

Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

✉ В.П. Михин, Т.А. Николенко, Н.И. Громнацкий

*Кафедра внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО
“Курский государственный медицинский университет” МЗ РФ*

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности креатинфосфата (Неотон) в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, через 3 мес с момента развития коронарного события. Оценивались толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой, параметры систолической и диастолической функции левого желудочка. Установлено, что применение креатинфосфата сопровождается повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением диастолической и систолической функции левого желудочка. Доказана клиническая целесообразность использования креатинфосфата в составе комплексной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: креатинфосфат, Неотон, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенной патологией среди населения развитых стран мира и составляет от 2 до 10% у лиц старше 70 лет [1, 2]. Среди людей старше 65 лет, обратившихся за медицинской помощью по поводу одышки при физической нагрузке, у каждого 6-го пациента ХСН (в основном с сохраненной **фракцией выброса (ФВ)**) выявляется впервые [3].

Распространенность ХСН в РФ составляет 7–10% [4]. По данным исследования ЭПОХА, в котором изучалась распространенность ХСН в РФ, выявлено увеличение количества случаев ХСН за период 1998–2014 годов с 4,9 до 8,5%, а количества лиц с тяжелой ХСН III–IV функционального класса – с 1,8 до 3,1% [4]. При этом

за последнее 10-летие наблюдается отчетливое возрастание числа пациентов с ХСН как с сохраненной, так и с низкой ФВ, хотя в европейских странах распространенность ХСН с низкой ФВ несколько снижается [5]. В Европе 12-месячные показатели смертности от всех причин для госпитализированных и амбулаторных пациентов с ХСН составили 17 и 7% с частотой госпитализаций 44 и 32% соответственно [6].

Основными причинами развития ХСН как в РФ, так и в Европе и США являются **артериальная гипертензия (АГ)** (95,5%), **ишемическая болезнь сердца (ИБС)** (69,7%) и их комбинация, встречающаяся более чем у половины пациентов, в то время как **инфаркт миокарда (ИМ)** служит причиной ХСН в 15% случаев в Европе и в 19,7% случаев в США [4, 7, 8].

В этой связи совершенствование методов лечения и поиск новых подходов в

Контактная информация: Михин Вадим Петрович, mikhinvp@yandex.ru

фармакотерапии ХСН представляются актуальными проблемами современной кардиологии. Перспективным направлением медикаментозной терапии ХСН ишемического генеза является применение цитопротекторных препаратов, улучшающих внутриклеточный энергетический обмен в миокарде, увеличивающих образование молекул **аденозинтрифосфата (АТФ)** и макроэргических соединений, улучшающих восстановление функциональной активности миокарда в условиях ишемии. Одним из представителей этой группы препаратов является креатинфосфат, или фосфокреатин (Неотон). Креатинфосфат участвует в реакции фосфорилирования **аденозиндифосфата (АДФ)**, обеспечивая восстановление саркоплазматического АДФ до АТФ, который, в свою очередь, обеспечивает энергией укорочение миофибрилл [9]. Наряду с этим креатинфосфат стабилизирует клеточные мембраны за счет восстановления поляризации их липидного компонента, уменьшает зону ишемии миокарда, способствует угнетению апоптоза [10–12].

В клинической практике введение в состав комплексной терапии креатинфосфата у больных с острым коронарным синдромом на фоне **чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)**, а также при других хирургических вмешательствах на сердце ассоциировалось со снижением уровня маркеров некроза кардиомиоцитов в крови, сокращением необходимости в инотропной поддержке, уменьшением частоты нарушений ритма, улучшением внутрисердечной и центральной гемодинамики [13, 14]. При аортокоронарном шунтировании включение Неотона в состав премедикационной терапии и терапии в процессе операции сопровождалось снижением частоты реперфузионных аритмий, аритмических осложнений в период госпитальной реабилитации и уменьшением потребности в инотропной поддержке [15–17].

Включение в состав комбинированной терапии больных с ХСН ишемического генеза креатинфосфата способствовало увеличению ФВ **левого желудочка (ЛЖ)**,

уменьшению частоты эпизодов желудочковых экстрасистол и пароксизмальной желудочковой тахикардии [18, 19]. Применение креатинфосфата при ХСН на фоне длительной АГ сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ, уменьшением содержания натрийуретического пептида типа В в крови, снижением степени диастолической дисфункции ЛЖ [19, 20].

В этой связи представляется перспективным использование креатинфосфата в терапии ХСН после перенесенного ИМ, однако детальных исследований в этой области нами найдено не было. Очевидным преимуществом цитопротекторов, и фосфокреатина в частности, является отсутствие какого-либо непосредственного влияния этих препаратов на сосудистый тонус, частоту сердечных сокращений, поэтому нет никаких ограничений к их применению при склонности к гипотонии и брадикардии, которые нередко наблюдаются у больных, перенесших ИМ.

Целью работы являлась оценка эффективности креатинфосфата (Неотон) в составе комплексной терапии у больных с ХСН, перенесших **ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST)**, в позднем постгоспитальном периоде.

Материал и методы

В исследование вошло 70 пациентов, перенесших ИМпST за 3 мес до включения в исследование (средний возраст $55,2 \pm 3,6$ года). Пациенты были разделены на 2 группы (основную и контрольную), по 35 человек в каждой. Применялась стратифицированная рандомизация, чтобы группы были сопоставимы по возрасту и наличию сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ. Всем больным было выполнено ЧКВ на инфарктсвязанной артерии с установкой стентов на госпитальном этапе в 8 и 12 случаях в основной и контрольной группах соответственно; ЧКВ предшествовал неэффективный тромболизис. У 10 больных в каждой группе имела место стабильная стенокардия напряжения II функционального класса в связи с наличием атеросклероти-

ческого поражения инфарктнесвязанных коронарных артерий. У 30 больных в каждой группе регистрировалась сохраненная ФВ ЛЖ, у 5 больных – промежуточная [21].

У всех больных на электрокардиограмме определялись рубцовые изменения, при эхокардиографии регистрировались зоны гипокинезии и акинезии миокарда ЛЖ. У 18 и 20 пациентов в основной и контрольной группах соответственно ИБС сочеталась с АГ 2-й степени. Из исследования исключались пациенты с гемодинамически значимыми и пароксизмальными нарушениями ритма, нарушением атриовентрикулярной проводимости, II типом диастолической дисфункции ЛЖ, со временем замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (**deceleration time (DT)**) <0,150 с [22]. Всем больным проводилась постгоспитальная физическая реабилитация в соответствии с современными клиническими рекомендациями [23].

Медикаментозная терапия в обеих группах включала метопролола сукцинат (100–150 мг/сут), рамиприл (5–10 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут), розувастатин (20–40 мг/сут), при наличии стенокардии к лечению добавлялся изосорбида мононитрат 20 мг/сут (в 3 и 4 случаях в основной и контрольной группах соответственно). Дозы метопролола и рамиприла определялись по достижению целевых значений артериального давления и частоты сердечных сокращений. В период включения в исследование и на всем его протяжении изменений в дозовых режимах и структуре фармакотерапии не осуществлялось.

В основной группе после включения в исследование стандартная терапия была дополнена креатинфосфатом (Неотон, Альфасигма, Италия), который вводился внутривенно капельно по 5 г 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 2 г 2 раза в сутки в течение 3 нед. Лечение креатинфосфатом начиналось с 1-го дня включения пациента в исследование и продолжалось 24 дня. Контрольная группа получала указанную

выше стандартную терапию на протяжении всего периода наблюдения.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) оценивали с помощью **теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ)** с расчетом скорости движения (V) и пройденного расстояния (S). Систолическая и диастолическая функция ЛЖ оценивалась по данным эхокардиографии (Vivid S5, GE; 2,5 мГц) с определением ФВ ЛЖ по Симпсону, скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E, A), времени изоволюмического расслабления (**isovolumic relaxation time (IVRT)**), **конечного диастолического давления (КДД)**. Срок наблюдения составил 2 мес. Указанные параметры оценивались исходно до включения в исследование, через 1 мес (после завершения применения креатинфосфата) и через 2 мес от начала исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0 стандартными методами параметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрической статистики с использованием критерия Вилкоксона. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе исходной ТФН у больных, включенных в исследование, было выявлено, что в обеих группах имела место невысокая ТФН по данным ТШХ (табл. 1). Это характерно для больных, перенесших ИМ, в период продолжающейся постгоспитальной реабилитации. При оценке параметров трансмитрального потока у больных обеих групп определялся I тип диастолической дисфункции ЛЖ, сокращение IVRT, увеличение DT, повышение КДД, сохраненная и промежуточная ФВ ЛЖ (табл. 2) [22]. Существенных различий как по основным параметрам ТФН, так и по показателям внутрисердечной гемодинамики между основной и контрольной группами не было.

В результате 24-дневного курса креатинфосфата у больных основной группы по результатам ТШХ наблюдалось увеличение

Таблица 1. Показатели ТФН по результатам ТШХ на фоне комплексной терапии, включающей креатинфосфат

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес
S, м	374,1 ± 13,2	465,2 ± 16,2*	523,8 ± 19,7*	341,3 ± 14,1	382,7 ± 17,9*	445,1 ± 16,4*
V, м/с	0,72 ± 0,02	0,84 ± 0,02*	0,85 ± 0,02*	0,74 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0,79 ± 0,02*

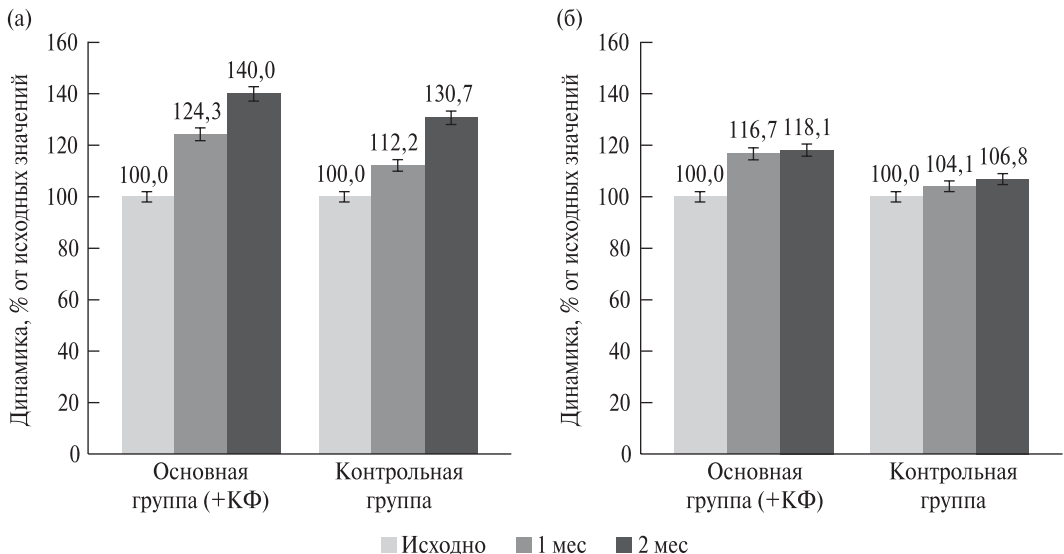
Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением.

Таблица 2. Показатели диастолической и систолической функции ЛЖ на фоне комплексной терапии, включающей креатинфосфат

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес
E, см/с	62,6 ± 1,6	69,3 ± 1,7*	70,5 ± 2,1*	60,2 ± 1,4	62,8 ± 1,5	63,2 ± 1,9
A, см/с	68,2 ± 1,0	62,7 ± 1,2*	60,2 ± 1,0*	67,1 ± 1,4	65,1 ± 1,2	63,9 ± 1,6*
E/A	0,917 ± 0,043	1,105 ± 0,049*	1,171 ± 0,054*	0,897 ± 0,026	0,964 ± 0,038*	0,989 ± 0,057*
DT, с	0,255 ± 0,003	0,228 ± 0,002*	0,224 ± 0,002*	0,243 ± 0,002	0,247 ± 0,003	0,230 ± 0,002*
IVRT, с	0,109 ± 0,03	0,118 ± 0,03*	0,119 ± 0,03*	0,112 ± 0,04	0,114 ± 0,03	0,115 ± 0,04
КДД, мм рт. ст.	18,5 ± 0,4	15,1 ± 0,5*	14,7 ± 0,3*	17,9 ± 0,3	18,0 ± 0,3	16,1 ± 0,4*
ФВ ЛЖ, %	53,8 ± 2,3	59,2 ± 1,5*	60,3 ± 1,6*	56,4 ± 2,7	58,1 ± 1,5	60,3 ± 1,7

пройденного расстояния на 24,3% к 1-му месяцу наблюдения ($p = 0,021$) и на 40,0% ко 2-му месяцу ($p = 0,023$), в то время как в контрольной группе увеличение пройден-

ного расстояния было менее выраженным — на 12,2 и 30,7% соответственно ($p = 0,042$; $p = 0,039$) (см. табл. 1, рис. 1). Скорость ходьбы также возросла в основной группе

**Рис. 1.** Динамика показателей ТФН по результатам ТШХ на фоне комплексной терапии, включающей креатинфосфат (КФ): а – пройденное расстояние; б – скорость движения.

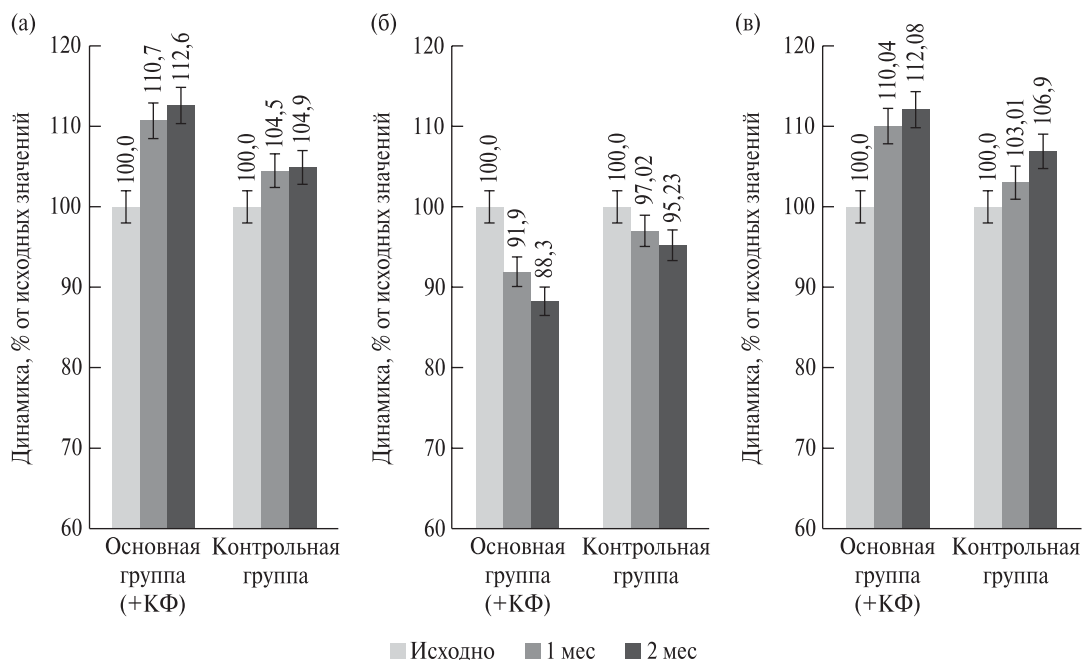


Рис. 2. Динамика параметров диастолической и систолической функции ЛЖ на фоне комплексной терапии, включающей креатинфосфат (КФ): а – пик Е; б – пик А; в – ФВ ЛЖ.

на 16,7% к 1-му месяцу и сохранялась на достигнутом уровне (+18,1% от исходного). В контрольной группе достоверный прирост скорости ходьбы был незначительным (+6,8%; $p = 0,044$) и отмечался лишь ко 2-му месяцу наблюдения, что было обусловлено закономерным повышением ТФН на фоне реабилитации после ИМпСТ.

Полученные результаты свидетельствуют о способности креатинфосфата существенно ускорять восстановление ТФН у больных, перенесших ИМпСТ, в постгоспитальном периоде и удерживать ее на достигнутом уровне в течение более 1 мес после отмены препарата.

Изменения параметров диастолической и систолической функции ЛЖ на фоне применения креатинфосфата представлены в табл. 2 и на рис. 2. Скорость пика Е возросла на 10,7% через 1 мес наблюдения ($p = 0,036$) и на 12,6% через 2 мес ($p = 0,032$), в то время как в контрольной группе достоверного прироста величины пика Е не наблюдалось. Скорость пика А в результате терапии креатинфосфатом сократилась в течение 2 мес

на 8,1 и 11,7% соответственно ($p = 0,039$; $p = 0,027$). В контрольной группе значимой динамики величины пика А не наблюдалось.

Соотношение Е/А в основной группе в результате приема креатинфосфата возросло на 20,5% ($p = 0,023$) и сохранилось на достигнутом уровне до 2 мес (+27,6%; $p = 0,021$). В контрольной группе в течение 2 мес реабилитации значение Е/А возросло лишь на 10,2% ($p = 0,024$). Обращает на себя внимание тот факт, что численное значение Е/А превысило 1, это свидетельствует о фактическом восстановлении диастолической функции ЛЖ.

Применение креатинфосфата сопровождалось снижением величины DT уже к 1-му месяцу наблюдения на 10,6% ($p = 0,030$), что сочеталось с увеличением IVRT на 8,2% ($p = 0,031$), в то время как в контрольной группе величина DT снизилась незначительно лишь ко 2-му месяцу наблюдения, а показатель IVRT не изменился.

Включение креатинфосфата в комплексную терапию способствовало опережающему (в сравнении с контрольной группой)

снижению КДД на 20% ($p = 0,018$), что в 2 раза превышало снижение КДД в контрольной группе. Указанные изменения параметров диастолической функции ЛЖ под влиянием креатинфосфата ассоциировались с приростом ФВ ЛЖ на 10–12%, тогда как в контрольной группе повышение этого параметра было незначительным.

Некоторое увеличение IVRT на фоне терапии креатинфосфатом может рассматриваться как положительный факт, свидетельствующий об адаптивных изменениях миокарда ЛЖ на фоне формирующегося постинфарктного кардиосклероза, восстановления в результате метаболической терапии функциональной активности миокарда в зонах гибернации. При этом прирост IVRT сочетается со снижением КДД, увеличением скорости пика E. В то же время, учитывая, что величина IVRT реагирует на изменение системного давления в момент закрытия аортального клапана, изолированная оценка этого параметра в период активного постинфарктного ремоделирования миокарда представляется неоправданной [24].

Таким образом, включение креатинфосфата в состав комплексной терапии у больных, перенесших ИМпСТ, способствовало ускорению восстановления ТФН, диастолической и систолической функции ЛЖ. При этом отмена препарата сопровождалась либо сохранением отдельных параметров на достигнутом уровне, либо их дальнейшей положительной динамикой. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых была подтверждена способность препарата улучшать функциональное состояние миокарда и гемодинамические параметры при острых

коронарных событиях, оперативных вмешательствах на сердце и ХСН гипертонического и аритмического генеза [25].

В настоящем исследовании была продемонстрирована эффективность креатинфосфата у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с повреждением миокарда ЛЖ вследствие перенесенного ИМпСТ в восстановительном периоде постгоспитальной реабилитации в амбулаторных условиях. Кардиопротекторные эффекты креатинфосфата успешно реализуются у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, что свидетельствует о клинической целесообразности и перспективности использования креатинфосфата (Неотон) в составе комплексной терапии у больных, перенесших ИМпСТ, в условиях поликлиники, на поздних этапах лечения и реабилитации таких пациентов с целью повышения эффективности восстановления ТФН и профилактики прогрессирования ХСН.

Выводы

1. Включение креатинфосфата (Неотон) в состав комплексной терапии у больных с ХСН, перенесших ИМпСТ, в период постгоспитальной реабилитации в амбулаторных условиях сопровождается улучшением ТФН.
2. Кардиопротекторный эффект креатинфосфата (Неотон) при его использовании у больных с ХСН, перенесших ИМпСТ, реализуется путем улучшения диастолической и систолической функции ЛЖ.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction

V.P. Mikhin, T.A. Nikolenko, and N.I. Gromnatskiy

We performed an open randomized clinical trial of the efficacy of creatine phosphate (Neoton) as part of complex therapy in patients with chronic heart failure and history of ST-elevation myocardial infarction 3 months after coronary event. We assessed exercise tolerance using 6-minute walk test, parameters of systolic and diastolic function of the left ventricle. The study showed that creatine phosphate improved exercise tolerance, left ventricular diastolic and systolic function. The results proved clinical feasibility of using creatine phosphate as part of complex therapy of patients with history of ST-elevation myocardial infarction in an outpatient setting.

Key words: creatine phosphate, Neoton, myocardial infarction, chronic heart failure, coronary heart disease.