



Шестакова Л.Г.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Кардиопротекторная эффективность экзогенного фосфокреатина после глобальной ишемии при операциях на открытом сердце у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка: сравнительное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.01.2023

Принята: 23.01.2023

Контакты: shestakova@hotmail.com

Резюме

Введение. Проблема защиты миокарда (ЗМ) в условиях его глобальной ишемии во время полного пережатия аорты при операциях с искусственным кровообращением (ИК), несмотря на накопленный опыт, остается актуальной. Лечение экзогенным фосфокреатином (ФК) способствует защите миокарда от ишемической и реперфузионной альтерации. В Республике Беларусь разработан и успешно применяется комплексный метод кровяной защиты миокарда, при этом весьма важна сопоставительная оценка эффективности и безопасности интракоронарного введения кардиопротекторов.

Цель. Провести сравнительную оценку клинической эффективности различных препаратов экзогенного фосфокреатина в составе контролируемой реперфузии после периода глобальной ишемии миокарда во время операций на открытом сердце в условиях ИК у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.

Материалы и методы. В сравнительное рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование включены 158 пациентов (по 79 человек в каждой группе) с клапанной и коронарной патологией сердца и исходно сниженной ФВ левого желудочка. Аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование (изолированно либо с клапанной коррекцией) выполнено у 65,8% пациентов (n=104); вмешательство на клапанах сердца (пластика и/или протезирование) выполнено у 34,2% пациентов (n=54). Все операции выполнялись на остановленном сердце в условиях ИК с применением комплексного метода защиты миокарда на основе крови (патент ВУ 6174, а 19990439). В группе «Креатинфосфат» во время контролируемой реперфузии миокарда с целью его защиты во время операции на сердце вводился лекарственный препарат Креатинфосфат производства СП ООО «ФАРМЛЭНД» (Республика Беларусь) в концентрации 10 ммоль/л (по фосфокреатину). В группе «Неотон» применялся лекарственный препарат Неотон производства ALFASIGMA S. p. a., Италия. По соотношению полов, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), значению шкалы операционного риска EuroSCORE II и типу оперативного вмешательства обе группы были однородными, статистически значимые отличия между ними отсутствовали (p>0,05).



Результаты. Среднее значение EuroSCORE II составило 4,43% (ст. отклонение 2,95%). У 80% пациентов из группы «Креатинфосфат» и 81% пациентов из группы «Неотон» наблюдалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности после реперфузии ($p=0,842$). В связи с исходно сниженной контрактильностью миокарда (ФВ <45%), в интра- и раннем послеоперационном периодах у 65% пациентов в группе «Креатинфосфат» и 58% пациентов в группе «Неотон» гемодинамика поддерживалась с помощью инотропных и вазопрессорных препаратов. По частоте применения, интенсивности, длительности и суммарной дозе различий между группами не выявлено. Рефрактерная к медикаментозной терапии посткардиотомная сердечная недостаточность, потребовавшая механической поддержки кровообращения, развилась лишь у одного пациента из группы «Неотон» (1,27%), $p=0,319$. Доля пациентов с приростом ФВ левого желудочка более 10% через 7 ± 1 сутки после кардиохирургического вмешательства (по данным ЭхоКГ по сравнению с дооперационными) составила 0,57 в группе «Креатинфосфат» и 0,47 в группе «Неотон», $p=0,235$. Изучена динамика высокочувствительного тропонина I (hsTn I) в периферической венозной крови по точкам наблюдения в группах сравнения. Статистически значимые различия между группами сравнения отсутствовали. Выживаемость (в течение 7 суток) пациентов после операции в группе «Креатинфосфат» составила 98,7% (78 из 79 пациентов), в группе «Неотон» – 97,5% (77 из 79 пациентов), $p=0,563$.

Заключение. Применение экзогенного фосфокреатина в концентрации 10 ммоль/л в составе контролируемой реперфузии после периода глобальной ишемии миокарда во время операций на открытом сердце в условиях ИК у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка оказывает выраженное кардиопротекторное и антиаритмогенное действия, ассоциировано с высокими показателями ранней послеоперационной выживаемости и улучшением контрактильности миокарда в послеоперационном периоде. Достоверных различий по биохимическим показателям и клинической эффективности между группами с использованием лекарственного средства Креатинфосфат и лекарственного средства Неотон выявлено не было.

Ключевые слова: экзогенный фосфокреатин, защита миокарда, кардиопротекция, искусственное кровообращение

Liana G. Shestakova

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Cardioprotective Efficacy of Exogenous Phosphocreatine after Global Ischemia in Open Heart Surgery in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Comparative Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.01.2023

Accepted: 23.01.2023

Contacts: shestakova@hotmail.com

Abstract

Introduction. The issue of myocardium protection under conditions of its global ischemia within total aortic clamping in cardiopulmonary bypass (CPB) surgeries, despite the accumulated experience, remains relevant. Treatment with exogenous phosphocreatine (PC) contributes to myocardium protection against ischemic and reperfusion alterations. In the Republic of Belarus, a comprehensive method of myocardial blood protection has been developed and successfully applied, wherein a comparative assessment of intracoronary administration of cardioprotectors efficiency and safety is of great importance.

Purpose. To compare clinical efficacy of various exogenous phosphocreatine preparations in controlled reperfusion after global myocardial ischemia during open heart surgery under CPB in patients with reduced ejection fraction (EF) of the left ventricle.

Materials and methods. A comparative randomized open controlled clinical trial enrolled 158 patients (79 subjects in each group) with valvular and coronary heart disease and initially reduced left ventricular EF. Coronary artery bypass and mammary coronary artery bypass grafting (either alone or with valvular correction) was performed in 65.8% of patients (n=104); cardiac valve intervention (plasty and/or replacement) was performed in 34.2% of patients (n=54). All surgeries were performed on the stopped heart under CPB conditions using a comprehensive blood-based myocardium protection method (patent BY 6174, a 19990439). In the Creatinephosphate group, under controlled myocardial reperfusion, in order to protect it during heart surgery, the medicinal product Creatinfosfat was administered manufactured by JV LLC "PHARMLAND" (Republic of Belarus), at a concentration of 10 mmol/l (for phosphocreatine). In the Neoton group, the medicinal product Neoton was used manufactured by ALFASIGMA S. p. a., Italy. Both groups were similar in terms of gender ratio, age, body mass index (BMI), EuroSCORE II operative risk scale value, and type of surgical intervention; there were no statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$).

Results. The mean EuroSCORE II value was 4.43% (std. deviation 2.95%). 80% of patients from Creatinfosfat group and 81% of patients from Neoton group demonstrated spontaneous cardiac activity recovery after reperfusion ($p = 0.842$). Due to the initially reduced myocardial contractility ($EF < 45\%$), in the intra- and early postoperative period in 65% of patients in Creatinfosfat group and 58% of patients in Neoton group hemodynamics were maintained using inotropic and vasopressor drugs. There were no



differences between the groups in terms of frequency of use, intensity, duration, and total dose. Postcardiotomy heart failure refractory to drug therapy requiring mechanical circulatory support developed only in one patient from Neoton group (1.27%), $p=0.319$. The proportion of patients with left ventricular EF increase of more than 10% in 7 ± 1 days after cardiac surgery (according to EchoCG data compared with preoperative ones) was 0.57 in Creatinfosfat group and 0.47 in Neoton group, $p=0.235$. The dynamics of high-sensitivity troponin I (hsTn I) in peripheral venous blood was studied by observation points in the comparison groups. There were no statistically significant differences between the comparison groups. Survival rate (within 7 days) of patients after surgery in Creatinfosfat group was 98.7% (78 of 79 patients), in Neoton group – 97.5% (77 of 79 patients), $p=0.563$.

Conclusion. The use of exogenous phosphocreatine at a concentration of 10 mmol/l in controlled reperfusion after global myocardial ischemia during open-heart surgery under CPB in patients with decreased left ventricular EF has pronounced cardioprotective and antiarrhythmogenic effects, associated with high rates of early postoperative survival and improved myocardial contractility in the postoperative period. There were no significant differences in biochemical parameters and clinical efficacy between the groups using Creatinfosfat or Neoton.

Keywords: exogenous phosphocreatine, myocardial protection, cardioprotection, cardiopulmonary bypass

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения остаются наиболее эффективным методом лечения приобретенных и врожденных пороков сердца, ишемической болезни сердца и аневризм грудной аорты. Для выполнения основного этапа операции полностью пережимается восходящая аорта с целью визуализации операционного поля и предотвращения воздушной эмболии магистральных сосудов, затем проводятся кардиоплегии для защиты миокарда. Период глобальной ишемии миокарда достигает нескольких часов и при недостаточной эффективности кардиоплегий сопровождается выраженными метаболическими нарушениями в миокарде [1].

Оксигенированный гемоглобин в зоне ишемии стремительно истощается. Основной путь, используемый для выработки энергии в миокарде, меняется с аэробного окисления на анаэробный гликолиз [2, 3]. Первичный субстрат энергетического метаболизма миокарда также меняется со свободных жирных кислот на глюкозу [4]. Ишемизированный миокард преимущественно использует энергию, содержащуюся в эндогенном креатинфосфате, за которым следуют АТФ, АДФ и аденозинмонофосфат (АМФ). АМФ также может расщепляться на аденозин и гипоксантин, что приводит к необратимым изменениям [5]. Кроме того, молочная кислота и другие промежуточные продукты гликолиза накапливаются в кардиомиоцитах [2, 3]. Через 10 мин. ишемии внутриклеточный pH снижается до 5,7–6,0, при таком ацидозе существенно снижается скорость рефосфорилирования АДФ в АТФ путем анаэробного гликолиза [6]. В свою очередь повышенный из-за накопления уровень АДФ может индуцировать адгезию и агрегацию тромбоцитов [7].

Потеря ВЭФ влияет на клеточный гомеостаз кальция, приводя к внутриклеточной секвестрации Ca^{2+} . Перегрузка митохондрий кальцием угнетает окислительное фосфорилирование. Внутриклеточный Ca^{2+} индуцирует превращение ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. Последняя способствует образованию свободных радикалов кислорода, которые в свою очередь окисляют мембранные фосфолипиды и продуцируют малоновый диальдегид (MDA), вызывая нестабильность мембраны [8, 9].

Кроме того, внутриклеточное накопление метаболических промежуточных продуктов, включая АМФ, молочную кислоту, Ca^{2+} , H^{+} и т. д., активирует мембранную фосфолипазу, вызывая деградацию клеточной мембраны до лизофосфоглицеридов (LPLs), которые также способствуют нестабильности мембран клеток миокарда [9, 10].

После выполнения основного этапа операции снимается поперечный зажим с восходящей аорты и возобновляется коронарный кровоток. В этот момент к предшествующей ишемической альтерации присоединяются дополнительные реоксигенационные повреждения миокарда. В механизме реперфузионных повреждений центральное место занимает массивное поступление кальция в кардиомиоциты, контрактура миофибрилл, активация мембранных фосфолипаз с нарушением целостности клеточных мембран, образование свободных радикалов, электрофизиологические изменения [11].

Очевидна необходимость специальных мер сохранения жизнеспособности миокарда (кардиопротекции) при операциях на открытом сердце: холодовых кардиоплегий, контролируемой реперфузии миокарда, применения фармакологических кардиопротекторов.

Со времени первой публикации Parrat и Marshall [12] было доказано, что введение экзогенного фосфокреатина в коронарное русло эффективно защищает ишемизированный миокард благодаря следующим механизмам.

Во-первых, регуляция энергетического обмена в кардиомиоцитах [8, 13]:

- ФК является запасной быстродоступной формой биохимической энергии, непосредственно используется для ресинтеза АТФ;
- ФК является накопителем и транспортным носителем энергии, который служит для переноса ВЭФ-связи от места образования АТФ к месту утилизации АТФ посредством «фосфокреатинового шатла».
- ФК, достигнув определенной концентрации (10 ммоль/л), оказывает ингибирующее влияние на ферментные системы (5'-нуклеотидазу и АМР-деаминазу), обеспечивающие катаболизм адениннуклеотидов, тем самым поддерживая уровень пула нуклеотидов, выступая в качестве регулятора.

Во-вторых, стабилизация клеточных мембран [8]:

- благодаря электростатическому взаимодействию ФК с фосфолипидами уменьшается их разрушение и накопление в ишемизированном миокарде;
- ФК ингибирует лизофосфоглицериды – основной фактор электрической нестабильности мембран, что в условиях гипоксии защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения.

В-третьих, предотвращение агрегации тромбоцитов путем рефосфорилирования АДФ в АТФ (внеклеточный механизм).



В-четвертых, улучшение микроциркуляции, связанное с повышением осмотической резистентности эритроцитов и улучшением пластичности их мембран за счет увеличения содержания АТФ. Кроме того, увеличение содержания АТФ в эритроцитах ведет к повышению кислородной емкости крови [13, 14].

Таким образом, лечение экзогенным фосфокреатином способствует защите миокарда от ишемически-реперфузионной альтерации. Результаты большого количества клинических исследований подтверждают, что применение экзогенного ФК ассоциировано с улучшением краткосрочной выживаемости, улучшением систолической и диастолической функции сердца, меньшим высвобождением маркеров повреждения миокарда, снижением частоты жизненно опасных аритмий [15, 16].

В Республике Беларусь разработан и успешно применяется комплексный метод кровяной защиты миокарда (патент BY 6174, а19990439 «Способ кардиопротекции при хирургических операциях в условиях искусственного кровообращения», Шестакова Л.Г., Островский Ю.П.). Бесспорные успехи современной кардиохирургии, усовершенствование методов защиты миокарда, экстракорпорального кровообращения и механической поддержки кровообращения привели к расширению показаний к хирургическому лечению, в частности у пациентов с исходно сниженными функциональными возможностями миокарда. Это в свою очередь диктует необходимость дополнительных мер кардиопротекции, включая метаболическую и мембраностабилизирующую терапию. Весьма важна оценка эффективности и безопасности интракоронарного введения кардиопротекторов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку клинической эффективности интракоронарного введения препаратов экзогенного фосфокреатина (креатинфосфат динатриевой соли) в составе контролируемой реперфузии после периода глобальной ишемии миокарда во время операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование в параллельных группах. Во время контролируемой реперфузии миокарда с целью его защиты во время операции на сердце в стационарных условиях согласно схеме терапии (с применением комплексного метода защиты миокарда на основе крови – патент а 19990439) в составе кардиоплегических растворов пациентам опытной группы вводился лекарственный препарат Креатинфосфат, порошок для приготовления раствора для инфузий 1,0 г, производства СП ООО «ФАРМЛЭНД» (Республика Беларусь) в концентрации 10 ммоль/л (по фосфокреатину). В группе сравнения применялся лекарственный препарат Неотон, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 1,0 г во флаконах производства ALFASIGMA S. p. a., Италия.

Клиническое исследование проводилось в РНПЦ «Кардиология» в 2021–2022 гг. в соответствии с ICH-GCP, правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, 2013).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) мужчины и женщины в возрасте 18–80 лет;
- 2) необходимость проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), маммаро-коронарного шунтирования (МКШ) и/или клапанной коррекции в условиях ИК с применением комплексного метода защиты миокарда на основе крови;
- 3) снижение ФВ левого желудочка менее 45% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);
- 4) оценка факторов риска кардиохирургических вмешательств по шкале EuroSCORE II 1–12%;
- 5) подписанное информированное согласие на участие в испытании;
- 6) способность пациента выполнять все требования программы.

В исследование не включались пациенты с выполненными ранее кардиохирургическими вмешательствами в условиях ИК, с расслаивающей аневризмой грудной аорты, после трансплантации органов, с выраженными нарушениями функции почек, с онкологическими заболеваниями, с острыми инфекционными заболеваниями (в частности инфекционный эндокардит).

В исследование вошли 158 человек (по 79 пациентов в каждой группе). Врачами-исследователями проводилась простая рандомизация с применением метода конвертов.

Продолжительность клинического исследования для каждого пациента составила 7 ± 1 день, включала 5 точек наблюдения:

- 1) не более чем за 24 часа до операции,
- 2) во время операции и в первые 2 часа после операции,
- 3) через 10–24 ч после операции,
- 4) через 34–48 ч после операции,
- 5) через 7 ± 1 сутки после операции.

Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования, оценка факторов риска кардиохирургических вмешательств по шкале EuroSCORE II; общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови; определение высокочувствительного тропонина I (hsTnI); оценка АД, ЦВД, ЧСС, температуры тела; ЭКГ; трансторакальная ЭхоКГ; оценка интраоперационного восстановления сердечной деятельности (количество дефибрилляций после снятия зажима с аорты); определение количества и доз введенных адреномиметиков (мкг, мкг/кг/мин); регистрация нежелательных явлений/реакций; оценка частоты развития посткардиотомной острой сердечной недостаточности.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением программы IBM SPSS Statistics (версия 26). При сравнении двух групп по количественному признаку применяли параметрический метод с вычислением t-критерия Стьюдента для зависимых групп (в случае нормального распределения признака). Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза равного или большего 95%, $p \leq 0,05$. Достоверность различий в сравниваемых несвязанных группах (оценка эффективности применяемых лекарственных средств), а также связанных (в каждой группе до и после лечения) осуществлялась с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного двустороннего F-критерия Фишера в зависимости от значений абсолютных частот. Достоверность различий распределения пациентов в сравниваемых связанных группах определялась при помощи критерия Мак-Немара.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 86,7% мужчин (n=137) и 13,3% женщин (n=21) в возрасте от 31 года до 80 лет. Средний возраст составил 60,34 года (ст. отклонение 9,36 года).

Индекс массы тела (ИМТ) пациентов варьировал от 18,59 до 44,92 кг/м². Среднее значение ИМТ составило 28,94 кг/м² (ст. отклонение 5 кг/м²).

Среднее значение по шкале операционного риска EuroSCORE II составило 4,43%, ст. отклонение 2,95% (рис. 1).

Виды оперативного вмешательства: АКШ и МКШ (изолированно либо с клапанной коррекцией) выполнено у 65,8% исследуемых пациентов (n=104); вмешательство на клапанах сердца (пластика и/или протезирование) выполнено у 34,2% пациентов (n=54).

По соотношению полов, возрасту, ИМТ, значению EuroSCORE II и типу оперативного вмешательства обе группы были однородными и статистически значимые отличия между ними отсутствовали (p>0,05) (табл. 1).

По видам оперативного вмешательства обе группы были однородными, статистически значимые отличия между ними отсутствовали: в каждой из групп реваскуляризация миокарда (АКШ, МКШ) была выполнена у 66% пациентов (p>0,05).

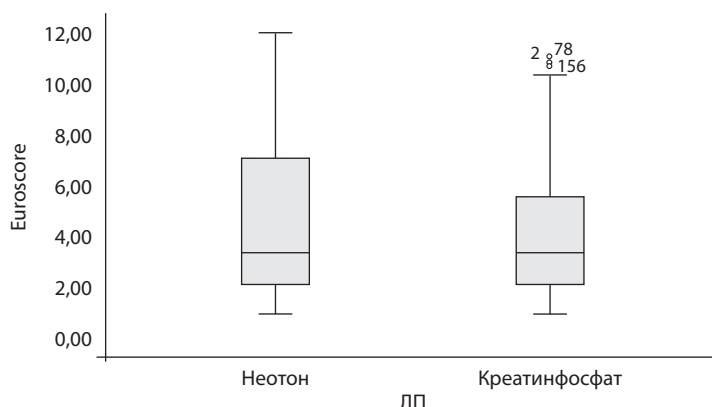


Рис. 1. Показатели операционного риска по шкале EuroSCORE II в сравниваемых группах
Fig. 1. EuroSCORE II operative risk values in the compared groups

Таблица 1
Исходная клиническая характеристика пациентов по группам
Table 1
Baseline clinical characteristics of patients by groups

Показатель	Группа «Креатинфосфат»	Группа «Неотон»
Количество пациентов	79	79
% мужчин в группе	87	86
Средний возраст (± ст. откл.), лет	60,01 (9,24)	60,66 (9,53)
Средний ИМТ (± ст. откл.), кг/м ²	28,57 (5,03)	29,30 (4,97)
EuroSCORE II (± ст. откл.) %	4,21 (2,71)	4,65 (3,18)

Оценка эффективности кардиопротекции в группах

После завершения основного этапа операции проводилась контролируемая реперфузия и снимался зажим с аорты. У 80% пациентов из группы «Креатинфосфат» и 81% пациентов из группы «Неотон» наблюдалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности после реперфузии ($p=0,842$), что свидетельствовало о функциональной сохранности миокарда и высокой эффективности кардиопротекции. У 16 пациентов из группы «Креатинфосфат» (20%) и 15 пациентов из группы «Неотон» (19%) после длительного периода асистолии восстановление ритма происходило через фибрилляции желудочков, проводилась электроимпульсная терапия.

Затем пациентам выполнялся хирургический гемостаз, ревизия зон анастомозов, ротация сердца, при этом у пяти пациентов из группы «Креатинфосфат» и шести пациентов из группы «Неотон» развилась фибрилляция желудочков и потребовалась дефибрилляция. В итоге самостоятельное восстановление сердечной деятельности без электроимпульсной терапии после периода аноксии сердца и восстановления коронарного кровотока у пациентов сравниваемых групп выглядит следующим образом (табл. 2).

Наиболее информативным критерием в оценке эффективности ЗМ, по мнению многих авторов [17–19], является интенсивность инотропной стимуляции миокарда в

Таблица 2

Интраоперационное самостоятельное восстановление сердечной деятельности без электроимпульсной терапии

Table 2

Intraoperative spontaneous cardiac activity recovery without electrical cardioversion

Параметр эффективности ЗМ	Группа «Креатинфосфат»	Группа «Неотон»
Доля пациентов, у которых произошло самостоятельное восстановление СД	0,73 (58 из 79)	0,73 (58 из 79)
95% ДИ	(0,63–0,83)	(0,63–0,83)

Таблица 3

Применение инотропной/вазопрессорной поддержки в восстановительном периоде после кардиохирургического вмешательства

Table 3

Inotropic/vasopressor maintenance in the recovery period after cardiac surgery

Параметр эффективности ЗМ	Группа «Креатинфосфат»	Группа «Неотон»	p
Доля пациентов, получавших инотропную/вазопрессорную поддержку	0,65 (50 из 79)	0,58 (47 из 79)	0,417
95% ДИ	(0,54 – 0,75)	(0,47 – 0,69)	
Количество инотропных/вазопрессорных препаратов на одного пациента	1,54	1,57	0,783
Ст. отклонение	0,58	0,65	
Суммарная доза добутамина на одного пациента, мкг	330908	398547	0,693
Ст. отклонение	337476	437596	
Доза норэпинефрина на одного субъекта, мкг	13541	13355	0,981
Ст. отклонение	39261	30460	

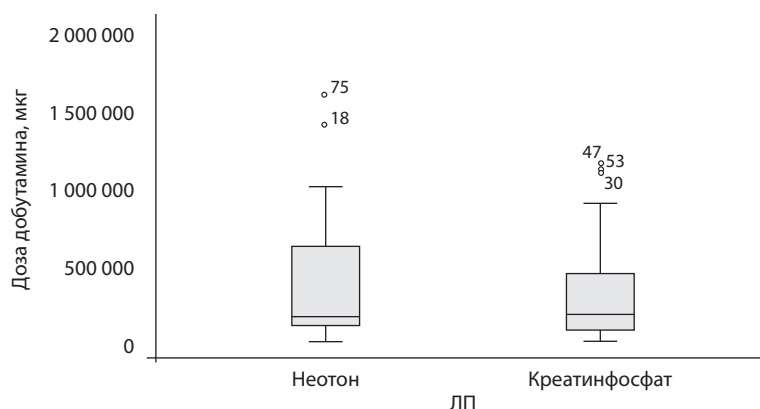


Рис. 2. Суммарная доза добутина в восстановительном периоде в сравниваемых группах
Fig. 2. Total dobutamine dose in the recovery period in the compared groups

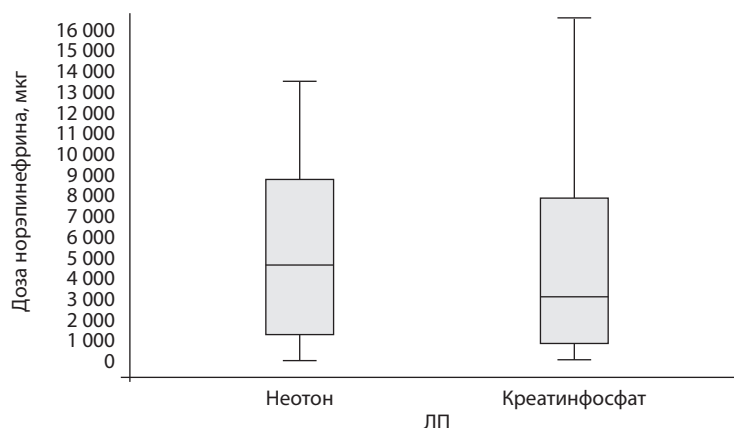


Рис. 3. Суммарная доза норэпинефрина в восстановительном периоде в сравниваемых группах
Fig. 3. Total norepinephrine dose in the recovery period in the compared groups

постреперфузионном периоде. В связи с исходно сниженной контрактильностью миокарда (ФВ <45%) в интра- и раннем послеоперационном периоде у 65% пациентов в группе «Креатинфосфат» и 58% пациентов в группе «Неотон» гемодинамика поддерживалась с помощью инотропных и вазопрессорных препаратов. По частоте применения, интенсивности, длительности и суммарной дозе инотропной и вазопрессорной поддержки различий между группами не выявлено (табл. 3, рис. 2, 3).

Подводя итог анализа интенсивности инотропной и вазопрессорной стимуляции как одного из критериев сохранности сократительной функции миокарда после тотальной ишемии, можно заключить, что применение кровяной защиты миокарда с экзогенным фосфокреатином в составе контролируемой реперфузии обеспечивает высокую жизнеспособность миокарда в послеоперационном периоде, несмотря на исходно сниженные функциональные резервы сердца.

Таблица 4
Фракция выброса левого желудочка через 7±1 сутки после кардиохирургического вмешательства (по данным ЭхоКГ по сравнению с дооперационными)
Table 4
Left ventricular ejection fraction in 7±1 days after cardiac surgery (based on EchoCG data compared to preoperative ones)

Параметр эффективности ЗМ	Группа «Креатинфосфат»	Группа «Неотон»	p
Доля пациентов с приростом ФВ левого желудочка более 10%	0,57 (45 из 79)	0,47 (37 из 79)	0,235
95% ДИ	(0,46–0,68)	(0,36–0,59)	

Таблица 5
Значения высокочувствительного тропонина I (hsTn I) (среднее значение и стандартное отклонение) в периферической венозной крови по точкам наблюдения в группах
Table 5
High-sensitivity troponin I (hsTn I) values (mean value and standard deviation) in peripheral venous blood by observation points in the comparison groups, ng/ml

	Точка наблюдения				
	1 (исходно)	2 (2 часа п/о)	3 (10–24 ч п/о)	4 (34–48 ч п/о)	5 (7±1 сутки)
Группа «Неотон»	167,2 (1077,4)	10076,1 (17774,8)	9304,8 (14537,6)	8259,2 (29366,6)	3328,6 (22693,5)
Группа «Креатинфосфат»	285,4 (1650,5)	6971,4 (9462,6)	10054,6 (25652,5)	7648,3 (28337,4)	870,7 (2605,4)
p	0,593	0,172	0,821	0,894	0,342

Рефрактерная к медикаментозной терапии посткардиотомная сердечная недостаточность, потребовавшая механической поддержки кровообращения, развилась лишь у одного пациента из группы «Неотон» (1,27%), $p=0,319$.

По ЭхоКГ, проведенной у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде (через 7±1 сутки после операции), оценивалась фракция выброса левого желудочка. Данные сопоставлялись с дооперационной ЭхоКГ (табл. 4). Прирост ФВ левого желудочка более 10% расценивается многими авторами как критерий высокоэффективной интраоперационной защиты миокарда [19].

Эффективность применения экзогенного ФК подтверждается уменьшением пиковых послеоперационных значений кардиоспецифических ферментов (TnT, TnI, СkMB). Нами проведено изучение динамики высвобождения биохимического маркера повреждения миокарда – высокочувствительного тропонина I (hsTnI) в крови из периферической вены (табл. 5).

Статистически значимые различия в динамике высвобождения биомаркера между группами сравнения отсутствовали. Интересно то, что в группе «Креатинфосфат» к седьмым суткам после операции значения высокочувствительного тропонина I возвратились к дооперационным показателям, что свидетельствует о выраженном кардиопротекторном действии экзогенного ФК (рис. 4).

Была изучена ранняя (в течение 7 суток) выживаемость пациентов после операции. В группе «Креатинфосфат» она составила 98,7% (78 из 79 пациентов), в группе «Неотон» – 97,5% (77 из 79 пациентов), $p=0,563$. Статистически значимые отличия между группами отсутствуют.

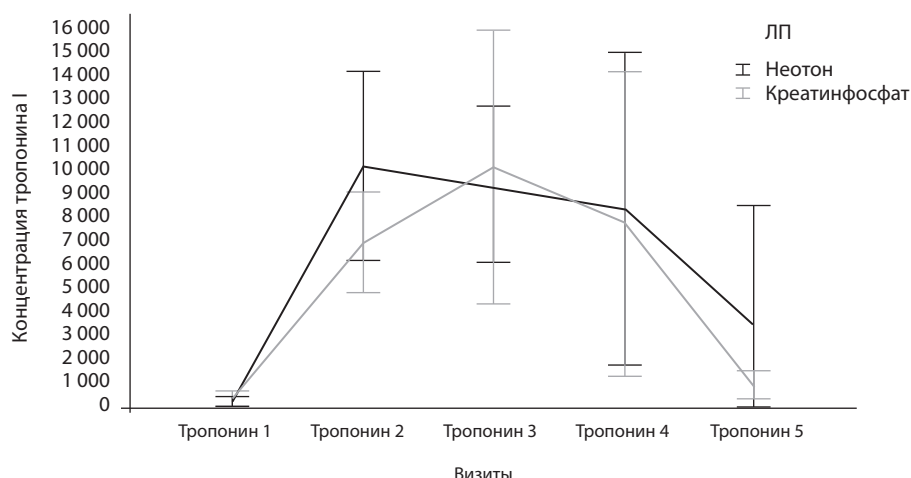


Рис. 4. Динамика высокочувствительного тропонина I (hsTn I) (среднее значение и 95% ДИ) в периферической венозной крови пациентов по точкам наблюдения в группах сравнения, нг/мл
Fig. 4. Dynamics of high-sensitivity troponin I (hsTn I) (mean value and 95% CI) in peripheral venous blood of patients by observation points in the comparison groups, ng/ml

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплен значительный положительный опыт применения экзогенного фосфокреатина у кардиохирургических пациентов. Во время операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения после периода глобальной ишемии миокарда введение препаратов экзогенного фосфокреатина в составе контролируемой тепловой реперфузии в концентрации 10 ммоль/л оказывает выраженное кардиопротекторное и антиаритмогенное действие. В дальнейшем это ассоциировано с высокими показателями ранней послеоперационной выживаемости и улучшением контрактильности миокарда в послеоперационном периоде. Особенно наглядно защитные макроэргические и мембраностабилизирующие эффекты экзогенного ФК проявляются у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Достоверных различий по биохимическим показателям и клинической эффективности между группами с использованием лекарственного препарата Креатинфосфат и лекарственного препарата Неотон выявлено не было.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 2016; 23:637–646.
2. Mallet R.T., Manukhina E.B., Ruelas S.S., Caffrey J.L., Downey H.F. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2018;315:216–232.
3. Ait-Aissa K., Blaszkak S.C., Beutner G., Tsaih S.W., Morgan G., Santos J.H., et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation defect in the heart of subjects with coronary artery disease. *Sci Rep.*, 2019;9:7623.
4. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.*, 2010;90:207–258.

5. Scolletta S., Biagioli B. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress: let's make them our friends in the fight against heart failure. *Biomed Pharmacother*, 64:203–207.
6. Hao Yi-Dan, Zhao Ying-Xin, Yang Shi-Wei, Zhou Yu-Jie. High-Energy Phosphates and Ischemic Heart Disease: From Bench to Bedside. *Front Cardiovasc Med*, 2021;8:675608.
7. Perepech N.B., Nedoshivin A.O., Nesterova I.V. (2001). Neoton and thrombolytic therapy of myocardial infarction. *Ter Arkh.*, 2001;73:50–55.
8. Saks V.A. *Phosphocreatine pathway inside cellular energy transport: modern changing state of research*. In book: *Phosphocreatine: biochemical and pharmacological effect and clinical change*. M.: Nauka, 2014.
9. Houang E.M., Bartos J., Hackel B.J., Lodge T.P., Yannopoulos D., Bates F.S., et al. Cardiac muscle membrane stabilization in myocardial reperfusion injury. *JACC Basic Transl Sci*, 2019;4:275–287.
10. Heather L.C., Clarke K. Metabolism, hypoxia and the diabetic heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2011;50:598–605.
11. Golikov A.P., Riabinin V.A. Neoton in the treatment of myocardial infarct and unstable stenocardia. *Kardiologiya*, 1993;33:3–15. (in Russian)
12. Parratt J.R., Marshall R.J. The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia: protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. *J Pharm Pharmacol*, 1974;26:427–433.
13. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.*, 2012;29(2):99–123.
14. Cerný J., Nemec P., Bucek J., Cerný E., Papousek F., Lojek A. The effect of creatine phosphate in patients after surgery in ischemic heart disease. *Vnitř Lek*, 1993;39:153–159.
15. Mingxing F., Landoni G., Zangrillo A., Monaco F., Lomivorotov V.V., Hui C., et al. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018;32:762–770.
16. Cisowski M., Bochenek A., Kuciewicz E., Wnuk-Wojnar A.M., 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;37:75–80.
17. Kozlov I.A. Yavorovsky A.G. Creatine phosphate as cardioprotector in surgery and intensive cardiology. Analytical review Medical alfavit No 9/2018, vol. 1. Urgent medicine. (in Russian)
18. Chambers D.J., Braimbridge M.V., Kosker S., Yamada M., Jupp R.A., Crowther A. Creatine phosphate (Neoton) as an additive to St. Thomas' Hospital cardioplegic solution (Plegisol). Results of a clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1991;5:74–81.
19. Zhidkov I.L., Ivanov V.A., Kozhevnikov V.A., Charnaia M.A., Mukhamedzianova A.R., Trekova N.A. Intraoperative myocardial protection with extracellular cardioplegic solutions in patients with cardiac valve diseases. *Anesteziol Reanimatol*, 2007;2:38–42. (in Russian)