



Содержание доступно на сайте Science Direct

Science Direct

Домашняя страница журнала: www.jcvaonline.com

Оригинальная статья

Фосфокреатин в кардиохирургии: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Fang Mingxing, врач*, Giovanni Landoni, врач,^{†,‡} Alberto Zangrillo, врач,^{†,‡} Fabrizio Monaco, врач[†], Владимир В. Ломиворотов, врач, кандидат наук[§], Cao Hui, врач*, Максим Новиков, врач^{||}, Валерий Непомнящих, врач, кандидат наук[§], Евгений Фоминский, врач, кандидат наук^{†,§,1}

* Отделение интенсивной терапии, 3^я больница, Медицинский университет Хэбэй, Шицзячжуан, провинция Хэбэй, КНР

[†] Отделение анестезиологии и реаниматологии, IRCCS Научно-исследовательский институт Сан Раффаэле, Милан, Италия

[‡] Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле, Милан, Италия

[§] Отделение анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

^{||} Отделение анестезиологии и реаниматологии, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Цель: Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие, что фосфокреатин (PCr) может снижать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца. Авторы изучили способность PCr улучшать работу сердца по сравнению со стандартной терапией в кардиохирургии.

Дизайн: Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований.

Условия: Больницы.

Участники: Взрослые и дети, подвергающиеся операции на сердце.

Экспериментальная терапия: Изучили способность PCr улучшать конечные точки в кардиохирургии по сравнению со стандартной терапией.

Исследования и основные результаты: Проведен поиск данных в базах PubMed/Medline, Embase, Scopus, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, WANGFANG DATA и VIP Paper Check System до 1 марта 2017 г. Авторы включили 26 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1948 пациентов. Использовали модель со случайными эффектами и фиксированными эффектами для определения отношения шансов (ОШ) и средней разницы (СР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Применение PCr связано со снижением частоты использования инотропной поддержки в ходе операции (27% и 44%; ОШ 0,47, 95% ДИ 0,35-0,61; $p < 0,001$), тяжелой аритмии (16% и 28%; ОШ 0,44, 95% ДИ 0,27-0,69; $p < 0,001$), а также с

повышением спонтанного восстановления сердечного ритма сразу после снятия зажима с аорты (50% и 34%; ОШ 2,45, 95% ДИ 1,82-3,30; $p < 0,001$) по сравнению со стандартной терапией. Применение PCr снижает повреждение миокарда и повышает фракцию выброса левого желудочка в послеоперационном периоде; однако СР данных результатов была низкой и не являлась клинически значимой.

Выводы: В рандомизированных исследованиях применение PCr связано со снижением частоты тяжелой аритмии и использования инотропной поддержки в ходе операции и с повышением спонтанного восстановления сердечного ритма после снятия зажима с аорты. Необходимо проведение масштабных многоцентровых исследований для подтверждения данных наблюдений.

© Elsevier Inc. Все права защищены.

Ключевые слова: фосфокреатин, кардиохирургия, ишемическое и реперфузионное повреждение, энергетический обмен, инотропная поддержка, периоперационный период

Данное исследование проведено в Отделении анестезиологии и реаниматологии, IRCCS Научно-исследовательский институт Сан Раффаэле, Милан, Италия.

Финансирование: Данное исследование проведено без грантов от государственных, коммерческих или некоммерческих финансирующих организаций.

Заявление о финансовой заинтересованности: Джованни Ландони получил вознаграждение как спикер от Alfa Wasserman S.p.A., Италия. У остальных авторов потенциальный конфликт интересов отсутствует.

¹Контактное лицо для запросов о публикации: Евгений Фоминский, врач, кандидат наук, отделение анестезиологии и реаниматологии, IRCCS Научно-исследовательский институт Сан Раффаэле, Via Olgettina 60, Милан, 20132 Италия.

Эл. почта: evfominskiy@gmail.com (Е.Фоминский).

<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.024>

1053-0770/© 2017 Elsevier Inc. Все права защищены.

ИШЕМИЧЕСКОЕ И РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА и оглушение миокарда являются частой проблемой в периоперационном периоде в кардиохирургии и могут привести к осложнениям и смерти.¹ При сердечной ишемии поражаются все этапы производства, передачи и использования энергии.² Система креатинкиназы (СК) играет ключевую роль в энергетическом обмене в кардиомиоцитах и повреждается в состоянии сердечной ишемии и гипоксии.³⁻⁵ Данная система обеспечивает баланс между выработкой и потреблением энергии, необходимой для сердечной мышцы.³ Система функционирует при помощи обратимых реакций. СК катализирует передачу высокоэнергичной фосфорильной группы от аденозинтрифосфата креатину для формирования фосфокреатина (PCr), который переносит фосфорильную группу к сократительным белкам и мембранным ферментам.³

Существуют экспериментальные данные, подтверждающие, что компоненты системы СК могут снижать ишемическое и реперфузионное повреждение.^{6,7} Кроме того повреждение системы СК нарушает функциональное восстановление после сердечной ишемии.^{8,9} Систематический обзор и

метаанализ исследований с участием пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и пациентов, подвергающихся операции на сердце, показал, что применение PCr улучшает клинически значимые результаты.¹⁰ В данной работе авторы провели систематический обзор исследований с участием пациентов, подвергающихся операции на сердце, с острым ишемическим и реперфузионным повреждением. Авторы провели поиск обновленных данных, в том числе в дополнительных базах данных, ограничили анализ рандомизированными исследованиями и анализировали в первую очередь влияние PCr на необходимость использования инотропной поддержки. В исследовании выдвинута гипотеза о том, что периоперационное применение PCr у пациентов, подвергающихся операции на сердце, снижает ишемическое и реперфузионное повреждение и как следствие использование инотропной поддержки.

Целью данного метаанализа рандомизированных исследований было определение способности PCr предотвращать ишемию миокарда и необходимость в использовании инотропной поддержки после операции на сердце.

Материалы и методы

Стратегия поиска

Авторы использовали методологию Кокрейновского сотрудничества¹¹ для проведения систематического обзора и метаанализа и методологию PRISMA¹² для подготовки отчета. Для определения соответствующих исследований проведен поиск данных в базах PubMed/Medline, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, China National Knowledge Infrastructure, WANGFANG DATA и VIP Paper Check System. Также проведен поиск неопубликованных исследований и внеиздательской литературы¹³ в соответствующих реестрах исследований, в поисковике Google и в базе данных производителя PCr (Alfa Wasserman S.p.A., Болонья, Италия). Последнее обновление поиска датируется 1 марта 2017 г. В поиске использовали следующие термины: «фосфокреатин», «фосфорилкреатин», «креатинфосфат» или «неотон», а также «хирургия», «контролируемый» и «рандомизированный» (дополнительное цифровое содержание). Не применяли ограничение по языку, дате, статусу публикации или конечным точкам. При необходимости профессиональные переводчики переводили статьи с иностранных языков на английский. Также проведен поиск дополнительных исследований среди ссылок на исследования, систематические обзоры, метаанализы, описательные обзоры и отчеты в списках литературы. Два автора (Е.Ф. и В.В.Л.) проводили независимый анализ заголовков и конспектов, обнаруженных в ходе систематического поиска. Они исключали исследования, не соответствовавшие критериям отбора, и анализировали полный текст остальных исследований. Разногласия решались путем обсуждения.

Критерии отбора

Включены исследования, соответствовавшие всем перечисленным критериям: 1) рандомизированное клиническое исследование с участием взрослых или детей в условиях кардиохирургии; 2) не менее 1 группы, получавшей раствор PCr любой концентрации или типа в любом растворителе внутривенно или внутрикоронарно после рандомизации; и 3) группа

контроля, получавшая плацебо или стандартную терапию. Первичной конечной точкой была необходимость в использовании инотропной поддержки в операционной после отключения искусственного кровообращения (ИК). Вторичные конечные точки включали частоту случаев тяжелой аритмии (мерцание желудочков и тахикардия) в операционной; спонтанное восстановление сердечного ритма сразу после снятия зажима с аорты (без применения мануальной внутренней дефибрилляции); пиковую сердечную фазу креатинкиназы (СК-МВ), пиковый уровень креатинкиназы (СК-МВ), пиковое высвобождение тропонина I (TnI) и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в раннем послеоперационном периоде вплоть до выписки из больницы, а также регистрацию случаев смерти по любой причине в ходе последующего наблюдения.

Извлечение данных и оценка качества

При помощи формы для извлечения данных два аналитика (Е.Ф. и Ф.М.) независимо получали характеристики включенных исследований (подробная информация об участниках, типах вмешательства, стратегии защиты миокарда и результате), а третий автор разрешал разногласия (Г.Л.). При наличии более чем 1 подходящей рандомизированной экспериментальной группы (например, различные дозы PCr) их комбинировали соответствующим образом в одну экспериментальную группу. Если указанные в работе данные были недостаточными, связывались с авторами, чтобы получить дополнительную информацию. При невозможности связаться с автором оценивали только представленные данные.

Два аналитика независимым образом оценивали риск системной ошибки во включенных исследованиях, а также между исследованиями при помощи инструмента Кокрейновского сотрудничества.^{11,14} Разногласия разрешали путем обсуждения.

Анализ данных

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Review Manager (RevMan версии 5.3, Копенгаген: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014) и STATA (версия 13; StataCorp, College Station, TX). Анализ проведен по принципу назначенного лечения. Для изучения результатов авторы учитывали число случаев, средние значения, стандартное отклонение и общий размер выборки. Если непрерывные переменные указаны как медиана и межквартильный размах, авторы преобразовывали данные по следующей формуле: среднее значение = медиана, стандартное отклонение = $(3^{\text{й}} \text{ квартиль} - 1^{\text{й}} \text{ квартиль})/1,35$ во избежание потери данных.¹¹ Для всех включенных исследований авторы указывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) для дихотомических результатов и среднюю разницу (СР) с 95% ДИ для непрерывных результатов. Для объединения дихотомических данных использовали метод Мантеля-Гензеля, а для объединения непрерывных данных использовали метод обратной дисперсии. Авторы оценили неоднородность исследования при помощи критерия χ^2 Кокрейна, $p < 0,10$ указывает на наличие неоднородности.¹¹ Степень неоднородности измеряли при помощи I^2 . При наличии неоднородности использовали модель со случайными эффектами (неоднородность близкую к нулю приравнивали к 0% при помощи статистического программного обеспечения). Риск системной ошибки, связанной с публикацией, оценивали при помощи критерия регрессии Эггера и визуальной оценки воронкообразного

5 F.Mingsing и соавт. / Журнал Анестезия в кардиоторакальной и сосудистой хирургии

графика, который не строили, если поиск выдавал менее 10 исследований для каждого сравнения данных.¹¹ Авторы проводили анализ подгрупп исследований с наиболее часто используемой дозой PCr и исследований с более высокими дозами PCr. Значения $p \leq 0,05$ и объединенная точечная оценка с 95% ДИ, исключавшая ноль ($<1,00$ или $>1,00$), считались статистически значимыми.

Таблица 1
Характеристики включенных исследований

Первый автор	Год	Журнал	Число пациентов	Клинические условия	Доза и путь введения РСг	Кардиоплегический раствор
Ao HS ¹⁵	2010	Chin J Anesthesiol	246	Замена клапана	В/в инфузия 10 г в 100 мл физраствора в течение 60 мин после кожного разреза	Не описано
Ceriana P ¹⁶	1989	Minerva Anesthesiol	40	Замена митрального клапана	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	По рецепту больницы при 5°C
Cerny J ¹⁷	1993	Vnitr Lek	50	АКШ	Вначале добавляли в плегический раствор в концентрации 3 г/л, затем добавляли 1,5 г/л в плегический раствор для непрерывной перфузии имплантатов ИЛИ 4 г/л в раствор для ИК*	Раствор Бретшнайдера при 4°C
Chambers DJ ¹⁸	1991	Eur J Cardiothorac Surg	50	Кардиохирургия	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Раствор Св. Томаса II при 4°C
Chambers DJ ¹⁹	1996	Ann Thorac Surg	50	Кардиохирургия	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Раствор Св. Томаса I при 4°C
Chen Q ²⁰	2002	Chin J Thorac Cardiovasc Surg	35	Коррекция Фалло тетрады	В/в инфузия 1 г в течение 12 часов в первые 3-5 дней после операции	Не описано
Cheng SX ²¹	2001	Journal of Social Science of Hunan Medical University	20	Замена клапана	В/в инфузия общей дозой 4 г за 2 дня до операции	Раствор Св. Томаса и кровь
Cisowski M ²²	1996	J Cardiovasc Surg	40	АКШ	3 г 2 раза в день в виде 20-минутной в/в инфузии в течение 3 дней до операции; в ходе операции добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л; после операции 2 г два раза в день в течение первых 48 часов после операции	Раствор Св. Томаса II при 4°C
Cossolini M ²³	1993	Conference Proceedings	113	Операция на открытом сердце по поводу врожденного порока сердца у новорожденных и детей	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Раствор Св. Томаса II при 4°C
D'Alessandro LC ²⁴	1987	Cardiologia	150	Кардиохирургия	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Раствор Св. Томаса при 4°C

7 F.Mingsing и соавт. / Журнал Анестезия в кардиоторакальной и сосудистой хирургии

Первый автор	Год	Журнал	Число пациентов	Клинические условия	Доза и путь введения РСr	Кардиоплегический раствор
Deng X ²⁵	2015	J Clin Anesthesiol	100	Замена митрального клапана у пациентов с диабетом II типа	В/в инфузия 10 г в 100 мл физраствора в течение 60 мин после кожного разреза	Не описано
Donegani E ²⁶	1989	Conference Proceedings	30	АКШ	В/в 2 г в 250 мл 5% глюкозы от введения анестезии до поперечного зажима аорты и от снятия зажима с аорты до окончания операции, затем 4 г в 250 мл 5% глюкозы в течение 48 часов	Раствор Св. Томаса при 4°C
Dong P ²⁷	1997	Chin J Thorac Cardiovasc Surg	98	Кардиохирургия	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	По рецепту больницы
Eremenko AA ²⁸	2010	Anesteziol Reanimatol	58	АКШ, в том числе без искусственного кровообращения	В/в 2 г при введении анестезии, затем 2 г после остановки ИК, затем 2 г при поступлении в отделение реанимации, затем 4 г один раз в день в период нахождения в реанимационном отделении	По рецепту больницы при 4°C
Guo-han C ²⁹	2013	Coron Artery Dis	24	АКШ с ФВЛЖ < 45%	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Холодный раствор по рецепту больницы
Khapii KK ³⁰	2012	Bulletin of Intensive Therapy	60	АКШ	В/в 4 г в день в 50 мл физраствора после операции	Не описано
Ou S ³¹	2014	J Chin Pract Diagn Ther	60	Коррекция тетрады Фалло и дефекта межжелудочковой перегородки	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Холодный раствор Св. Томаса
Pagani L ³²	1992	Minerva Anesthesiol	50	АКШ	В/в 2 г после введения анестезии, 1 г перед поперечным зажимом аорты, 1 г после снятия зажима с аорты	Раствор Св. Томаса II при 4°C
Pastoris O ³³	1991	J Cardiothorac Vasc Anesth	40	Замена митрального клапана	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	По рецепту больницы при 5°C
Pauletto P ³⁴	1993	J Mol Cell Cardiol	36	АКШ	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Раствор Св. Томаса
Semenovsky ML ³⁵	1987	J Thorac Cardiovasc Surg	78	Замена клапана	Добавляли в плегический раствор в концентрации 8-10 ммоль/л	По рецепту больницы при 6°C плюс кровь
Thorelius ³⁶	1992	Thorac Cardiovasc Surg	30	Замена аортального клапана	Добавляли в плегический раствор в концентрации 10 ммоль/л	Модифицированный холодный раствор Св. Томаса II

8 F.Mingsing и соавт. / Журнал Анестезия в кардиоторакальной и сосудистой хирургии

Первый автор	Год	Журнал	Число пациентов	Клинические условия	Доза и путь введения РСr	Кардиоплегический раствор
Tronconi L ³⁷	1987	Conference Proceedings	320	Кардиохирургия, включая врожденные пороки	Добавляли в плегический раствор концентрации 10 ммоль/л	Раствор Св. Томаса при 4°C
Wang P ³⁸	2012	Chinese Journal of Gerontology	90	Операция на клапане у пожилых пациентов	2 г в 500 мл 5% глюкозы в/в однократно после операции	По рецепту больницы
Zhang H ³⁹	20028	Chin J Thorac Cardiovasc Surg	40	Коррекция порока сердца у детей	Добавляли в плегический раствор концентрации 10 ммоль/л	Модифицированный раствор Св. Томаса I
Zhu J ⁴⁰	2015	Chin J of General Practice	40	Кардиохирургия по поводу врожденного порока сердца	Добавляли в плегический раствор концентрации 10 ммоль/л	Модифицированный раствор Св. Томаса II

Сокращения: АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; в/в – внутривенно; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NYHA – функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

* Исследование со сравнением группы контроля и 2 групп пациентов, получавших разные дозы и режимы введения РСr.

Результаты

Характеристики включенных исследований

Авторы обнаружили 5152 записи, 34 из которых оценили на пригодность на основании полного текста (дополнительный рис. 1, дополнительное цифровое содержание), 26 исследований с участием 1948 пациентов соответствовали критериям пригодности.¹⁵⁻⁴⁰ Исследования опубликованы с марта 1987г. по апрель 2015 г. Три исследования представлены на конференциях.^{23,26,27} Размер популяции составлял от 20 пациентов²¹ до 320 пациентов,³⁷ 5 исследований проведено с участием 100 пациентов и более.^{15,23-25,37} Клинические условия исследований включали АКШ (8 исследований)^{17,22,26,28-30,32,34} операцию на клапане (8 исследований),^{15,16,21,25,33,35,36,38} процедуры реваскуляризации и процедуры на клапане (4 исследования),^{18,19,24,27} хирургические операции у детей (5 исследований),^{20,23,31,39,40} 1 исследование с участием взрослых и детей.³⁷ В 1 исследовании АКШ выполняли пациентам со сниженной ФВЛЖ,²⁹ в 1 исследовании также включено АКШ без искусственного кровообращения.²⁸ 10 исследований проведено в Китае,^{15,20,21,25,27,29,31,33,34,35-37,39,40} 8 в Италии,^{16,23,24,26,32-34,37} 3 в России,^{28,30,35} 2 в Великобритании^{18,19} и по 1 исследованию в Польше,²² Чехии¹⁷ и Швеции.³⁶ В Таблице 1 представлены характеристики включенных исследований.

В большинстве исследований РСг добавляли в кардиоплегический раствор в среднем в концентрации 10 ммоль/л.^{16,18,19,23,24,27,29,31,33,34,35-37,39,40} В 9 исследованиях РСг вводили внутривенно в периоперационном периоде в средней дозе 4 г в день.^{15,20,21,25,26,28,30,32,38} В одном исследовании РСг вводили внутривенно и добавляли в кардиоплегический раствор.²² В одном исследовании РСг добавляли в кардиоплегический раствор и в раствор для первичного заполнения аппарата ИК.¹⁷ В 3 исследованиях^{21,25,28} в группе контроля авторы использовали плацебо, в остальных 23 исследованиях использовали стандартную терапию (Таблица 1).

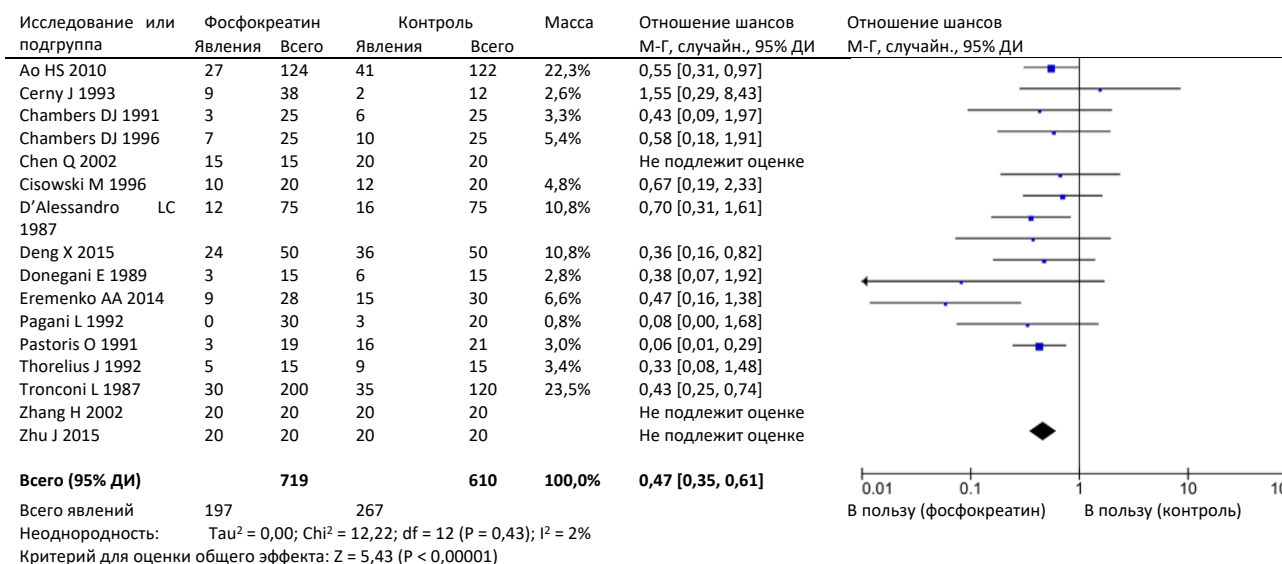


Рис. 1 Форест-диаграмма использования инотропов в ходе операции

В большинстве включенных исследований использовали холодный кристаллоидный кардиоплегический раствор с антеградной доставкой (Таблица 1). В девяти исследованиях

применяли умеренную гипотермию (25-30°C) во время ИК,^{17-19,22,24,26,33,35,37} в 2 исследованиях применяли дополнительное местное охлаждение миокарда.^{17,28}

Согласно оценке Кокрейн по семи основным доменам системных ошибок в большинстве включенных исследований «риск системной ошибки не определен». В Дополнительной таблице 1 и на Дополнительном рисунке 2 представлен риск системной ошибки.

Синтез количественных данных

Введение РСг связано с сокращением частоты использования инотропной поддержки в ходе операции по сравнению с группой контроля (27% и 44%; ОШ 0,47, 95% ДИ 0,35-0,61; значение р для эффекта <0,001; значение р для неоднородности = 0,43; I² = 2% для 16 исследований с указанием результата для 1329 включенных пациентов; Рис.1). Визуальная оценка воронкообразного графика (Дополнительный рисунок 3) показала отсутствие свидетельств асимметрии, критерий Эггера (p=0,35) не показал значимых результатов.

Применение РСг связано со значительным сокращением частоты серьезной аритмии в ходе операции (16% и 28%; ОШ 0,44, 95% ДИ 0,27-0,69); значение р для эффекта <0,001; значение р для неоднородности = 0,67; I² = 0% для 9 включенных исследований; Рис. 2) и со значительным повышением спонтанного восстановления сердечного ритма сразу после снятия зажима с аорты (50% и 34%; ОШ 2,45, 95% ДИ 1,82-3,30; значение р для эффекта <0,001; значение р для неоднородности = 0,20; I² = 23% для 16 включенных исследований; Рис. 3; симметричный воронкообразный график; Дополнительный рисунок 4; Дополнительная таблица 2) по сравнению с группой контроля.

РСг снижал пиковое высвобождение СК-МВ (СР -10,89; 95% ДИ -14,01, -7,78; значение р для эффекта <0,001; значение р для неоднородности <0,001; I² = 97%; включено 13 исследований; Рис.4; симметричный воронкообразный график; Дополнительный рисунок 5) и TnI (СР -0,50; 95% ДИ -0,58, -0,41; значение р для эффекта <0,001; значение р для неоднородности = 0,08; I² = 50%; включено 6 исследований; Рис.5), а также повышал ФВЛЖ в раннем послеоперационном периоде (СР 3,18; 95% ДИ 2,07, 4,29; значение р для эффекта <0,001; значение р для неоднородности = 0,32; I² = 15%; включено 4 исследования; Рис.6) по сравнению с группой контроля.

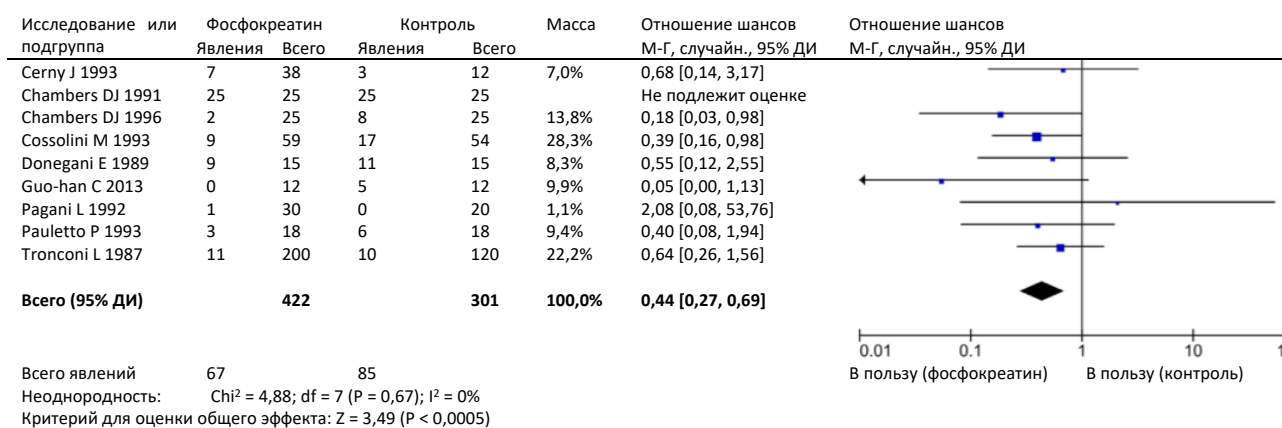


Рис. 2 Форест-диаграмма частоты серьезной аритмии в ходе операции

Различия между группами в уровне смертности во время госпитализации отсутствовали (3,6% и 3,3%; ОШ 1,11, 95% ДИ 0,45-2,71; значение p для эффекта = 0,82; значение p для неоднородности = 0,79; $I^2 = 0\%$; включено 11 исследований; Дополнительный рисунок 6).

Анализ подгруппы исследований с участием только взрослых пациентов подтвердил первичные результаты по всем изученным конечным точкам (Дополнительные рисунки 7-12). Влияние вариации используемых доз РСг на применение инотропной поддержки в ходе операции отсутствовало (Дополнительный рисунок 13).

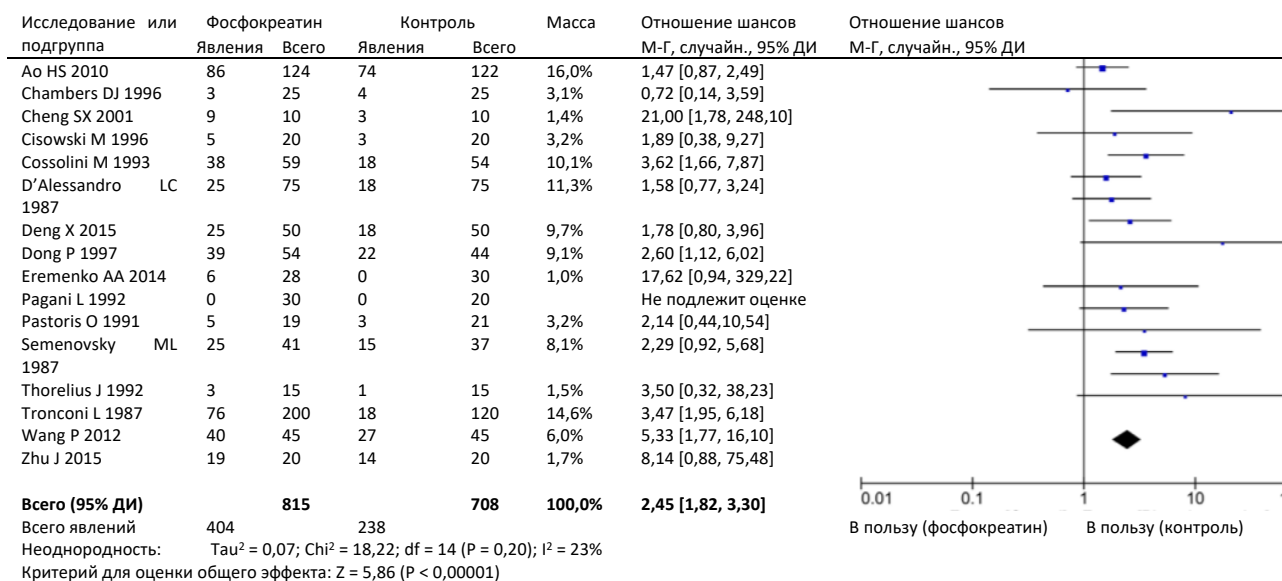


Рис. 3 Форест-диаграмма спонтанного восстановления сердечного ритма сразу после снятия зажима с аорты

Обсуждение

Систематический обзор и метаанализ показали, что внутривенное введение и/или добавление РСг в кардиоплегический раствор связано со значительным сокращением частоты использования инотропной поддержки в ходе операции, сокращением частоты серьезной аритмии в ходе операции и повышением частоты спонтанного восстановления сердечного ритма сразу после снятия зажима с аорты у взрослых и детей, подвергающихся операции на сердце. Использование фосфокреатина также снижает повреждение миокарда и повышает ФВЛЖ в раннем послеоперационном периоде, однако средняя разница данных параметров была невысокой и предположительно не является клинически значимой. РСг не влиял на уровень краткосрочной смертности по любой причине.

Данные наблюдения соответствуют имеющимся экспериментальным доказательствам. В модели мышей с неопределяемым уровнем креатина и РСг в сердце восстановление сократительной функции миокарда после глобальной 10-минутной ишемии было ниже по сравнению с мышами с нормальным уровнем компонентов системы СК.⁹ Кроме того при β -инотропной стимуляции сердца с дефицитом РСг сократительная способность была значительно ниже по сравнению с группой контроля.⁹ Другое экспериментальное исследование показало, что после 20-минутной ишемии миокарда в изолированных перфузируемых сердцах с исходно низкой концентрацией

высокоэнергетических фосфатов в миокарде наблюдалось значительное ухудшение восстановления диастолической функции, а также значительная задержка восстановления систолической функции во время реперфузии по сравнению с группой контроля.⁸ В обоих указанных экспериментах ишемия миокарда возникала чаще, значительно раньше и была более выраженной в сердцах с дефицитом системы СК по сравнению с группой контроля.^{8,9} Это может быть связано с перегрузкой кальцием во время более ранней и выраженной ишемии сердца с низким уровнем компонентов системы СК.⁸ Таким образом, более выраженное нарушение сократительной способности сердца и снижение ответа на инотропную стимуляцию свидетельствуют о том, что в сердце с исходным дисбалансом системы СК имеется нарушение инотропного резерва.

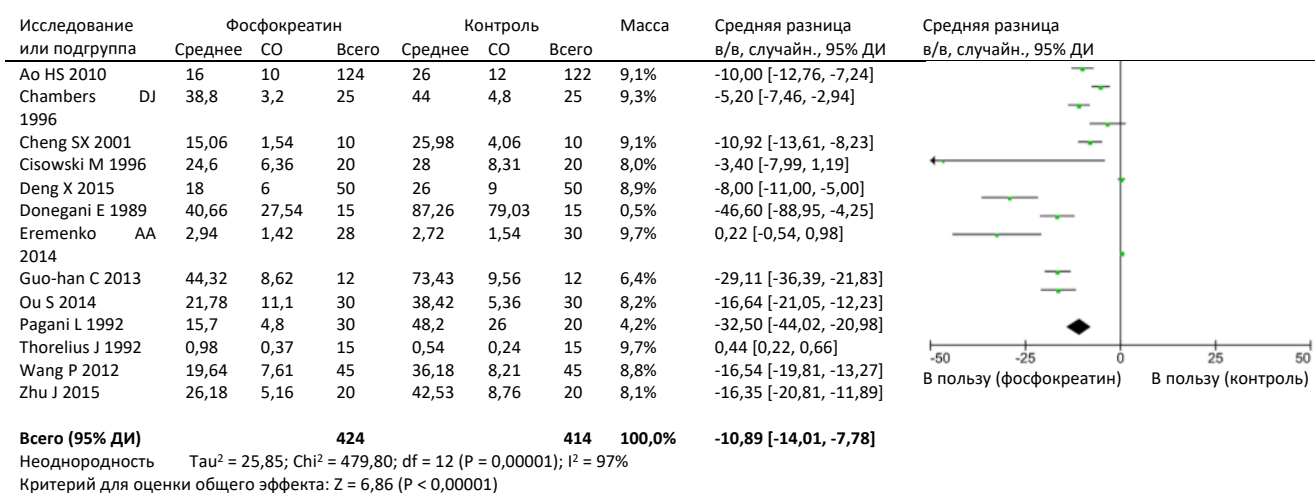


Рис. 4 Форест-диаграмма пикового высвобождения СК-МВ после операции

Многофакторная ишемия в периоперационном периоде в кардиохирургии за счет быстрого развития дефицита внутриклеточной энергии приводит к оглушению миокарда и сокращению минутного объема сердца.¹ Одним из наиболее широко используемых методов терапии данного состояния в периоперационном периоде являются инотропы.¹ Авторы обнаружили, что общий уровень использования инотропов в группе контроля составил 44%, тогда как у пациентов, получавших РСг, необходимость в использовании инотропов была на 40% ниже. Интересно отметить, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, РСг использовали селективно (внутрикоронарно) для профилактики ишемии.

В экспериментальных исследованиях добавление РСг в кардиоплегические растворы для 60-минутного нормотермического ИК и даже 240-минутного гипотермического ИК значительно улучшало функциональное восстановление сердца после реперфузии, а также способствовало успешному снятию шунта по сравнению с группой контроля.^{7,41} Данные результаты свидетельствуют, что применение РСг повышает спонтанное восстановление сердечного ритма на 12% и снижает частоту серьезной аритмии на 16% в ходе операции.

13 F.Mingsing и соавт. / Журнал Анестезия в кардиоторакальной и сосудистой хирургии

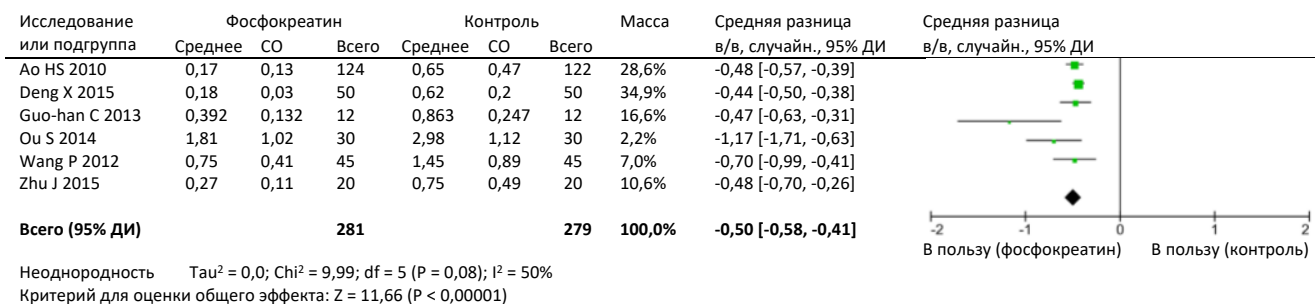


Рис. 5 Форест-диаграмма пикового высвобождения TnI после операции

Важно отметить, что авторы обнаружили данные преимущества РСг в смешанной популяции пациентов, подвергающихся операции на сердце, со средней продолжительностью ИК 100 минут, с сопутствующими заболеваниями и со средней исходной ФВ на нижней границе 50%, данные характеристики препятствуют работе компенсирующих механизмов, предотвращающих ишемию. Авторы также изучили исследования с участием детей, у которых периоперационная дисфункция миокарда связана с большим числом факторов по сравнению со взрослыми в связи с незрелостью миокарда, спецификой хирургической операции и влиянием наследственного порока сердца.⁴² Несмотря на это первичный механизм, отвечающий за периоперационное повреждение миокарда и его дисфункцию, - это ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда после кардиоплегической остановки сердца, которая является точкой применения РСг.^{43,44} Анализ подгруппы взрослых пациентов подтвердил первичные результаты для всех изученных конечных точек.

Авторы сравнили результаты данного метаанализа с ранее опубликованным систематическим обзором в данной области, который подтверждает благотворное влияние РСг на кардиологические конечные точки в 3 различных популяциях пациентов: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и кардиохирургия.¹⁰ Основной целью данной работы было изучение применения РСг в условиях ишемического и реперфузионного повреждения во время операции на сердце. Изучение исследований в области кардиохирургии лишено клинической неоднородности, присутствовавшей в предыдущем метаанализе, изучавшем дисфункцию сердца в более широких условиях. Другим важным отличием от предыдущей работы было включение только рандомизированных контролируемых исследований. Данная стратегия отбора снизила риск системной ошибки в настоящем обзоре. Кроме того авторы провели систематический поиск обновленных данных, включая дополнительные базы данных, с более обширным поиском без ограничения по языку и обнаружили дополнительно 8 рандомизированных исследований (с участием 709 пациентов) в области кардиохирургии. В отличие от предыдущего метаанализа, в котором первичной конечной точкой был уровень смертности, в качестве первичной конечной точки авторы анализировали применение инотропов в ходе операции по следующим причинам: 1) это одно из наиболее важных клинических проявлений периоперационной дисфункции миокарда, связанной с ишемическим и реперфузионным повреждением; 2) применение инотропов значительно влияет на частоту осложнений, длительность механической вентиляции легких, длительность пребывания в реанимационном отделении и длительность госпитализации; и 3) это одна из наиболее распространенных конечных точек в исследованиях, посвященных кардиохирургии.⁴⁵ Данные наблюдения подтверждают благотворное влияние РСг на различные клинически значимые

конечные точки со стороны сердца, в особенности снижение инотропной поддержки в ходе операции на сердце.

Основным преимуществом данного системного обзора является использование рекомендаций надежной методологии Кокрейна^{11,12,13} и отсутствие ограничений по языку. Систематический поиск без ограничений по языку позволил найти дополнительные исследования, которые сделали мет-анализ более объективным, снизив вероятность системной ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, что подтверждено визуальной и формальной симметричностью воронкообразных графиков первичной конечной точки. Кроме того форест-диаграммы всех изученных вторичных конечных точек ясно демонстрируют одностороннее направление изученного эффекта в различных исследованиях в пользу РСr, а различный диапазон эффектов объясняет наблюдаемую неоднородность конечных точек. Различия применяемых доз РСr во включенных исследованиях были небольшими и не повлияли на влияние РСr на необходимость в использовании инотропной поддержки. Основным ограничением было низкое методологическое качество включенных исследований.

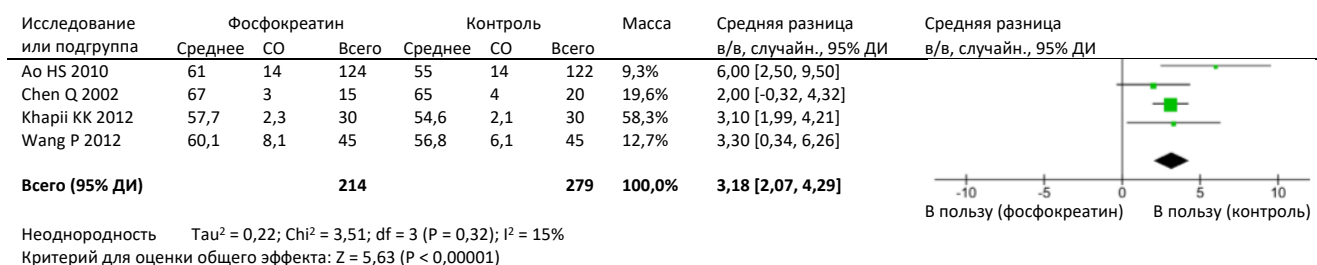


Рис. 6 Форест-диаграмма послеоперационной ФВЛЖ

Таким образом, систематический обзор и метаанализ показали, что внутривенное введение и/или добавление РСr в кардиоплегический раствор связано со значительным снижением частоты использования инотропной поддержки в ходе операции, снижением частоты серьезной аритмии во время операции и повышением частоты спонтанного восстановления сердечного ритма сразу после снятия зажима с аорты у взрослых и детей, подвергающихся операции на сердце. Использование фосфокреатина также снижает периоперационное повреждение миокарда и повышает ФВЛЖ в раннем послеоперационном периоде; однако средняя разница для данных параметров была низкой и предположительно не является клинически значимой. Все результаты получены на основании данных из исследований с неопределенным риском системной ошибки. Поскольку в большинстве случаев ишемия миокарда во время операции на сердце является преходящей, можно предположить, что повышение энергетического запаса в форме РСr может принести терапевтическую пользу. Необходимы дальнейшие качественные рандомизированные исследования для подтверждения данных наблюдений в условиях современной кардиохирургии.

Приложение А. Вспомогательная информация

Дополнительная информация представлена в онлайн-версии по адресу: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.024>.

Список литературы

- 1 Lomivorotov VV, EfremovSM, KirovMY, et al. Low-cardiac-output syndrome after cardiacsurgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31: 291–308.
- 2 Kitzenberg D, Colgan SP, Glover LE. Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. *Clin Transl Med* 2016;5:31.
- 3 Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: The phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981;211:448–52.
- 4 Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation* 1996;94:1894–901.
- 5 Clarke K, O'Connor AJ, Willis RJ. Temporal relation between energy metabolism and myocardial function during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1987;253:H412–21.
- 6 Lygate CA, Bohl S, ten Hove M, et al. Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2012;96:466–75.
- 7 Thelin S, Hultman J, Ronquist G, et al. Improved myocardial protection by creatine phosphate in cardioplegic solution. An in vivo study in the pig during normothermic ischemia. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35: 137–42.
- 8 Spindler M, Meyer K, Strömer H, et al. Creatine kinase-deficient hearts exhibit increased susceptibility to ischemia-reperfusion injury and impaired calcium homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287: H1039–45.
- 9 ten Hove M, Lygate CA, Fischer A, et al. Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice. *Circulation* 2005;111:2477–85.
- 10 Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, et al. Cardiac protection with phosphocreatine: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:637–46.
- 11 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.cochrane-handbook.org. Accessed 11 January 2017.
- 12 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ* 2009;21: 339:b2700.
- 13 Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269: 2749–53.
- 14 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- 15 Ao HS, Su JL, Li CY. Effect of large dose creatine phosphate on myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing cardiac valve replacement. *Chin J Anesthesiol* 2010;30:344–6.
- 16 Ceriana P, Pagnin A, Locatelli A, et al. Role of creatine phosphate in myocardial protection in heart surgery. *Minerva Anesthesiol* 1989;55: 341–7.
- 17 Cerný J, Němec P, Bucek J, et al. The effect of creatine phosphate in patients after surgery in ischemic heart disease. *Vnitr Lek* 1993;39:153–9.
- 18 Chambers DJ, Braimbridge MV, Kosker S, et al. 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.

16 F.Mingsing и соавт. / Журнал Анестезия в кардиоторакальной и сосудистой хирургии

- 19 Chambers DJ, Haire K, Morley N, et al. St.Thomas' Hospital cardioplegia: Enhanced protection with exogenous creatine phosphate. *Ann Thorac Surg* 1996;61:67–75.
- 20 Chen Q, Cao Q, Sheng F, et al. Effect of exogenous creatine phosphate on the hemodynamic and cardiac function in children with Tetralogy of Fallot after radical operation. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;18: 86–8.
- 21 Cheng SX, Hu QH. Cardioprotective effect of exogenous phosphocreatine in patients undergoing open heart surgery. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2001;26:353–5.
- 22 Cisowski M, Bochenek A, Kucewicz E, et al. The use of exogenous creatine phosphate for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37: 75–80.
- 23 Cossolini M, Sonzogni V, Di Dedda G, et al. Paediatric cold heart surgery: Experience with creatine phosphate added to cardioplegic solution. In: D'Alessandro LC, editor. *Heart Surgery*. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale;1993.p.442–3.
- 24 D'Alessandro LC, Cini R, Stazi G, et al. Creatine phosphate: An additive to cardioplegic solutions. Clinical study. *Cardiologia* 1987;32:307–13.
- 25 Deng XQ, Chen K, Jiang H, et al. Effect of creatine phosphate on myocardial ischemia-reperfusion in type 2 diabetic patients undergoing cardiac valve replacement. *J Clin Anesthesiol* 2015;31:9–11.
- 26 Donegani E, Villani M, Ottino GM, et al. Protezione miocardica in cardiocirurgia con creatina fosfato nel periodo perioperatorio. Studio clinico. International meeting “Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery,” Pavia, 14-15 April 1989.
- 27 Dong P, Sun Y, Yang J, et al. Clinical study of the protective effect of exogenous creatine phosphate on ischemic myocardium during open heart surgery. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;13:212–4.
- 28 Eremenko AA, Galanikhina EA, Ziuliaeva TP, et al. Efficacy of amiodarone versus propafenone in the prevention of rhythm disorders in patients after aortocoronary bypass surgery. *Anesteziol Reanimatol* 2010;5: 45–9.
- 29 Guo-han C, Jian-hua G, Xuan H, et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron Artery Dis* 2013;24:48–53.
- 30 Khapiy KK, Filippovskaya ZS, Khapiy K, et al. Evaluation of neoton efficacy in postoperative period. *Bulletin of Intensive Therapy* 2012;4:34–7.
- 31 Ou S, Hu DB, Xie LY, et al. Effect of preconditioning with creatine phosphate on immature myocardial apoptosis in extracorporeal circulation. *J Chin Pract Diagn Ther* 2014;28:752–4.
- 32 Pagani L, Musiani A. The use of systemic phosphocreatine in heart surgery. *Minerva Anesthesiol* 1992;58:199–205.
- 33 Pastoris O, Dossena M, Vercesi L, et al. Biochemical changes induced in the myocardial cell during cardioplegic arrest supplemented with creatine phosphate. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:475–80.
- 34 Pauletto P, Nascimben L, De Ros S, et al. Prevention of arrhythmias and changes in myocardial enzyme release with creatine phosphate in patients undergoing coronary artery bypass. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:109.
- 35 Semenovskiy ML, Shumakov VI, Sharov VG, et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultra-structural, and biochemical evaluations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:762–9.
- 36 Thorelius J, Thelin S, Ronquist G, et al. Biochemical and functional effects of creatine phosphate in cardioplegic solution during aortic valve surgery – a clinical study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:10–3.
- 37 Tronconi L, Raisaro A, Pagani L, et al. Creatine phosphate and myocardial protection: Experience in

17 F.Mingsing и соавт. / Журнал Анестезия в кардиоторакальной и сосудистой хирургии

cardiosurgery. Proceeding of the Symposium "Creatine Phosphate: Biochemistry, Pharmacology and Clinical Efficiency," Baku, 6 October 1986. Edizioni Minerva Medica 1987:242–50.

38 Wang P. The treatment of glucose-insulin-potassium with creatine phosphate in 90 cases of elderly patients with severe valvular heart disease. Chin J Gerontol 2012;32:3148–50.

39 Zhang H, Liu Y, Long C, et al. Clinical study on myocardial protection in correction of cardiac defects in children with exogenous creatine phosphate. Chin J Thorac Cardiovasc Surg 2002;18:298–300.

40 Zhu J, Pan HL, Chen H, et al. Myocardial protective effect of exogenous creatine phosphate on operation of congenital heart disease in children. Chin J of General Practice 2015;13:576–8.

41 Robinson LA, Braimbridge MV, Hearse DJ. Creatine phosphate: An additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:190–200.

42 Bautista-Hernandez V, Karamanlidis G, McCully JD, et al. Cellular and molecular mechanisms of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery. Curr Vasc Pharmacol 2016;14:5–13.

43 Prasad A, Stone GW, Holmes DR, et al. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: The "dark side" of reperfusion. Circulation 2009;120:2105–12.

44 Egan JR, Butler TL, Cole AD, et al. Myocardial ischemia is more important than the effects of cardiopulmonary bypass on myocardial water handling and postoperative dysfunction: A pediatric animal model. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:1265–73.

45 D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database: 2017 Update on outcomes and quality. Ann Thorac Surg 2017;103:18–24.