relat Areas Mol Biol* 1979;50:177-242.
- [3] Cain DF, Davies RE. Breakdown of adenosine triphosphate during a single contraction of working muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1962;8(5):361-6.
- [4] Gudbjarnason S. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1(3):325-39.
- [5] Pool PE, Spann JF, Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Myocardial high-energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1967;(21):365-75.
- [6] Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;122(3 Pt 1):795-801.
- [7] Neubauer S, Horn M, Pabst T, Harre K, Stromer H, Bertsch G, et al. Cardiac high-energy phosphate metabolism in

- patients with aortic valve disease assessed by ^{31}P -magnetic resonance spectroscopy. *J Investig Med* 1997;45(8):453-62.
- [8] Anyukhovskiy EP, Javadov SA, Preobrazhensky AN, Beloshapko GG, Rosenshtaukh LV, Saks VA. Effect of phosphocreatine and related compounds on the phospholipid metabolism of ischemic heart. *Biochem Med Metab Biol* 1986;35(3):327-34.
- [9] Jun J, Xiangshao F, Yue F, Wen X, Longyuan J, Zitong H. Impaired Cerebral Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Function in a Rat Model of Ventricular Fibrillation and Cardiopulmonary Resuscitation. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-9.
- [10] Bessman S. A physiological view of the creatine-phosphate shuttle, exercise, and protein synthesis. In: *International Congress on Creatine - From Basic Science to Clinical Application*; 1999.p. 17—24.
- [11] Bessman SP. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Ann Rev Biochem* 1985;54:831-62.
- [12] Hearse D. Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate. *Am J Card* 1979;44:1115-21.
- [13] Whitman G, Kieval R, Seeholzer S. Recovery of left ventricular function after graded cardiac ischemia as predicted by myocardial P-31 nuclear magnetic resonance. *Surg* 1985;(97):428-35.
- [14] Ye Y, Gong G, Ochiai K, Liu J, Zhang J. High-energy phosphate metabolism and creatine kinase in failing hearts: a new porcine model. *Circ* 2001;103(11):1570-6.
- [15] Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, et al. ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circ* 1992;86(6):1810-8.
- [16] Chida K, Otani H, Kohzuki M, Saito H, Kagaya Y, Takai Y, et al. The relationship between plasma BNP level and the myocardial phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio determined by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiol* 2006;106(3):132-6.
- [17] Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest* 2000;106(6):723-31.
- [18] Reimer KH, Jennings RB, et al. Myocardial ischemia, hypoxia and infarction. In: Fozzard H, editor. *The heart and cardiovascular system*, 2. New York: Raven Press; 1986p. 1133—201.
- [19] Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circ* 1990;82(Suppl:II2-12).
- [20] Breccia A, Fini A, Girotti S, Gattavecchia E. Intracellular distribution of double-labelled creatine phosphate in the rabbit myocardium. *Curr Ther Res* 1985;37:1205-15.
- [21] Fini A, Breccia A, Girotti S. Distribuzione intracellulare della ^{14}C -creatina ^{32}P -fosfato nel miocardio di coniglio. *Cardiologia* 1986;31(7):505-7.
- [22] Angelucci L, Boldrini R, Mascitelli-Coriandoli E. Effect of creatine phosphate administration of the cardiac adenosine triphosphate of thyroxinized rats. *Nature* 1958;181(4606):419.
- [23] Saks VA, Dzhalishvili IV, Konorev EA, Strumia E. Molecular cellular aspects of the cardio protective mechanism of phosphocreatine. *Biokhimia* 1992;57(12):1763-84.
- [24] Saks VA, Kapelko VI, Konorev EA, Kupriyanov VV, Lakomkin VL, Steinschneider AY, et al. Further studies on the role of ATP and phosphocreatine in cardiac cells. Biochemical basis of pharmacological action of phosphocreatine. In: *Proceedings of the international meeting "Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiosurgery"*; 1989. p. 11-29.
- [25] Post JA, Langer GA, Op den Kamp JA, Verkleij AJ. Phospholipid asymmetry in cardiac sarcolemma. Analysis of intact cells and "gas-dissected" membranes. *Biochim Biophys Acta* 1988;943:256-66.
- [26] Piper HM. *Pathophysiology of severe ischemic myocardial injury*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer; 1990:60-337.
- [27] Zucchi R, Poddighe R, Limbruno U, Mariani M, Ronca-Testoni S, Ronca G. Protection of isolated rat heart from oxidative stress by exogenous CrP. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:67-73.
- [28] Konorev EA, Sharov VG, Saks VA. Improvement in contractile recovery of isolated rat heart after cardioplegic ischemic arrest with endogenous phosphocreatine: Involvement of antiperoxidative effect. *Cardiovasc Res* 1991;25:164-71.
- [29] 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(4):242-7. hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res* 2015;7(4):242-7.
- [30] Azova MM, Blagonravov ML, Frolov VA. Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the expression of bax and bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *Bull Exp Biol Med* 2015;158(3):313-4.
- [31] Chen H, Gong C, Ma C, Zhang X, Xu L, Lin C. Cardio protective effects of phosphocreatine on myocardial cell ultrastructure and calcium-sensing receptor expression in the acute period following high-level spinal cord injury. *Mol Med Rep* 2014;10(1):560-6.
- [32] Semenovskiy ML, Shumakov VI, Sharov VG, Mogilevskiy 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(5):762-9.
- [33] D'alexandro LC, Cini R, Pucci A, Stazi G. Protezione miocardica: uso del creatin fosfato addizionato alla soluzione cardioplegica. *Heart Surg* 1987. In: *2nd International Symposium on Cardiac Surgery*; 1987.p. 179—92.
- [34] 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(2):74-81.
- [35] 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, editor. *Heart Surgery*. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale; 1993. p. 442-3.
- [36] Zhidkov IL, Ivanov VA, Kozhevnikov VA, Charnaia MA, Mukhamed-zianova AR, Trekova NA. Intraoperative myocardial protection with extracellular cardioplegic solutions in patients with cardiac valve diseases. *Anesteziol Reanimatol* 2007;23(2):38-42.
- [37] Tao W, Shouxian L. Study of the myocardial effect of creatine phosphate cardioplegia. *Shanghai Med J* 2001;24(1):38-40.
- [38] 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(1):48-53.
- [39] Cisowski M, Bochenek A, Kucewicz 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* 1996;37(6 Suppl 1):75-80.
- [40] Donegani E, Villani M, Ottino G. Protezione miocardica in cardiocirurgia con creatina fosfato nel periodo perioperatorio. In: *Proceedings of the International Meeting "Cardioprotection with Phosphocreatine in Cardiology and Cardiac Surgery"*; 1989. p. 365-83.
- [41] Pagani L, Musiani A. The use of systemic phosphocreatine in heart surgery. *Minerva Anestesiol* 1992;58(4):199-205.
- [42] Hapy H, Filippovskaya J, Hapy I, Lopatin A. Evaluating the effectiveness of Neoton in the postoperative period. *J Intensive Care* 2011;4:34-8.
- [43] Barayev OV, Zotov AS, Ilyin MV, Smirnova VP, Tsybin NV. Results of exogenous phosphocreatine use in coronary artery bypass surgery using extracorporeal circulation system in patients with reduced myocardial flow reserves. *Bull Nat Med Surg C NI Pirogov* 2012;7(4):25-8.
- [44] Ruda M, Samarenko MB, Afonskaya NI, Saks V. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1988;116(2):393-7.
- [45] Stejfa M, Zeman K, Groch L, Marek J, Komarek J, Janota T, et al. The effect of creatine phosphate (Neoton) in acute myocardial infarct (a prospective multicenter pilot study). *Vnifini Lekarstvi* 1993;39(2):136^2.
- [46] Reimers B, Maddalena F. La fosfocreatina nell'infarto miocardico acuto: studio randomizzato multicentrico. *Il Cuore* 1994;11:345-54.
- [47] Coraggio F, Spina M, Scarpato P, Angiulli B, Catalano A, Costa MR, et al. Analysis of phosphocreatine on the evolution of ischaemic lesions in acute myocardial infarction. *Farm Terap* 1987;4:91-3.
- [48] Cini R, Stazi G, Giacomino F. Creatinfosfato nella fase acuta dell'infarto miocardico. Risultati preliminari di uno studio clinico. *Il Cuore* 1987;4 (1):91-102.
- [49] Raisaro A, Bargiggia C, Bertucci C. Clinical evaluation of phosphocreatine effect during acute myocardial infarction: A multicenter study. In: *Proceedings of the International Meeting "Cardioprotection with Phosphocreatine in Cardiology and Cardiac Surgery"*; 1989. p. 139^7.
- [50] Camilova U, Katsenovich R, Kostco S. Combined use of creatine phosphate and nifedipine for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Curr Ther Res* 1991;50(5):591-8.
- [51] Perepech NB, Nedoshivin AO, Kutuzova AE. Exogenous phosphocreatine in the prevention and treatment of cardiac insufficiency in patients with myocardial infarction. *Klin Med* 1993;71(1):19-22.
- [52] Perepech NB, Nedoshivin AO, Nesterova IV. Neoton and thrombolytic therapy of myocardial infarction. *Ter Arkh* 2001;73(9):50-5.
- [53] Grazioli I, Strumia E. Terapia con creatina fosfato nel paziente con insufficienza cardiaca in fase di scompenso. *G Ital Ric Clin Ter* 1989;10:39-45.
- [54] Andreev N, Andreeva T, Bichkov I. Effect of phosphocreatine in congestive heart failure. *Curr Ther Res* 1992;51:649-60.
- [55] Wang FR, Zheng X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level and left ventricular function in patients with heart failure. *PJCCPVD* 2008;16:29-31.
- [56] Ying W, Chen Y. Efficiency of Creatine Phosphate Sodium and Hyzaar in hypertensive patients with diastolic dysfunction. *Heart* 2013;99(suppl. 3): A222.
- [57] Editorial: Skeletal muscle in heart failure. *Lancet* 1992;340:1383-4.
- [58] Drexler H, Munzel T, Riede U, Just H. Adaptive changes in the periphery and their therapeutic consequences. *Am J Cardiol* 1991;67:29C-34C. discussion 34C-35C.
- [59] Drexler H. Skeletal muscle failure in heart failure. *Circ* 1992;85:1364-73.
- [60] Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Ann Rev Med* 1996;47:241-56.
- [61] Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circ* 1988;78:320-6.
- [62] Lunde PK, Sjaastad I, Schiotz Thorud HM, Sejersted OM. Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171:277-94.
- [63] Satolli F, Marchesi G. Creatine phosphate in the rehabilitation of patients with muscle hypotrophy of the lower extremity. *Curr Ther Res*

- 1989;46:67-73.
- [64] Agnese L, Tarello M, Grazioli I. Efficacia della creatina fosfato nel trattamento della ipototonotrofia da non uso della muscolatura scheletrica. Ort e Traum Oggi 1992;12:107-13.
- [65] Pirola V, Pisani L, Teruzzi P. Valutazione del recupero del trofismo muscolare in pazienti anziani con frattura di femore trattati con creatina fosfato e fisiokinesiterapia. Clin Ter 1991;139:115-9.
- [66] Zhang J, Zeng H, Wang N, Tian X, Dou W, Shi P. Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of Henoch-Schonlein purpura in patients with early renal damage detected using urinary kidney injury molecule-1 levels. Eur J Pediatr 2015;11:397-8.
- [67] Yang W, Tang L. Clinical Analysis on the Treatment of Pediatric Myocarditis by Neoton. Beijing Medical Journal 2001;23(3):19-20.
- [68] Niu L, An XJ, Tian J, Wang Y. 124 cases of clinical analysis of children with viral myocarditis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(15):2856-9.
- [69] Miao P, Sun B, Feng X. Treatment of myocardial damage with creatine phosphate following neonatal asphyxia: a meta-analysis. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2012;14(3):172-6.
- [70] 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(2):163-8.
- [71] Weber P, Vlaicova Y, Labrova R, Semrad B. Asset of creatine phosphate for cardiocerebral syndrome treatment in acute myocardial infarction in old age. Cas Lek Ces 1992;134:53-6.
- [72] Skrivanek O, Kalvach P, Benetin J, Brzak M, Kukumberg I, Strnad P, et al. Creatine phosphate in the treatment of acute ischemic stroke. Prakticky Lekar 1995;75:7-8.
- [73] Bakala J, Kalita Z. SPECT findings in patients with acute stroke treated with NEOTON. In: Proceedings of the "13th International Czech and Slovak Neurovascular Symposium"; 1995.
- [74] Zhang G, Luo W, Zheng J. H. W. Clinical Observation and Blood Gas Changes after the Treatment of Neoton in Neonates with Moderate or Severe Hypoxic Ischaemic Encephalopathy. Pediatr Emerg Med 2004;11:397-8.
- [75] Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. Adv Ther 2012;29(2):99-123.
- [76] 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;ivw171.
- [77] Weiduschat N, Mao NX, Beal MF, Nirenberg MJ, Shungu DC, Henchcliffe C. Usefulness of proton and phosphorus MR spectroscopic imaging for early diagnosis of Parkinson's disease. J Neuroimaging 2015;25 (1):105-10.
- [78] Wang JM, Chu Y, Li W, Wang XY, Guo JH, Yan LL, et al. Simultaneous determination of creatine phosphate, creatine and 12 nucleotides in rat heart by LC-MS/MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014;958:96-101.
- [79] Sengupta A, Grover M, Chakraborty A, Saxena S. HEPNet: A Knowledge Base Model of Human Energy Pool Network for Predicting the Energy Availability Status of an Individual. PLoS ONE 2015;10(6):e0127918.