

Фосфокреатин: фармакологические и клинические перспективы

Ettore Strumia • Francesco Pelliccia • Giuseppe D'Ambrosio

Дополнительные материалы представлены на сайте www.advancesintherapy.com.

Получено 27 октября 2011 г. Опубликовано онлайн 27 января 2012 г.

© Springer Healthcare, 2012

РЕФЕРАТ

Подробные экспериментальные и клинические исследования с 1970-х гг. показали существенное снижение содержания фосфокреатина (ФК) при широком спектре патофизиологических состояний. Снижение внутриклеточной концентрации креатина (К) и ФК приводит к гиподинамическому состоянию миокарда и скелетной мускулатуры. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях изучалась возможность улучшить функциональное состояние миокарда и скелетной мышечной ткани с помощью введения экзогенного ФК. Кроме того, многие экспериментальные исследования показали, что ФК играет две важные роли в регуляции энергетического обмена и функции мышечной ткани. Во-первых, ФК поддерживает уровень аденозинтрифосфата и стабилизирует клеточные мембраны благодаря электростатическому взаимодействию с фосфолипидами. Во-вторых, он снижает образование лизофосфоглицеридов в ишемизированном миокарде, защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и повышает пост-ишемическое восстановление сократительной функции. Недавние исследования показали положительные результаты терапевтического применения ФК в различных клинических ситуациях, в частности, при сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда, ишемической болезни сердца, кардиохирургических вмешательствах, гипотрофии и гипотонии скелетной мускулатуры и ишемии голов-

ного мозга. В настоящем обзоре рассматриваются метаболизм ФК, патофизиологические основы и терапевтические эффекты его применения при многих клинических состояниях. Основная цель обзора — обобщить результаты интенсивного изучения за период более 40 лет и представить доказательства в пользу дополнительного применения ФК при многих патологических состояниях с целью улучшить нарушенный клеточный энергетический обмен.

Ключевые слова: кардиоплегия, операции на сердце, застойная сердечная недостаточность, креатинфосфат или фосфокреатин, ФК, ишемия миокарда, функции скелетной мускулатуры и реабилитация.

ВВЕДЕНИЕ

Креатин (К), или метилгуанидинуксусная кислота, — природное соединение аргинина, глицина и метионина. Креатин содержится в мясе и рыбе, а у человека синтезируется в печени и поджелудочной железе [1]. В клетках креатин содержится в свободной форме, а также в виде фосфокреатина (ФК) (другое название — креатинфосфат), что вместе образует общий резерв креатина. Согласно Ennog и Morrison [2], это вещество следует называть фосфорилированным гуанидином -N-P-связь, а не характерную для фосфатов ковалентную -O-связь. Однако, принимая во внимание устоявшееся клиническое применение термина «фосфокреатин», мы будем придерживаться его и в этом обзоре, используя сокращение ФК.

Цель обзора — описать роль ФК в лечении кардиологических заболеваний с целью кардиопротекции, в том числе при проведении кардиоплегии, терапии кардиомиопатий различного этиопатогенеза, а также при таких клинических состояниях, как восстановление функции скелетной мускулатуры и лечение неврологических заболеваний.

МЕТОДЫ

Проводился поиск исследований в Medline за период по октябрю 2011 г. с использованием ключевых слов, ука-

E. Strumia (✉)
Special Medical Pathology and Clinical Methodology,
University of Turin, Italy. Email: ettore.strumia@gmail.com

F. Pelliccia
Department of Heart and Great Vessels «Attilio Reale»,
Sapienza University, Rome, Italy

G. D'Ambrosio
International Medical Affairs Department,
Alfa Wasserman, Milan, Italy



Дополнительные материалы к статьям
представлены на сайте журнала «Advances in
Therapy»: www.advancesintherapy.com.

занных выше. На предмет важной информации и ссылок просмотрены предыдущие обзорные статьи по (К) и ФК. Авторы также имели доступ к базе данных о ФК, принадлежащей Alfa Wassermann, Inc. (Болонья, Италия). Отобранные материалы после изучения были сгруппированы по темам, рассматриваемым в настоящем обзоре.

«ФОСФОКРЕАТИНОВЫЙ ЧЕЛНОК»

В тканях с высокой потребностью в энергии, например, миокарде, скелетных мышцах и головном мозге, ФК играет важнейшую роль. Хотя первичным источником энергии для сокращения скелетных мышц и миокарда служит аденозинтрифосфат (АТФ), основным переносчиком энергии в поперечно-полосатой мышечной ткани является ФК [3, 4].

Макроэргические фосфаты переносятся из мест образования (митохондрии) к местам утилизации посредством ряда метаболических изменений в виде фосфотрансферных реакций, катализируемых креатинкиназой (КК) «Фосфокреатинового челнока» (рис. 1, а) [4].

Для жизнеобеспечения кардиомиоцитов и насосной функции миокарда требуется АТФ. Под действием АТФазы

происходит отщепление фосфата от молекулы АТФ с высвобождением химической энергии, которая используется для сократительной функции, транспорта ионов, синтеза и расщепления больших и малых молекул и молекулярного транспорта, т. е. для всех клеточных функций [5–7].

Поскольку содержание АТФ в миокарде недостаточное для обеспечения его потребностей, кардиомиоциты нуждаются в постоянном ресинтезе АТФ для поддержания насосной функции и жизнеобеспечения клеток.

В поперечно-полосатой мышечной ткани К, поступающий из митохондрий, необходим не только для сокращения миофибрилл, но и для захвата глюкозы [8] и синтеза белков [9]. Креатинфосфокиназа, которая использует ФК для обеспечения энергией синтеза белка, связана с микросомами (которые синтезируют мышечные белки) (рис. 1, б) [4]. Креатинфосфокиназа, которая использует ФК для транспорта глюкозы, связана с клеточной мембраной [4].

Согласно Bessman и Mohan [4], ФК может стимулировать микросомальный синтез белков эффективнее, чем АТФ. Высвобождение К при физической нагрузке вызывает приток ФК к микросомам, что, в свою очередь, стимулирует синтез белков в микросомах. Таким образом, физическая нагрузка эквивалентна инсулиновой стимуля-

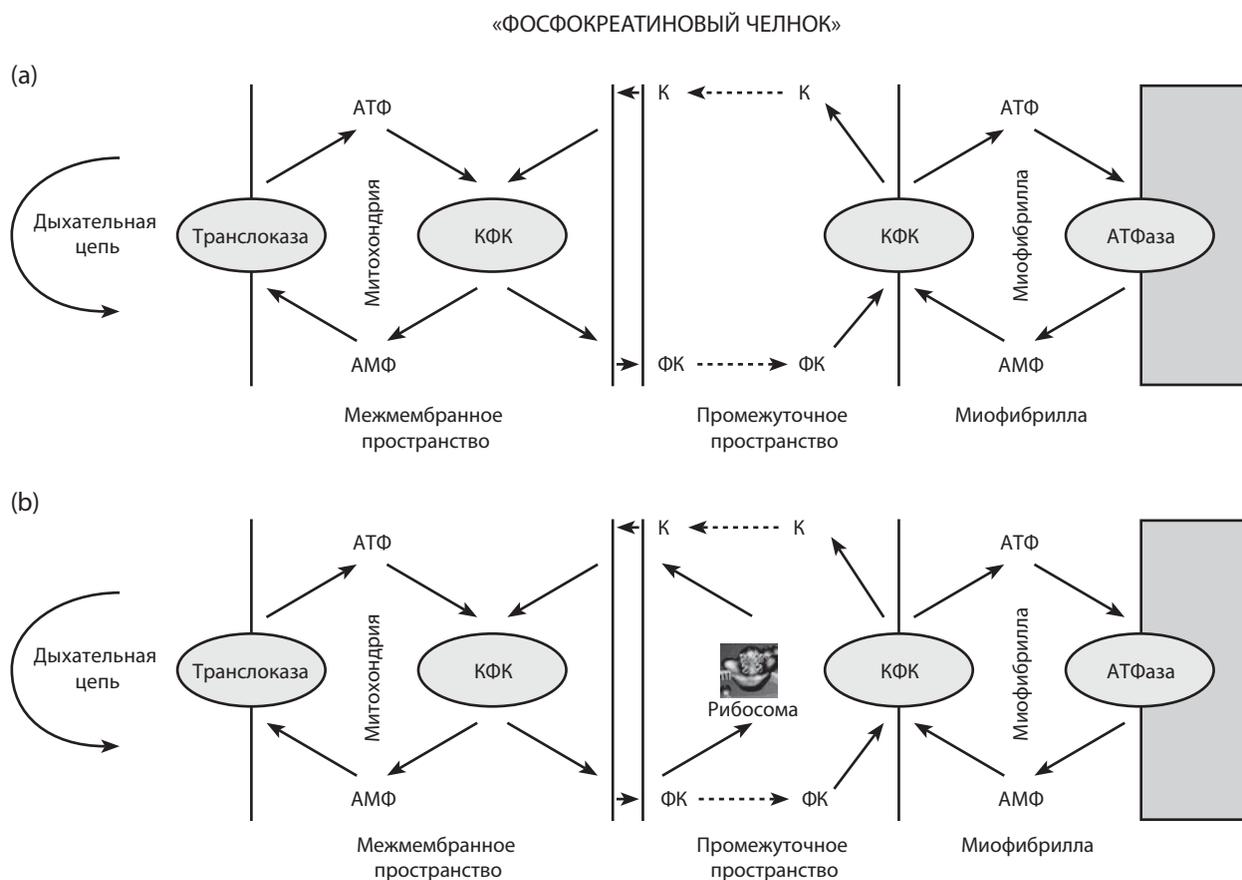


Рис. 1. Обмен фосфокреатина и сокращение миофибрилл (а); обмен фосфокреатина и синтез белка (б). АДФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, КФК — креатинфосфокиназа, ФК — фосфокреатин, К — креатин. Приводится с разрешения Bessman SP, Mohan C. *Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin*. In: PP De Deyn, B, Marescau, V, Stalon an IA Qureshi, eds. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*; 1992;181–186.

ции синтеза белка, что также повышает поступление фосфатной энергии к микросомам.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ИШЕМИЗИРОВАННОМ МИОКАРДЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ МАКРОЭРГИЧЕСКИХ ФОСФАТОВ

Нарушение метаболизма макроэргических фосфатов показано во многих экспериментальных моделях патологии сердца *in vitro* и *in vivo* [10–12]. Hearse [10] в экспериментах на изолированном работающем сердце крысы, перфузируемом в условиях аноксии, показал быстрое снижение концентрации ФК в миокарде и падение сократительной активности при относительно медленном снижении количества АТФ. Сходные результаты получили Whitman et al. [11] на изолированном сердце кролика. Pool et al. [12] у кошек с гипертрофией правого желудочка и застойной сердечной недостаточностью, вызванной перевязкой легочной артерии, наблюдали снижение уровня ФК в правых отделах сердца; при застойной сердечной недостаточности оно было выражено сильнее. Кроме того, Ye et al. [13] у свиней с гипертрофией сердца и недостаточностью вследствие аортального стеноза наблюдали снижение уровня ФК в миокарде, которое коррелировало с тяжестью гипертрофии миокарда.

Данные экспериментов на животных подтвердились и клиническими наблюдениями. Было выявлено снижение соотношения ФК/АТФ и абсолютного уровня ФК и АТФ в ишемизированном миокарде и сердечной недостаточности различной этиологии. Weiss et al. [14] установили, что у здоровых лиц и больных с заболеванием сердца неишемического генеза соотношение ФК/АТФ в стенке левого желудочка во время упражнения с ручным жимом не изменяется, а у пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемией, вы-

званной сильным стенозом левой передней нисходящей или левой основной коронарной артерий, падает на 40 %.

Yabe et al. [15, 16] наблюдали существенное снижение субэндокардиального соотношения ФК/АТФ во время упражнения с ручным жимом у группы больных с ишемической болезнью сердца. Низкое соотношение ФК/АТФ обнаружено Conway [17] в гипертрофированном миокарде у пациентов с поражением аортального клапана и сердечной недостаточностью.

Hardy et al. [18] наблюдали снижение соотношения ФК/АТФ в миокарде у больных с дилатационной кардиомиопатией. Neubauer et al. [19] установили, что снижение соотношения ФК/АТФ в миокарде, измеренное неинвазивным методом ядерномагнитнорезонансной (ЯМР) спектроскопии с фосфором-31 (^{31}P), коррелирует со степенью тяжести сердечной недостаточности и восстанавливается при улучшении клинического состояния пациентов. Эти данные были подтверждены Naveri et al. [20].

Кроме того, согласно Neubauer [21], соотношение ФК/АТФ в миокарде — важный независимый прогностический показатель сердечно-сосудистой смертности у больных с сердечной недостаточностью. За 2,5 года у пациентов с нормальным соотношением ФК/АТФ ($> 1,60$) сердечно-сосудистая смертность составила 5 %, а общая — 10 %, тогда как у пациентов со сниженным ФК/АТФ ($< 1,60$) и та, и другая составили 40 % (рис. 2) [21]. В действительности низкое соотношение кардиальных ФК/АТФ служит более точным прогностическим показателем общей и сердечно-сосудистой смертности за несколько лет, чем класс по градации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракция выброса левого желудочка.

Недавно Chida et al. [22] установили, что при сердечной недостаточности энергетический обмен в миокарде также коррелирует с уровнем натрийуретического пепти-

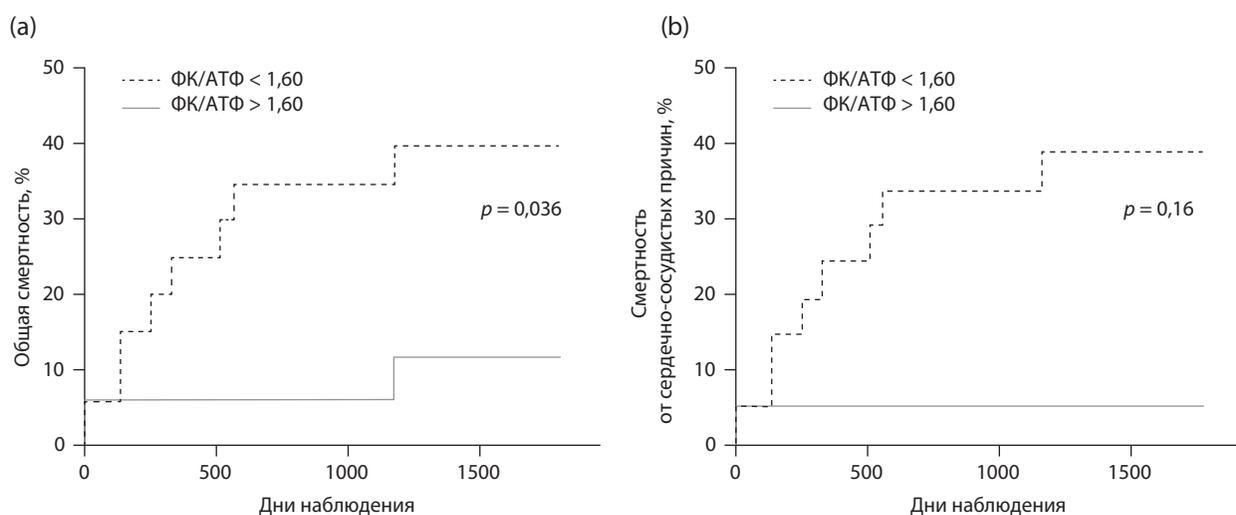


Рис. 2. Общая смертность (а) и смертность от сердечно-сосудистых причин (б) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией в зависимости от соотношения ФК/АТФ ($< 1,60$ vs $> 1,60$) по результатам анализа Каплана—Мейера. АТФ — аденозинтрифосфат, ФК — фосфокреатин. Приводится с разрешения Neubauer S, Horn M, Cramer M, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96:2190–2196.

да В-типа. Авторы изучали корреляцию уровня данного пептида в плазме и соотношения ФК/АТФ в миокарде, измеренного с помощью быстрой ^{31}P -ЯМР-спектроскопии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Авторы выяснили, что соотношение ФК/АТФ имеет обратную корреляцию со степенью тяжести сердечной недостаточности, оцениваемой по уровню натрийуретического пептида В-типа в плазме ($r = -0,54$, $p = 0,06$) (рис. 3) [22].

Исследование биоптатов миокарда человека показало, что при сердечной недостаточности уровень АТФ снижен на 25–30 % [23, 24].

Согласно экспериментам на животных, общий уровень К при гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности снижается на 60 % [25, 26]. Сходные данные получены в исследовании биоптатов миокарда в середине 1980-х гг. у пациентов с выраженным аортальным стенозом [27] и в 1990-х гг. у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [28].

Исследование с применением (^1H)-ЯМР-спектроскопии показало, что у пациентов с сердечной недостаточностью снижается уровень К, причем величина снижения прямо пропорциональна степени ее тяжести [29].

Все эти наблюдения возобновили интерес на фундаментальном и клиническом уровнях к гипотезе энергетического голодания и роли недостатка энергии при сердечной недостаточности [5, 30, 31].

Выработка энергии в скелетной мускулатуре при застойной сердечной недостаточности

У больных с застойной сердечной недостаточностью снижен функциональный резерв скелетной мускулатуры, что лишь в малой степени обусловлено параметрами центральной гемодинамики и во многом связано с периферическими изменениями [32–35].

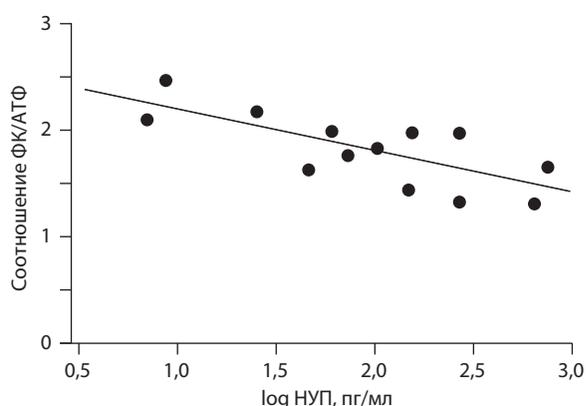


Рис. 3. Корреляция между соотношением ФК/АТФ в миокарде и логарифмом уровня натрийуретического пептида В-типа (НУП) в плазме у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Приводится с разрешения Chida K, Otani H, Kohzuki M, et al. *The relationship between plasma BNP level and the myocardial phosphocreatine/ adenosine triphosphate ratio determined by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathy. Cardiology. 2006;106:132–136.*

ЯМР-спектроскопия с ^{31}P выявила первичные метаболические нарушения, независимые от состояния кровотока в мышечной ткани. Как в аэробных, так и в ишемических условиях повторное сгибание пальца с нарастающей нагрузкой усиливает недостаток ФК и снижает рН в поверхностном сгибателе пальца у пациентов с легкой или умеренной застойной сердечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой. [36]. Mancini et al. [37] опубликовали данные об атрофии скелетных мышц и ее связи с функциональным резервом и нарушением мышечного метаболизма в крупной когорте пациентов с застойной сердечной недостаточностью. По данным Mancini, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью часто развиваются выраженная атрофия скелетных мышц и метаболические нарушения; атрофия приводит как к снижению функционального резерва, так и нарушению метаболизма в мышечной ткани [37].

Нарушения метаболизма в скелетной мускулатуре у пациентов с сердечной недостаточностью обычно развиваются в отсутствие деоксигенации миоглобина, следовательно, при физических упражнениях с минимальной сердечно-сосудистой нагрузкой эти нарушения обусловлены не клеточной гипоксией [38].

Кроме того, неинвазивные исследования с ^{31}P -ЯМР показали, что выработка энергии в скелетной мускулатуре при сердечной недостаточности может нарушаться из-за изменений в самой мышечной ткани. Согласно Lunde et al. [39], у пациентов с сердечной недостаточностью при физической нагрузке запасы ФК истощаются быстрее, а внутримышечный рН снижается больше, чем у здоровых лиц. При этом восстановление ФК происходит значительно медленнее [39]. Следовательно, основной фактор, ограничивающий функциональные возможности у больных с сердечной недостаточностью при значительной физической нагрузке, по всей вероятности, связан с усталостью скелетных мышц, которая возникает при существенно меньшем уровне нагрузки, чем у здоровых лиц.

КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОСФОКРЕАТИНА

Сохранение миокарда при остром инфаркте и ишемии при проведении кардиopleгии — важная клиническая задача, от решения которой зависит ближайший и отдаленный прогноз для пациента. Обширность инфаркта миокарда — основная причина развития тяжелых аритмий и сердечной недостаточности.

Экспериментальные и клинические исследования биохимических процессов при ишемии миокарда показали снижение в кардиомиоцитах уровня макроэргических фосфатов, таких как ФК и АТФ. Это снижение коррелирует с тяжестью структурных и функциональных повреждений миокарда.

На этом основании проведено множество экспериментальных исследований оценки кардиопротективного эф-

фекта экзогенного ФК. Многие экспериментальные модели патологии сердца подтвердили такой эффект.

Впервые кардиопротективное действие ФК установили Parratt и Marshawas в 1970-х гг. [40, 41]. Они выявили, что экзогенный ФК позволяет изолированной сердечной мышце противостоять аноксии; в изолированных препаратах миокарда морской свинки острая ишемия приводила к постепенному снижению силы и частоты сокращений. В присутствии ФК (4,64 ммоль) время до достижения 25, 50 и 75 % контрольных величин покоя существенно увеличивалось (более чем на 60 %). В присутствии К или неорганического фосфата такого эффекта сохранения сократительной активности в условиях аноксии не наблюдалось [40]. В другом исследовании *in vivo* те же авторы наблюдали противоритмогенный эффект ФК при ишемии: предварительное введение ФК существенно снижало частоту желудочковых аритмий после перевязки коронарной артерии у собак [41].

Антиаритмогенный эффект ФК подтвержден и в других исследованиях [42–44]. Hearsе et al. [44] наблюдали сильный протективный эффект против реперфузионных аритмий; авторы исследовали изолированные перфузируемые препараты работающего сердца крысы и оценили эффект добавления ФК (10 ммоль/л) в перфузируемую жидкость в условиях аэробной перфузии (20 мин), региональной ишемии (15 мин) и реперфузии (2 мин). В этом исследовании частота фибрилляции желудочков в контрольной группе составила 80 %, а в группе ФК — 10 % ($p < 0,001$) (рис. 4) [44].

Sharov et al. [45] изучали кардиопротективное действие ФК *in vivo* при моделировании инфаркта миокарда у кроликов (перевязка огибающей коронарной артерии) и полной ишемии *in vitro* на сердце поросят (масса тела 50–70 кг). В модели *in vivo* ФК уменьшил площадь некроза на 40 % и оказал выраженное защитное действие на сарколемму кар-

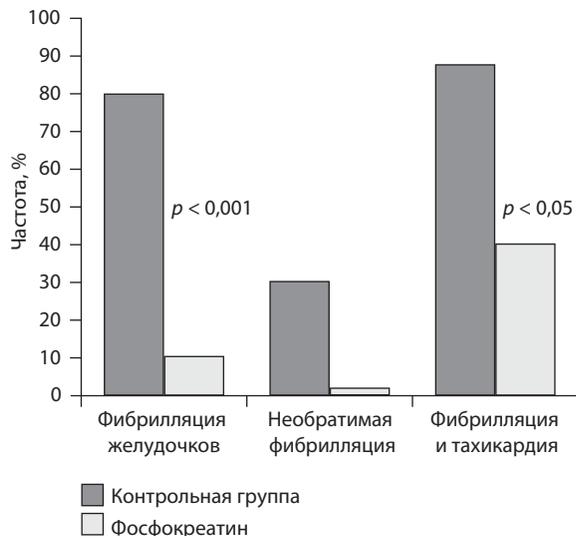


Рис. 4. Влияние ФК (10 ммоль/л) на частоту индуцированных реперфузией нарушений ритма в изолированном работающем сердце крысы. Приводится с разрешения Hearsе DJ, Tanaka K, Crome R, Manning AS. Creatine phosphate and protection against reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart. *Eur J Pharmacol.* 1986;131:21–30.

диомиоцитов в зоне вокруг некроза. Модель полной ишемии *in vitro* показала существенную защиту сарколеммы от необратимого ишемического повреждения и снижение скорости истощения содержания макроэргических фосфатов.

Недавно в модели ишемии миокарда с транзиторной коронарной окклюзией у крыс Woo et al. [46] установили, что в/в введение ФК успешно предотвращает дисфункцию миокарда. У животных, получавших ФК, сохранялся существенно более высокий уровень АТФ в миокарде (биолюминесцентный анализ с люциферин/люциферазой) по сравнению с контрольной группой. Многие параметры гемодинамики, такие как максимальное давление, фракция выброса левого желудочка, максимальная скорость прироста давления (dP/dt) в левом желудочке и ударная работа, в различные моменты времени были существенно лучше, чем в контрольной группе; примечательно, что минимальная dP/dt левого желудочка (показатель расслабления в диастолу) также существенно улучшилась (рис. 5) [46].

Фосфокреатин и экспериментальная кардиоплегия

Начало применения химико-холодовой кардиоплегии повысило эффективность защиты миокарда и улучшило выживаемость после операций на сердце. Исследования показали положительную корреляцию между постишемическим восстановлением функции миокарда и клеточным содержанием макроэргических фосфатов, таких как АТФ и ФК. Поэтому поддержание достаточного уровня АТФ и ФК при ишемии может помочь обеспечить оптимальную защиту миокарда.

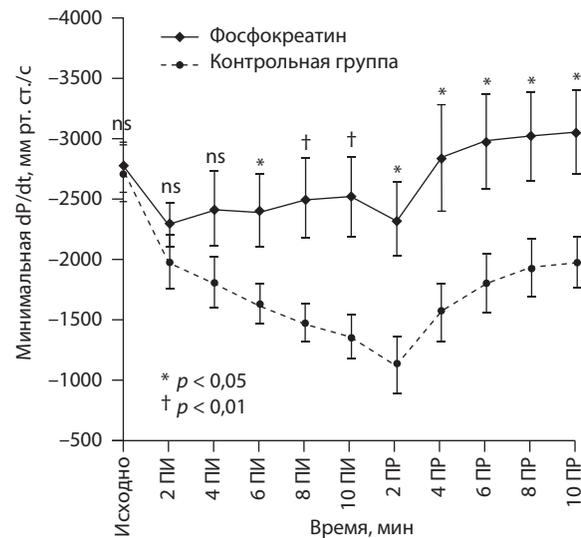


Рис. 5. Средняя минимальная скорость прироста давления в левом желудочке (dP/dt) в контрольной группе животных ($n = 8$) по сравнению с получавшими ФК. В контрольной группе животных через 6 мин от начала ишемии наблюдалось выраженное снижение dP/dt. ns — разница статистически не значима, ПИ — минуты после начала ишемии, ПР — минуты после начала реперфузии. Приводится с разрешения Woo YJ, Grand TJ, Zentko S, et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of of-pump coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg.* 2005;46:297–305.

Исходя из этого, Robinson et al. [47] изучали возможности усиления защиты миокарда путем добавления ФК в кардиоплегический раствор госпиталя Св. Томаса у крыс в модели искусственного кровообращения и ишемической остановки сердца. Исследования «доза-эффект» (ФК 0–50 ммоль/л) показали, что оптимальная концентрация составляет 10 ммоль/л. Данная концентрация ФК улучшила восстановление аортального потока и сердечного выброса после 40 мин нормотермической (37°C) ишемической остановки сердца, увеличила их с 21,2 и 32,8 % в контрольной группе без ФК до 82,5 и 82,6 % ($p < 0,001$) в группе ФК соответственно. В группе ФК высвобождение креатинфосфокиназы снизилось на 68,7 % ($p < 0,001$). При гипотермической (20°C) ишемии (240 мин) и многодозовой (каждые 30 мин) кардиopleгии восстановление аортального потока и сердечного выброса улучшилось с 33,1 и 42,3 % в контрольной группе до 77,9 и 79,6 % в группе ФК ($p < 0,001$) соответственно. Кроме функционального улучшения и снижения высвобождения креатинфосфокиназы, ФК уменьшил частоту реперфузионных аритмий, существенно сократил время от восстановления кровотока до нормализации ритма и полностью устранил потребность в электрической дефибриляции сердца. Robinson et al. пришли к выводу, что «...несмотря на предполагаемую неспособность экзогенного ФК проникать в кардиомиоциты, при добавлении в кардиоплегический раствор он оказывает сильное протективное и антиаритмогенное действие» [47].

Sharov et al. изучали влияние ФК на изолированное перфузируемое сердце крысы с использованием ^{31}P -ЯМР-спектроскопии [48]. С помощью раствора госпиталя Св. Томаса производили химическую остановку сердца и выдерживали его при 37°C и полной ишемии в течение 35 мин. В присутствии ФК в концентрации 10 ммоль/л через 30 мин после восстановления перфузии наблюдалось

почти полное восстановление функции сердца и содержания в нем ФК и 61%-е восстановление содержания АТФ (рис. 6) [48]. Морфологический анализ по методу лантанового следа показал защиту и целостность сарколеммы. Ишемическое и реперфузионное повреждение мембран приводит к проникновению лантана в клетки, обнаруживаемое в биоптатах сердца. У крыс, не получавших ФК, после ишемии и реперфузии лантан обнаруживался во внешней митохондриальной мембране. В миокарде, перфузируемом с ФК, лантан не проникал в клетки и наблюдался только во вставочных дисках, что говорит о защите сарколеммы и сохранении ее целостности.

Theelin et al. [49] показали улучшение защиты миокарда с помощью добавления ФК в кардиоплегический раствор в исследовании *in vivo* у свиней в условиях нормотермической ишемии. В группе ФК успешное восстановление после шунтирования наблюдалось у большего числа животных, при этом у них было лучше функциональное состояние сердца и существенно более высокий аденилатный потенциал.

Фосфокреатин: механизм действия

Предполагаются различные механизмы кардиопротективных эффектов ФК. Ряд авторов изучали проблему проникновения ФК в кардиомиоциты через сарколемму.

Down et al. [50] и Breccia et al. [51] в экспериментах *in vitro* установили, что ^{32}P -ФК, или дважды меченный ФК, существенно повышает содержание в ткани АТФ и что меченый фосфат встраивается в АТФ, несмотря на то, что скорость поглощения тканью была невысокой.

Преображенский et al. [52] подтвердили эти данные, обнаружив, что поглощение составляет максимально 200 нмоль/мин/г сухой массы и что после ишемии повышается точно в 2 раза. Такая скорость менее метабо-

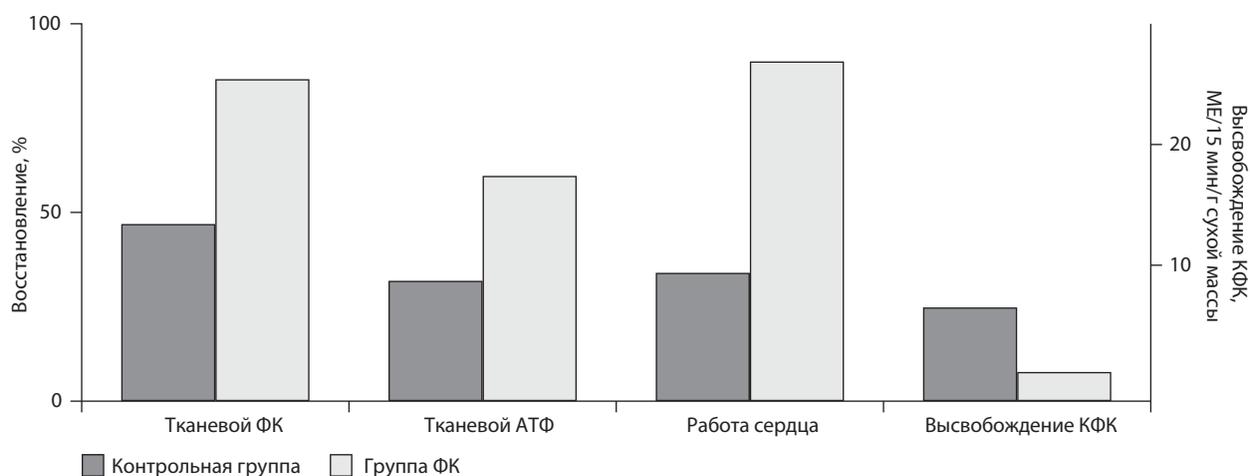


Рис. 6. Влияние ФК на постишемический уровень макроэргических фосфатов, сердечную деятельность и высвобождение креатинфосфокиназы (КФК) в перфузируемом сердце крысы: 35 мин полной ишемии при 37°C и 30 мин реперфузии. АТФ — аденозинтрифосфат, КФК — креатинфосфокиназа, ФК — фосфокреатин. Приводится с разрешения Sharov VG, Saks VA, Kupriyanov VV, et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous creatine phosphate: morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:749–761.

лического оборота АТФ в работающем сердце, который составляет 100–1000 мкмоль/мин/г сухой массы, примерно в 3–4 раза [53].

Вместе с тем, в сарколемме экзогенный фосфокреатин может внести значительный вклад в поддержание содержания ФК и АТФ и при невысокой скорости внутриклеточного проникновения. Кроме того, при наличии достаточного уровня ФК может существенным образом влиять на метаболизм адениннуклеотидов, ингибируя их катаболизм или активируя синтез *de novo* и резервные пути [54]. Известно, что ФК ингибирует ферменты катаболизма аденозинмонофосфата — аденозинмонофосфатдезаминазу [55] и 5'-нуклеотидазу [56, 57].

По данным нескольких исследований, ФК может защищать от окислительного стресса [58–60]. Кроме того, ФК уменьшает разрушение мембранных фосфолипидов и замедляет образование лизофосфолипидов (ЛФЛ) [56]. Накопление ЛФЛ в зоне ишемии из-за разрушения фосфолипидов — основной фактор электрической нестабильности ишемизированного миокарда [61, 62].

Согласно Saks [63], мембраностабилизирующий эффект ФК может объясняться его цвиттерионной молекулой (рис. 7) [63]. Молекула ФК имеет и положительные, и отрицательные заряды и может взаимодействовать с полюсами фосфолипидов мембранной поверхности, имеющими противоположный заряд. Это приводит к переходу мобильного домена мембраны (жидкая фаза) в структурированный домен (гелевая фаза), что обеспечивает снижение скорости распада фосфолипидов на лизофосфолипиды и перекисного окисления липидов.

В недавнем обзоре тот же автор [64] привел новые подтверждения гипотезы о том, что ФК «играет две важные роли в регуляции энергетического обмена мышечной ткани: 1) поддерживает местный уровень АТФ посредством локальных реакций КФК и 2) стабилизирует клеточные мембраны благодаря электростатическому взаимодействию с фосфолипидами. Второй механизм снижает выработку ЛФЛ в сердечной ткани в условиях гипоксии, защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и облегчает постшемическое восстановление сократительной функции» [64].

Биохимические данные дают основания считать, что защитное действие ФК обусловлено комплексным механизмом и включает много компонентов, таких как: а) проникновение некоторого количества ФК в клетку и его участие в энергетической транспортной системе с последующим поддержанием высокого уровня АТФ; б) стабилизация сарколеммы благодаря: (i) цвиттерионному взаимодействию ФК с фосфолипидами интерфазы сарколеммы, (ii) препятствию деградации фосфолипидов и подавлению аккумуляции ЛФЛ, и (iii) ингибированию распада адениннуклеотидов под действием 5'-нуклеотидазы в сарколемме кардиомиоцитов.

Общий результат этих механизмов заключается в сохранении резерва адениннуклеотидов, отсрочке необратимого повреждения сарколеммы, более эффективном восстановлении сократительной функции и снижении частоты аритмий.

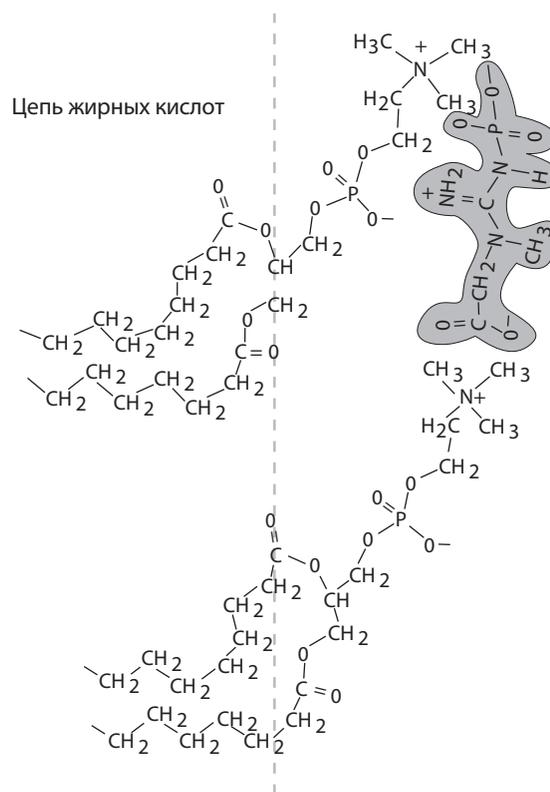


Рис. 7. Предполагаемое цвиттерионное взаимодействие между ФК и полярными головками фосфолипидов в интерфазе сарколеммы. Приводится с разрешения Saks VA, Kapelko VI, Ruda MY, Semenovsk ML, Strumia E. *Phosphocreatine as effective drug in clinical cardiology*. In: De Deyn PP, Marescau B, Stalon V, Qureshi IA, eds. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*. London: John Libbey & Company; 1992:239–248.

ФОСФОКРЕАТИН: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиопротективные эффекты ФК в кардиохирургии

Защитные свойства кардиоплегических растворов зависят от трех основных компонентов: химической остановки сердца, гипотермии и дополнительных метаболических кардиопротекторов.

Кардиоплегические растворы госпиталя Св. Томаса содержат повышенные концентрации калия для индукции быстрой диастолической остановки сердца [65]. Кроме химической остановки, существенную защиту миокарда также обеспечивает гипотермия.

Для третьего компонента кардиopleгии — метаболической защиты — предложено множество веществ, позволяющих сохранить в миокарде резерв макроэргических фосфатов.

Возможность дополнительной защиты миокарда за счет введения ФК продемонстрирована Robinson et al. [47] при сердечно-легочном шунтировании и ишемической остановке сердца у крыс в условиях нормо- и гипотермии.

Добавление ФК в кристаллоидные и кровяные кардиоплегические растворы на основании его кардиопротектив-

ных свойств подробно изучалось у взрослых и детей при различных операциях (протезирование клапанов сердца, аортокоронарное шунтирование, пластика врожденных пороков сердца). Во всех этих исследованиях ФК добавлялся в кардиоплегические растворы в концентрации 10 ммоль, признанной оптимальной в исследованиях на животных [47].

Первые исследования кардиопротективного действия ФК у людей были проведены Semenovskiy et al. [66] и D'Alessandro et al. [67]. В исследовании Semenovskiy et al. добавление ФК в кардиоплегический раствор обеспечило более эффективное восстановление синусового ритма и снизило потребность в дефибрилляции. В отличие от контрольной группы, в которой уровень АТФ в миокарде снизился к концу операции на 25 %, в группе ФК содержание макроэргических фосфатов сохранялось на предоперационном уровне. Ультроструктурный анализ с лантановым методом показал хорошую сохранность сарколеммы, несмотря на большую неоднородность изученных материалов миокарда человека.

D'Alessandro et al. [67] пришли к похожим результатам, показав, что в группе, получавшей ФК, была достоверно ниже потребность в дефибрилляции, меньше время восстановления сердечной активности после снятия зажима с аорты, достоверно меньше потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде и реже нарушения на электрокардиограмме.

Chambers et al. провели два клинических исследования в госпитале Св. Томаса [68, 69] Лондона. В первом исследовании [68] у пациентов при операциях аортокоронарного шунтирования к кардиоплегическому раствору госпиталя Св. Томаса № 2 добавляли 10 ммоль ФК. Оценка двойного

лучепреломления показала достоверное улучшение защиты миокарда в группе с добавлением ФК в кардиоплегический раствор, наблюдавшееся как в конце ишемического периода, так и в постишемическом периоде.

Во втором исследовании [69] у большинства пациентов проводилось протезирование клапанов сердца с применением кардиоплегического раствора госпиталя Св. Томаса № 1 с добавлением ФК. Исследование показало, что ФК усиливает защиту миокарда, уменьшает число послеоперационных аритмий, а также потребность в пролонгированной инотропной поддержке. По сравнению с контрольной в группе с добавлением ФК также существенно уменьшилось число разрядов постоянного тока, требовавшихся для восстановления синусового ритма ($p < 0,02$) (рис. 8) [69]. Как следствие, снизилось и число Джоулей ($p < 0,02$). Также в группе ФК достоверно увеличилась частота спонтанного восстановления ритма ($p < 0,05$) и уменьшилась частота тяжелых послеоперационных аритмий (фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия) ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

В данном исследовании также изучалось влияние ФК на инотропную поддержку. Среди пациентов, нуждавшихся в ней после операции, в группе ФК ответ на инотропную стимуляцию был лучше, чем в контрольной группе. В частности, в группе ФК продолжительность инотропной терапии была меньше по сравнению с контрольной группой ($6,5 \pm 1,1$ ч vs $24,8 \pm 7,3$ ч, $p < 0,05$).

Эти данные подтвердились и в других исследованиях [70–76]. В частности, Cossolini et al. [76] провели иссле-

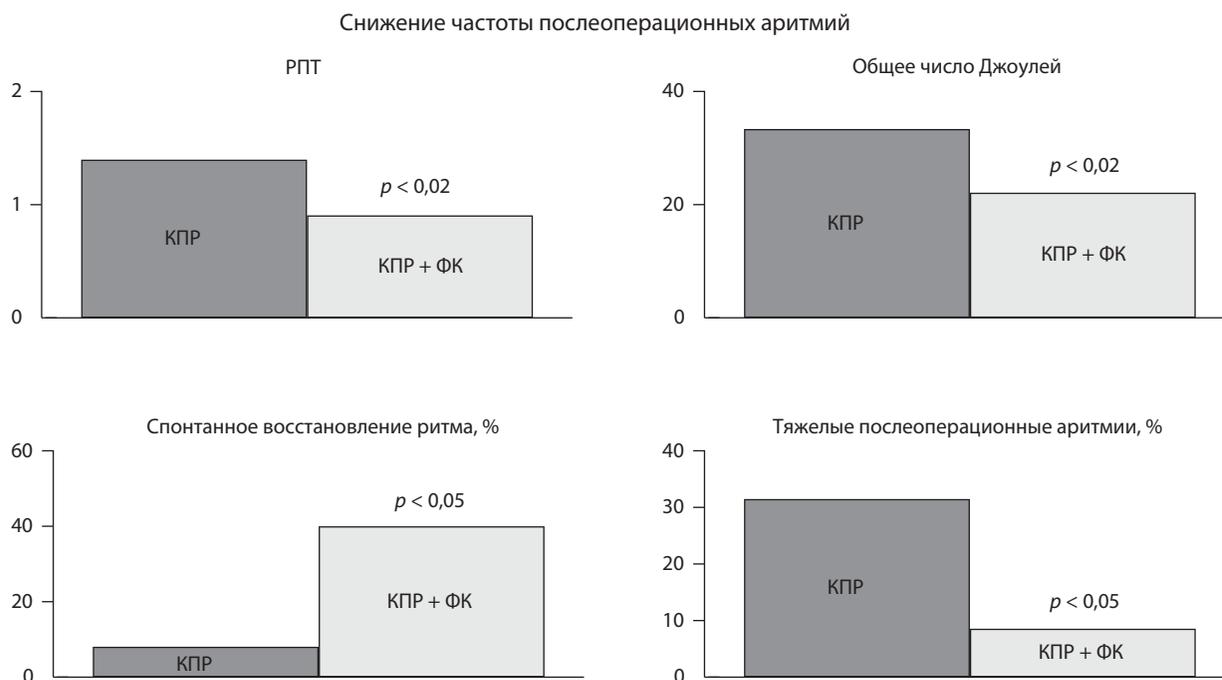


Рис. 8. Усиление кардиопротективного эффекта и антиаритмогенный эффект при добавлении ФК в кардиоплегический раствор госпиталя Св. Томаса № 1 (КПР). РПТ — разряды постоянного тока, число. Приводится с разрешения Chambers DJ, Haire K, Morley N, et al. *St. Thomas' Hospital cardioplegia: enhanced protection with exogenous creatine phosphate. Ann Thor Surg. 1996;61:67–75.*

дование у детей в возрасте от 9 дней до 13 лет (средний возраст 33,9 мес.), у которых проводилось хирургическое лечение врожденных пороков сердца.

В целом, все исследования с добавлением ФК в кристаллоидные и кровяные кардиоплегические растворы подтвердили его кардиопротективное действие за счет следующих эффектов: а) сохранение уровня ФК и АТФ в миокарде; б) более частое спонтанное восстановление синусового ритма; в) низкая частота послеоперационных аритмий, особенно тяжелых (III и IV класс по Lown; атрио-вентрикулярные блокады III степени); г) снижение частоты дефибрилляции и/или числа разрядов постоянного тока, требующихся для перехода на синусовый ритм; д) снижение потребности в инотропной поддержке (уменьшение числа пациентов, нуждающихся в инотропных препаратах), сокращение длительности; е) улучшение ответа на инотропную терапию (у пациентов, в ней нуждавшихся); ж) снижение высвобождения ферментов (КФК, МВ-КФК).

Инфаркт миокарда

Клеточные механизмы кардиопротективного действия ФК [54] (стабилизация сарколеммы, предупреждение образования ЛФГ, ингибирование распада адениннуклеотидов) и эксперименты на животных *in vivo*, показавшие снижение повреждения миокарда при моделировании инфаркта [45], указывают на то, что ФК может быть нужным в первые часы инфаркта миокарда.

В клинических условиях антиаритмогенное действие ФК, показанное в экспериментальных моделях острой ишемии, подтвердили Ruda et al. [77] в рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов с острым инфарктом миокарда (30 пациентов в группе ФК и 30 в контрольной группе). ФК вводили в/в в течение 6 ч от появле-

ния симптомов инфаркта (2 г в/в струйно, затем 2-часовая инфузия со скоростью 4 г/ч). Суточное холтеровское мониторирование показало существенное снижение частоты желудочковых экстрасистол и пароксизмов желудочковой тахикардии в группе ФК (рис. 9) [77].

В другом исследовании в остром периоде инфаркта миокарда инфузию ФК проводили более длительно: 1-е сутки 4 г в/в струйно, затем инфузия со скоростью 4 г/ч в течение 2 ч, 2–6-е сутки 4 г в/в струйно 2 раза в сутки. При такой схеме Reimers et al. [78] наблюдали существенное снижение высвобождения КФК и КФК-МВ, которое было статистически значимым у пациентов с пиком КФК-МВ более 100 ед./л.

Снижение высвобождения ферментов и числа аритмий при применении ФК наблюдалось и во многих других исследованиях. В 1987 г. Scattolin et al. [79] сообщили, что процент депрессии сегмента ST > 0,15 мВ к общему числу R-зубцов в отведениях составил 44 % в группе ФК и 63 % в контрольной группе. В исследовании Coraggio et al. [80] в группе ФК наблюдался меньший уровень маркеров повреждения кардиомиоцитов, КФК и МВ-КФК. Cini et al. [81] наблюдали более быстрое улучшение изменений сегментов ST ($p = 0,027$ за 48 ч) и уменьшение тяжести желудочковых аритмий по Lown по сравнению с контрольной группой пациентов. В 1989 г. Raisaro et al. [82] сообщили, что в группе лечения ФК наблюдалась меньшая частота маркеров повреждения миокарда по данным ЭКГ и ЭхоКГ по сравнению с контрольной группой.

Применение ФК при остром инфаркте миокарда ни в одном исследовании не сопровождалось какими-либо существенными побочными эффектами. По данным Samilova et al. [83], ФК безопасно сочетается с вазодилататорами, такими как нифедипин, и улучшает их эффективность.

Наконец, необходимо заметить, что кардиопротективный эффект ФК впервые был показан в так называемую «тромбо-

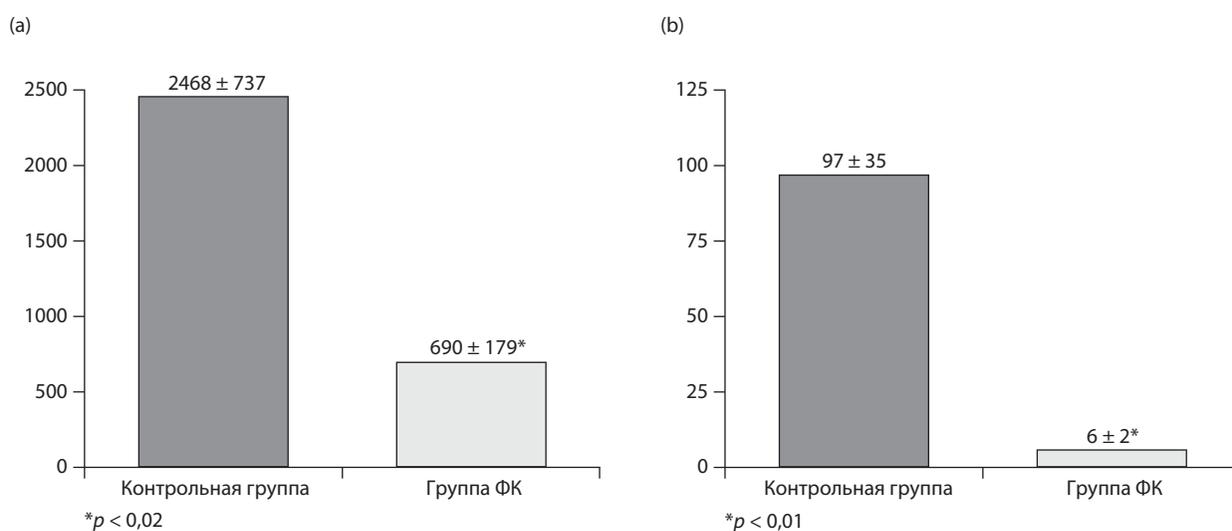


Рис. 9. Среднее число (а) желудочковых экстрасистол и (б) эпизодов пароксизмальной желудочковой тахикардии в группе ФК и контрольной группе. Приводится с разрешения Ruda MY, Samarenko MB, Afonskaya NI, Saks VA. Reduction of ventricular arrhythmias by creatine phosphate in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1988;116:393–397.

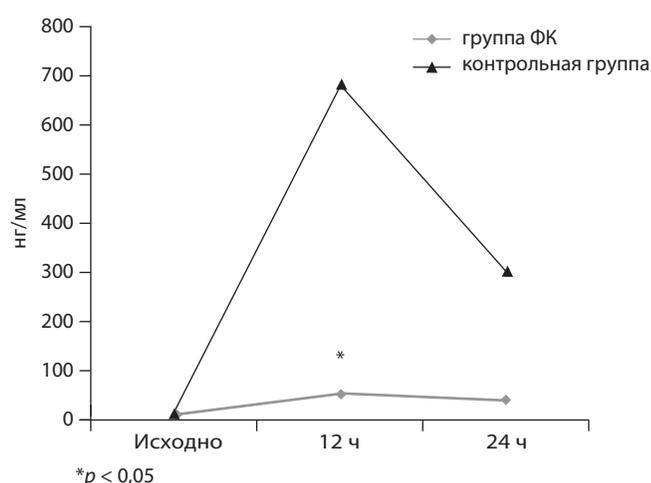


Рис. 10. Изменение сывороточного тропонина I в группе ФК и контрольной группе. Приводится с разрешения Iosseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. Does intracoronary injection of phosphocreatine prevent myocardial reperfusion injury following angioplasty of infarct-related artery in acute-stage of myocardial infarction? *J Intervent Cardiol.* 2004;6:10–14.

литическую эру» и подтвержден позднее в случаях первичной ангиопластики [84, 85]. В последние десятилетия стало ясно, что механическая реперфузия инфаркт-связанной артерии — самый эффективный метод сократить неблагоприятные последствия инфаркта миокарда. Благодаря выдающимся работам Iosseliani et al. [84, 85] было установлено, что экстренное введение ФК позволяет улучшить исход лечения. Эти авторы в рандомизированном исследовании показали, что интракоронарное введение ФК во время чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда существенно уменьшает объем некротизированного миокарда. Об этом свидетельствует достоверно меньший подъем уровня тропонина I (рис. 10) [84], что в свою очередь коррелирует с большей фракцией выброса левого желудочка по сравнению с пациентами, не получавшими метаболической поддержки в острой фазе инфаркта миокарда.

Хроническая ишемия миокарда: сердечная недостаточность

ФК может применяться и в хронической стадии ИБС. Его действие при этом состоянии тщательно изучено, в частности гемодинамические эффекты ФК описаны Smilari et al. [86], Ferraro et al. [87], Cafero et al. [88], Strozzini et al. [89] и Scattolin et al. [90].

Smilari et al. [86] провели открытое эхокардиографическое исследование для оценки влияния быстрой инфузии ФК (1 г) на функцию левого желудочка у 20 пациентов с застойной кардиомиопатией, ишемической кардиомиопатией и легочным сердцем. Через 3 ч после окончания инфузии ФК наблюдалось достоверное снижение конечного диастолического и конечного систолического размеров в сочетании с существенным повышением фракции укорочения

(+30 %), фракции выброса (+18 %) и сердечного выброса (+17 %). Ferraro et al. [87] изучили эффекты ФК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, компенсированной благодаря медикаментозной терапии. ЭхоКГ выполняли до инфузии, сразу после нее и после короткого курса лечения (3 дня). В группе плацебо существенных изменений не было, а в группе ФК наблюдалось достоверное увеличение фракции выброса и фракции укорочения, наряду с уменьшением конечно-систолического размера и системного сосудистого сопротивления. Cafero et al. [88] отметили, что струйное введение 5 г ФК в/в достоверно улучшало все показатели сократимости миокарда (напряжение стенки, фракция выброса, фракция укорочения). При продолжении лечения до 6 сут. наблюдалось дальнейшее улучшение функции сердца. Strozzini et al. [89] у пациентов с хронической ишемической сердечной недостаточностью проводили инфузию ФК (1 г/сут. в течение 7 сут.) и обнаружили статистически значимое снижение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, а также улучшение подвижности стенки левого желудочка.

Первым проявлением первичной ишемии может быть диастолическая дисфункция. Влияние ФК на диастолические параметры изучались Scattolin et al. [90]. У 20 пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией быстрая инфузия ФК (5 г в/в) обеспечила общее улучшение показателей диастолической функции по данным доплерэхокардиографии. Отмечено статистически значимое изменение времени изоволюметрического расслабления и скорости протодиастолической децелерации. Авторы заключили, что ФК может применяться в случаях преходящего (обратимого) нарушения диастолической функции для предотвращения прогрессирования в систолическую дисфункцию.

Gelfgat et al. [91] наблюдали улучшение толерантности к физической нагрузке после в/в инфузии ФК у пациентов с ИБС. Введение 6 г ФК непосредственно до теста с физической нагрузкой повышало выносливость на 385 кг/м при меньшем повышении артериального давления.

Эффективность и безопасность ФК при сердечной недостаточности подробно изучались в ряде исследований. В частности, Grazioli et al. [92, 93] провели два контролируемых многоцентровых исследования с участием более 2000 пациентов.

Grazioli и Strumia [92] изучали эффекты ФК (2 г/сут. в/в в течение 3 нед.) в дополнение к стандартной терапии (сердечные гликозиды, диуретики, нитраты) у пациентов 49 кардиологических и терапевтических отделений. 1174 пациента были рандомизированы на группу терапии ФК ($n = 739$) и контрольную группу ($n = 435$). В группе ФК наблюдалось существенное уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности (одышка, застойные изменения в легких, периферические отеки) и признаков ишемии (стенокардия, применение нитроглицерина сублингвально, инверсия зубца Т).

Другое исследование (Grazioli et al. [93]) было проведено в 58 кардиологических и терапевтических отделениях, в нем отслеживались клинические симптомы, класс NYHA,

признаки ишемии на ЭКГ, применение нитроглицерина сублингвально. Из 1007 участников 508 было рандомизировано в группу терапии ФК (1 г в/в 2 раза в сутки) в течение 2 нед. с последующим введением в/м (500 мг/сут.) в течение 1 мес. За исследуемый период в группе ФК число пациентов с сердечной недостаточностью III–IV класса NYHA достоверно уменьшилось по сравнению с контрольной группой и через 15 дней составило 17 и 26 % в данных группах соответственно, а через 45 дней – 9 и 24 % соответственно ($p < 0,001$) (рис. 11) [93]. В период между 15-ми и 45-ми сутками разница частоты классов NYHA в группе ФК также была статистически значимой ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе данная частота за указанный период почти не изменилась. Основные симптомы и признаки ишемии (стенокардия, потребность в сублингвальном нитроглицерине, инверсия зубца T), а также частота желудочковых экстрасистол в группе ФК существенно изменились в лучшую сторону.

Применение ФК при сердечной недостаточности также изучали Andreev et al. [94], Galyautdinov et al. [95] и Wang et al. [96]. Andreev et al. [94] оценивали эффекты ФК и дигоксина у 67 пациентов старше 60 лет с хронической сердечной недостаточностью II–III класса NYHA (ишемической этиологии). Комбинированное лечение привело к повышению фракции выброса левого желудочка, снижению системного сосудистого сопротивления и частоты желудочковых экстрасистол и пароксизмальной желудочковой тахикардии. Также наблюдались улучшение клинического состояния пациентов (уменьшение тяжести

одышки, частоты приступов стенокардии, потребности в нитроглицерине) и значительное повышение толерантности к физической нагрузке.

Сходные данные получили Galyautdinov et al. [95], изучавшие эффекты ФК в общей в/в дозе 40 г за 5 сут. у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью.

Недавно были получены новые подтверждения того, что ФК может применяться в качестве адъювантной терапии хронической сердечной недостаточности и улучшать функцию сердца, в частности систолическую функцию левого желудочка. Wang et al. [96] изучали влияние ФК на функцию левого желудочка и уровень мозгового натрийуретического пептида у пациентов с сердечной недостаточностью. В исследовании участвовали 64 пациента с хронической сердечной недостаточностью, рандомизированные на группу терапии ФК (2 г 1 раз в сутки в течение 14 сут.) и контрольную группу. В группе ФК наблюдалось достоверное улучшение фракции выброса левого желудочка, ударного объема и сердечного выброса по сравнению с контрольной группой, а также значительное снижение уровня натрийуретического пептида В-типа.

Другое возможное показание к применению ФК — миокардит у детей. Yang et al. [97] установили, что применение ФК у детей (средний возраст 7 лет 4 мес.) с этим заболеванием позволяет уменьшить проявления сердечной недостаточности, снизить число желудочковых аритмий и размеры левого желудочка и улучшить систолическую насосную функцию сердца.

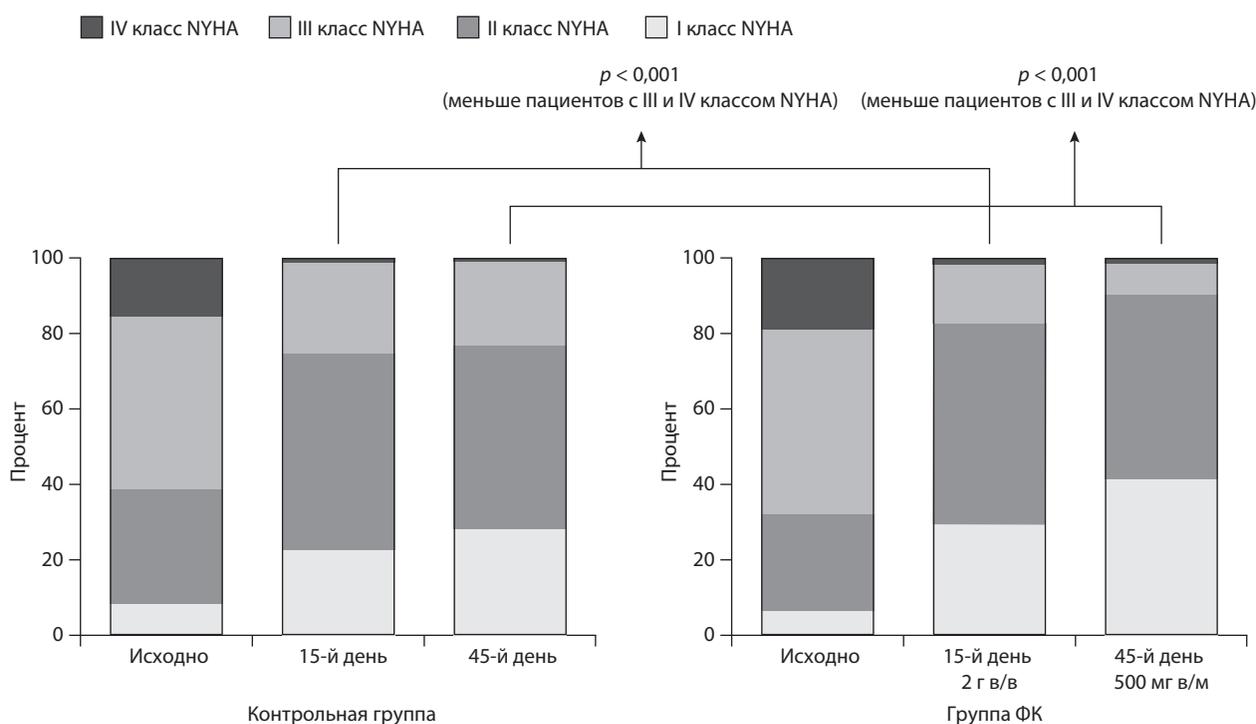


Рис. 11. Существенное уменьшение числа пациентов с III и IV классом NYHA в группе ФК по сравнению с контрольной группой. Приводится с разрешения Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicentre controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Ter Res.* 1992;52:271–280.

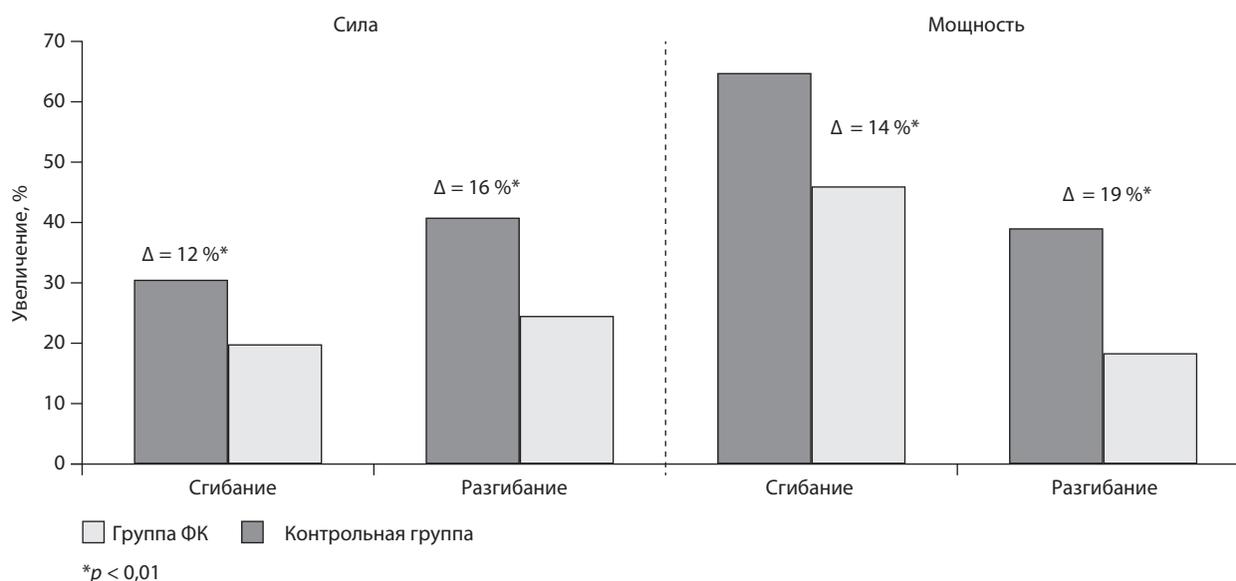


Рис. 12. Увеличение средней силы и мощности сгибания и разгибания после 30 дней физиокнезиотерапии в группе терапии FK и в контрольной группе. Приводится с разрешения Satolli F, Marchesi G. Creatine phosphate in the rehabilitation of patients with muscle hypotrophy of the lower extremity. *Curr Ter Res.* 1989;46:67–73.

FK для укрепления скелетной мускулатуры, лечения мышечной гипотрофии и реабилитации

Исходя из возможной корреляции между дефицитом FK и нарушением функции скелетной мышечной ткани, проведен ряд исследований, в которых изучалось применение FK у пациентов с гипотрофией и гипотонией, а также у здоровых лиц с интенсивными физическими нагрузками.

Установлено, что FK у здоровых лиц повышает способность мышц развивать усилие и замедляет развитие мышечной усталости. У пациентов с гипотонией и гипотрофией мускулатуры FK позволяет эффективнее восстанавливать их трофику и функцию.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Dal Monte et al. [98] оценивали влияние FK на максимальную аэробную силу у здоровых добровольцев. FK вводили в дозе 200 мг в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней подряд. По сравнению с плацебо FK существенно повышал способность мышц к ударной нагрузке.

При максимальной нагрузке, например езде на велосипеде в гору, FK повышал выносливость спортсменов [99]. Vorobiev et al. подтвердили эти данные в исследовании у здоровых лиц [100] при максимальной и продленной субмаксимальной физической активности. По сравнению с плацебо FK повышал общий и анаэробный порог выносливости, а также увеличивал выносливость при субмаксимальной продленной активности (70 % максимального поглощения O_2).

FK также может применяться для восстановления трофики и функции мышц при ряде патологических состояний и в ходе мышечной реабилитации.

Опубликовано 3 исследования с участием 159 пациентов с гипотонией и гипотрофией мышц бедра вследствие длительной посттравматической иммобилизации. В этих

исследованиях эффективность лечения экзогенным FK (0,5 г/сут. в/м или 1 г/сут. в/в в течение в среднем 20–30 сут.) в сочетании с физиокнезиотерапией сравнивалась с эффективностью одной только физиокнезиотерапии.

Применение FK для восстановления функции скелетной мускулатуры после операции и гипсовой иммобилизации изучалось Satolli и Marchesi [101]. В их исследовании участвовали 69 пациентов с гипотрофией мышц бедра вследствие костно-суставных повреждений коленного сустава, которые проходили реабилитационную терапию в сочетании с лечением FK или без него. Во время физиокнезиотерапии у 38 пациентов, получавших FK, восстановление мышечной силы и мощности происходило существенно быстрее и лучше, чем у 31 пациента в контрольной группе. Через 30 дней лечения разница между группами составила 12 % по силе сгибания и 16 % по силе разгибания, 14 % по мощности сгибания и 19 % мощности разгибания (рис. 12) [101].

Agnesse et al. [102] оценивали восстановление при гипотрофии четырехглавой и трехглавой мышц, обусловленной иммобилизацией с гипсовой повязкой после хирургической пластики коленного сустава. После операции и иммобилизации 60 пациентов проходили физиотерапию, из них 30 получали FK 500 мг/сут. в/м в течение 25 дней, а остальные 30 составили контрольную группу. Измерение окружности бедра на уровне 18 и 10 см выше верхнего полюса коленной чашечки и окружности голени на уровне 15 см от нижнего края коленной чашечки показало существенное увеличение мышечной массы в группе FK по сравнению с контрольной группой и улучшение восстановления конечности.

Также было установлено, что FK существенно улучшает восстановление мышечной массы у пожилых пациентов с гипотрофией нижней конечности после перелома шейки

бедр. Pirola et al. [103] провели исследование у 30 таких пациентов (возраст старше 60 лет), которые проходили физиокинезиотерапию: из них 15 пациентов также получали ФК (500 мг/сут. в/м) в течение 20 дней, а 15 пациентов составляли контрольную группу. К концу лечения эхотомография показала существенную разницу между группами по общему восстановлению мышечной массы (4,4 мм в группе ФК и 1,5 мм в контрольной группе, $p < 0,01$).

ФК и неврологические состояния

Недавно появился интерес к возможным нейропротективным свойствам ФК. Weber et al. [104] сообщили о применении ФК для лечения кардиocereбрального синдрома при инфаркте миокарда у пожилых. Цель открытого исследования Weber состояла в проверке возможного влияния ФК на общий нейропсихический статус, известный как кардиocereбральный синдром, в первые 3 дня после развития инфаркта миокарда у пожилых пациентов. 50 пациентов, поступивших с инфарктом миокарда, были рандомизированы на группу терапии ФК (общая доза 18 г в/в за 3 дня) и группу без терапии ФК. Оценка когнитивной функции с помощью опросника «Mini-Mental State Examination» в первые 3 дня после инфаркта миокарда показала благоприятное действие ФК на когнитивный статус по сравнению с контрольной группой. В группе ФК также наблюдалась меньшая частота приступов стенокардии и желудочковых аритмий, чем в контрольной группе. Введение ФК не вызвало никаких побочных эффектов.

Согласно Skrivanek et al. [105] ФК может применяться в лечении острого ишемического инсульта. В многоцентровом исследовании участвовали 119 пациентов, у которых лечение церебральной ишемии было начато в течение 8 ч после появления симптомов. 64 пациента получали дополнительно ФК (общая доза 34 г в/в за 3 дня), а 55 пациентов получали только стандартное медикаментозное лечение. У всех пациентов проведена количественная оценка тяжести инсульта по системе SAS (Stroke Assessment System) и TSS (Toronto Stroke Scale) в 1, 5, 12 и 20-й дни, компьютерная томография и электроэнцефалография — в 1, 2 и 20-й дни. Летальный исход наступил у 4 из 64 пациентов в группе ФК (6,3 %) и 9 из 55 пациентов в контрольной группе (16,4 %). Сравнение показателей SAS и TSS показало клиническое улучшение в группе ФК, которое было более выражено в первые 3 ч лечения, хотя и не достигло статистической значимости. При оценке функциональных изменений эффект ФК был более выражен в категориях «сознание», «парез» и «дизартрия/дисфагия».

Хорошая переносимость ФК и польза в лечении ишемического инсульта подтвердились также в неконтролируемом исследовании Bakala и Kalita [106]. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (технеций-99m Технегаз гексаметилпропиленаминоксим) исследователи наблюдали восстановление церебрального кровотока и более выраженное клиническое улучшение у пациентов, получавших ФК (32 г за 5 сут.).

Применение в педиатрии

Недавно исследователи открыли новые защитные эффекты ФК, позволяющие применять его в педиатрии, не только в кардиоплегических растворах.

Zhang et al. [107] показали, что ФК может улучшить газообмен у новорожденных с умеренной или тяжелой гипоксической ишемической энцефалопатией. Это состояние — основная причина неонатальной смертности, гипоксия *in utero* или в родах может вызвать метаболическое повреждение нейронов с последующим отеком мозга и некрозом. В связи с этим ранее начатое и правильное лечение имеет важнейшее значение. Zhang et al. рандомизировали 60 новорожденных с тяжелой или умеренной ишемической энцефалопатией на контрольную группу ($n = 30$) и группу лечения ($n = 30$). В первой проводились стандартные мероприятия по поддержанию хорошей вентиляции легких, стабилизации кровообращения, улучшению микроциркуляции, поддержанию уровня глюкозы в крови на верхней границе нормы, поддержанию гомеостаза, противосудорожные мероприятия, снижение внутричерепного давления и предупреждение стволовых нарушений. Вторая группа, наряду со стандартным лечением, получала ФК в течение 5–7 дней. Исследование показало, что ФК обеспечивает достоверное улучшение неврологической симптоматики, в частности восстановление сознания, устранение судорожного синдрома, нормализацию мышечного тонуса, восстановление рефлексов, улучшение газового состава крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологическая роль К и ФК в регуляции сердечной деятельности недавно подверглась переоценке и пересмотру. Снижение внутриклеточного уровня К и ФК приводит к гиподинамическому состоянию мышечной ткани и патологии. В такой ситуации экзогенный ФК оказывает выраженное защитное действие.

Многие фармакологические исследования подтверждают эту точку зрения, демонстрируя протективный эффект ФК при ишемии и недостаточности миокарда при различных экспериментальных моделях. Механизм действия ФК комплексный и многокомпонентный, обеспечивает отсрочку развития необратимого повреждения сарколеммы, сохранение содержания адениннуклеотидов, улучшение функционального восстановления и антиаритмогенное действие.

Сходные результаты показали и клинические исследования. В контролируемых исследованиях выраженное протективное действие ФК продемонстрировано при его добавлении в кардиоплегические растворы с целью защиты миокарда от повреждения во время операций на сердце, которое проявляется снижением частоты послеоперационных аритмий, потребности в дефибриляции и инотропной поддержке.

В терапевтической кардиологии в/в или в/м введение ФК при острой и хронической ишемии миокарда улучшает гемодинамический ответ и клиническое состояние пациентов.

Также установлен отчетливый мембраностабилизирующий эффект ФК и его роль в восстановлении локального уровня АТФ для поддержания реакций с участием изоформ КФК в миофибриллах и клеточных мембранах, что требует дальнейшего изучения.

Настоящий обзор обобщил научные данные о значимой терапевтической пользе экзогенного ФК не только в качестве кардиопротективного средства при операциях на сердце, но и для поддержки клеточного энергетического обмена при широком спектре других заболеваний, включая застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, гипотрофию скелетной мускулатуры и ишемию головного мозга.

УВЕДОМЛЕНИЯ

Ettore Strumia заявляет, что не имеет конфликтов интересов, связанных с его авторством в отношении статьи.

Francesco Pelliccia Ettore Strumia заявляет, что не имеет конфликтов интересов, связанных с его авторством в отношении статьи.

Giuseppe D'Ambrosio сообщает, что работает в Alfa Wassermann.

Ettore Strumia отвечает за содержание статьи и отвечает за всю работу в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- Walker JB. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1979;50:117–242.
- Ennor AH, Morrison JF. Biochemistry of the phosphagens and related guanidines. *Physiol Rev.* 1958;38:631–674.
- Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981;211:448–452.
- Bessman SP, Mohan C. Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin. In: PP De Deyn, B, Marescau, V. Stalon and IA Qureshi, eds. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine.* London: John Libbey and Company; 1992:181–186.
- Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res.* 2004;95:135–145.
- Taegtmeier H, Wilson CR, Razeghi P, Sharma S. Metabolic energetics and genetics in the heart. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1047:208–218.
- Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res.* 2009;81:412–419.
- Saks VA, Ventura-Clapier R, Huchua ZA, Preobrazhensky AN, Emelin IV. A creatine kinase in regulation of heart function and metabolism. I. Further evidence for compartmentation of adenine nucleotides in cardiac myofibrillar and sarcolemmal coupled ATPase–creatine kinase systems. *Biochim Biophys Acta.* 1984;803: 254–264.
- Carpenter CL, Mohan C, Bessman SP. Inhibition of protein and lipid synthesis in muscle by 2,4–dinitrofluorobenzene, an inhibitor of creatine phosphokinase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983; 111:884–889.
- Hearse DJ. Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate. *Am J Cardiol.* 1979;44:1115–1121.
- Whitman GJ, Kieval RS, Seeholzer S, et al. Recovery of left ventricular function after graded cardiac ischemia as predicted by myocardial P-31 nuclear magnetic resonance. *Surgery.* 1985;97:428–435.
- Pool PE, Spann JF Jr, Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Myocardial high energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res.* 1967;21:365–375.
- Ye Y, Gong G, Ochiai K, Liu J, Zhang J. High-energy phosphate metabolism and creatine kinase in failing hearts: a new porcine model. *Circulation.* 2001;103:1570–1576.
- Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G. Regional myocardial metabolism of high energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1990;323:1593–1600.
- Yabe T, Mitsunami K, Okada M, et al. Detection of myocardial ischemia by 31P magnetic resonance spectroscopy during handgrip exercise. *Circulation.* 1994;89:1709–1716.
- Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M. Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Circulation.* 1995;92:15–23.
- Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R, et al. Detection of low creatine phosphate to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet.* 1991;338:973–976.
- Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1991;122:795–801.
- Neubauer S, Krahe T, Schindler R, et al. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992;86:1810–1818.
- Naveri HK, Leinonen H, Kiilavuori K, Härkönen M. Skeletal muscle lactate accumulation and creatine phosphate depletion during heavy exercise in congestive heart failure. Cause of limited exercise capacity? *Eur Heart J.* 1997;18:1937–1945.
- Neubauer S, Horn M, Cramer M, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;96:2190–2196.
- Chida K, Otani H, Kohzaki M, et al. The relationship between plasma BNP level and the myocardial phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio determined by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology.* 2006;106:132–136.
- Starling RC, Hammer DF, Altschuld RA. Human myocardial ATP content and *in vivo* contractile function. *Mol Cell Biochem.* 1998;180:171–177.
- Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation.* 1996;94:1894–1901.
- Tian R, Ingwall JS. The molecular energetics of the failing heart from animal models—small animal models. *Heart Failure Rev.* 1999;4:235–253.
- Zhang J, Bache RJ. The molecular energetics of the failing heart from animal models—large animal models. *Heart Failure Rev.* 1999;4:255–267.
- Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med.* 1985;313:1050–1054.
- Katz AM. Is the failing heart energy depleted? *Cardiol Clin.* 1998;16:633–644, viii.
- Nakae I, Mitsunami K, Omura T, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can detect creatine depletion associated with the progression of heart failure in cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1587–1593.
- van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res.* 2004;61:218–226.
- Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356:1140–1151.
- Editorial: Skeletal muscle in heart failure. *Lancet.* 1992;340:1383–1384.
- Drexler H, Münzel T, Riede U, Just H. Adaptive changes in the periphery and their therapeutic consequences. *Am J Cardiol.* 1991;67:29C–34C; discussion 34C–35C.

34. Drexler H. Skeletal muscle failure in heart failure. *Circulation*. 1992;85:1364–1373.
35. Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med*. 1996;47:241–256.
36. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation*. 1988;78:320–326.
37. Mancini DM, Walter G, Reichel N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85:1364–1373.
38. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, et al. *In vivo* magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation*. 1994;90:500–508.
39. Lunde PK, Sjaastad I, Schiøtz Thorud HM, Sejersted OM. Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol Scand*. 2001;171:277–294.
40. Parratt JR, Marshall RJ. The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia: protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. *J Pharm Pharmacol*. 1974;26:427–433.
41. Marshall RJ, Parratt JR. Reduction in ventricular arrhythmias following acute coronary artery ligation in the dog after the administration of creatine phosphate. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1974;281:437–441.
42. Fagbemi O, Kane KA, Parratt JR. Creatine phosphate suppresses ventricular arrhythmias resulting from coronary artery ligation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1982;4:53–58.
43. Rosenshtraukh LV, Saks VA, Anyukhovskiy E P, Beloshapko GG, Yushmanova AV. The antiarrhythmic action of creatine phosphate in acute myocardial ischemia. *Biochem Med*. 1985;34:120–128.
44. Hearse DJ, Tanaka K, Crome R, Manning AS. Creatine phosphate and protection against reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart. *Eur J Pharmacol*. 1986;131:21–30.
45. Sharov VG, Afonskaya NI, Ruda MY, et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine: Pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes and antithrombotic action. *Biochem Med Metab Biol*. 1986;35:101–114.
46. Woo YJ, Grand TJ, Zentko S, et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg*. 2005;46:297–305.
47. 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.
48. Sharov VG, Saks VA, Kupriyanov VV, et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous creatine phosphate: morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:749–761.
49. 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;35:137–142.
50. Down WH, Chasseaud LF, Ballard SA. The effect of intravenously administered phosphocreatine on ATP and phosphocreatine concentrations in the cardiac muscle of the rat. *Arzneimittelforschung*. 1983;33:552–554.
51. Breccia A, Fini A, Girotti S, Gattavecchia E. Intracellular distribution of double-labelled creatine phosphate in the rabbit myocardium. *Curr Ther Res*. 1985;37:1205–1215.
52. Preobrazhensky AN, Javadov SA, Saks VA. Study of the hypothetical mechanism of protective effect of phosphocreatine on ischemic myocardium. *Biochimia*. 1986;51:675–683.
53. Jacobus WE. Respiratory control and the integration of heart high-energy phosphate metabolism by mitochondrial creatine kinase. *Annu Rev Physiol*. 1985;47:707–725.
54. Saks VA, Strumia E. Phosphocreatine: Molecular and cellular aspects of the mechanism of cardioprotective action. *Curr Ther Res*. 1993;53:565–598.
55. Ronca-Testoni A, Raggi A, Ronca G. Muscle AMP aminohydrolase. Comparative study on the regulatory properties of skeletal muscle enzyme from various species. *Biochim Biophys Acta*. 1970;198:101–112.
56. Saks VA, Javadov SA, Pozin E, Preobrazhensky AN. Biochemical basis of the protective action of phosphocreatine on the ischemic myocardium. In: Saks VA, Bobkov, Strumia E, eds. *Proceedings of the Symposium «Creatine phosphate-biochemistry, pharmacology and clinical efficiency»* Baku, October 1986. Torino: Edizioni Minerva Medica; 1987:95–111.
57. Rubio R, Belardinelli L, Thompson CI, Berne RM. Cardiac adenosine: Electrophysiological effects, possible significance in cell function and mechanism controlling its release. In: Baer HP, Drummond GI, eds. *Physiological and Regulatory Functions of Adenosine and Adenine Nucleotides*. New York: Raven Press; 1979:167–183.
58. Ronca G, Ronca-Testoni S, Conte A, et al. Creatine phosphate and protection from peroxidative damage. *Proceedings of the International Meeting «Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery»* IRCCS, Policlinical S.Matteo, Università degli Studi, Pavia, Italy, April 1989:61–71.
59. Zucchi R, Poddighe R, Limbruno U, et al. Protection of isolated rat heart from oxidative stress by exogenous phosphocreatine. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21:67–73.
60. Konorev EA, Sharov VG, Saks VA. Improvement in contractile recovery of isolated rat heart after cardioplegic ischemic arrest with endogenous phosphocreatine: Involvement of antiperoxidative effect. *Cardiovasc Res*. 1991;25:164–171.
61. Corr PB, Witkowski FX, Sobel BE. Mechanism contributing to malignant dysrhythmias induced by ischemia in the cat. *J Clin Invest*. 1978;61:109–119.
62. Sobel BE, Corr PB. Accumulation of lysophosphoglycerides with arrhythmogenic properties in ischemic myocardium. *J Clin Invest*. 1978;62:546–553.
63. Saks VA, Kapelko VI, Ruda MY, Semenovskiy ML, Strumia E. Phosphocreatine as effective drug in clinical cardiology. In: De Deyn PP, Marescau B, Stalon V, Qureshi IA, eds. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*. London: John Libbey & Company; 1992:239–248.
64. Guzun R, Timohhina N, Tepp K, et al. Systems bioenergetics of creatine kinase networks: physiological roles of creatine and phosphocreatine in regulation of cardiac cell function. *Amino Acids*. 2011;40:1333–1348.
65. Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P. *Protection of the Ischemic Myocardium: Cardioplegia*. New York: Raven Press; 1981:151–156.
66. Semenovskiy ML, Shumakov VI, Sharov VG, et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous creatine phosphate. II. Clinical, ultrastructural and biochemical evaluations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:762–769.
67. D'Alessandro LC, Cini R, Pucci A, et al. Protezione miocardica: uso del creatin fosfato addizionato alla soluzione cardioplegica. *Heart Surgery 1987, 2nd International Symposium on Cardiac Surgery, Roma 1987, Casa Editrice Internazionale*; 179–192.
68. 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 Cardiothor Surg*. 1991;5:74–81.
69. Chambers DJ, Haire K, Morley N, et al. St. Thomas' Hospital cardioplegia: enhanced protection with exogenous creatine phosphate. *Ann Thor Surg*. 1996;61:67–75.
70. Mastroroberto P, Di Tommaso L, Chello M, et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. *Curr Ther Res*. 1992;51:37–45.
71. 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 by-pass. *J Mol Cell Cardiol.* 1993;25(Suppl. 3):109 (Abstract).
72. 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;5:475–480.
 73. Pagani L, Musiani A. The use of systemic phosphocreatine in heart surgery. *Minerva Anestesiol.* 1992;58:199–205.
 74. Cisowski M, Bochenek A, Kucewicz E, et al. The use of exogenous creatine phosphate for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A clinical assessment. *J Cardiovasc Surg.* 1996;37:75–80.
 75. Thorelius J, Thelin S, Ronquist G, Halden E, Hansson HE. Biochemical and functional effects of creatine phosphate in cardioplegic solution during aortic valve surgery. A clinical study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;40:10–13.
 76. Cossolini M, Sonzogni V, Di Dedda G, et al. Paediatric cold heart surgery: experience with creatine phosphate added to cardioplegic solution. In: D'Alessandro LC, ed. *Heart Surgery.* Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale; 1993:442–443.
 77. Ruda MY, Samarenko MB, Afonskaya NI, Saks VA. Reduction of ventricular arrhythmias by creatine phosphate in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1988;116:393–397.
 78. Reimers B, Maddalena F, Cacciavilani L, et al. La fosfocreatina nell'infarto miocardico acuto: studio randomizzato multicentrico. *Il Cuore.* 1994;11:345–354.
 79. Scattolin G, Gambino A, Bellotto F, et al. Phosphocreatine in acute myocardial infarction. In: Saks VA, Bobkov YG, Strumia E, eds. *Proceeding of the Symposium «Creatine Phosphate: Biochemistry, Pharmacology and Clinical Efficiency»*, Baku, 6 October 1986. Torino: Minerva Medica; 1987:199–205.
 80. Coraggio F, Spina M, Scarpatò P. Analysis of creatine phosphate on the evolution of ischemic lesion in acute myocardial infarction. *Farmaci Terapia.* 1987;4:91–93.
 81. Cini R, Stazi G, Giacomino F, et al. Creatinfosfato nella fase acuta dell'infarto miocardico. Risultati preliminari di uno studio clinico. *Il Cuore.* 1987;4:91–102.
 82. Raisaro A, Bargiggia CS, Bertucci C, et al. Clinical evaluation of phosphocreatine effect during acute myocardial infarction: A multicenter study. *Proceedings of the International Meeting «Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery» IRCCS, Policlinico S. Matteo, Università degli studi, Pavia; 1989:139–147.*
 83. Camilova UK, Katsenovich RA, Kostco SZ. Combined use of creatine phosphate and nifedipine for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Curr Ther Res.* 1991;50:591–598.
 84. Iosseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. Does intracoronary injection of phosphocreatine prevent myocardial reperfusion injury following angioplasty of infarct-related artery in acute-stage of myocardial infarction? *J Intervent Cardiol.* 2004;6:10–14.
 85. Iosseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. The possibility to limit reperfusion injury of cardiomyocytes using intracoronary cytoprotectors during endovascular reperfusion of the infarct-related artery. *J Intervent Cardiol.* 2006;11:10–16.
 86. Smilari L, La Mela C, Santagati A, et al. Study of left ventricular function in ischemic cardiomyopathies before and after phosphocreatine infusion. *Echocardiographic study.* *Curr Ther Res.* 1987;41:557–567.
 87. Ferraro S, Codella C, Palumbo F, et al. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: a double-blind comparison trial versus placebo. *Clin Cardiol.* 1996;19:699–703.
 88. Cafero M, Strumia E, Pirone S, Pacileo S, Santoro R. Efficacia della creatina fosfato nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca, valutazione ecocardiografica dopo trattamento acuto e protratto. *Clin Ter.* 1994;144:321–328.
 89. Strozzi C, Bagni B, Ferri A. Creatine phosphate in the treatment of chronic ischemic heart failure. *Curr Ther Res.* 1992;51:925–932.
 90. Scattolin G, Gabellini A, Desideri A, et al. Diastolic function and creatine phosphate: an echocardiographic study. *Curr Ther Res.* 1993;54:562–571.
 91. Gelfgat EB, Dalili IG, Shakhtakhtinskaya FN, Yagisarova NM, Shirinova EA. The effect of phosphocreatine on the tolerance of physical exercise in patients with ischemic heart disease. In: Saks VA, Bobkov YG, Strumia E, eds. *Proceeding of the Symposium «Creatine Phosphate: Biochemistry, Pharmacology and Clinical Efficiency»*, Baku, 6 October 1986. Torino: Minerva Medica; 1987:270.
 92. Grazioli I, Strumia E. Terapia con creatina fosfato nel paziente con insufficienza cardiaca in fase di scompenso: studio policentrico. *G Ital Ric Clin Ter.* 1989;10:39–45.
 93. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicentre controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Ther Res.* 1992;52:271–280.
 94. Andreev NA, Andreeva TN, Bichkov IV. Effect of creatine phosphate in congestive heart failure. *Curr Ther Res.* 1992;51:649–660.
 95. Galyautdinov GS, Saks VA, Kots Y, Vdovenko LG. Clinical application of creatine phosphate in congestive heart failure, evaluation of general clinical efficiency. *Il Cuore.* 1993;10:185–193.
 96. Wang FR, Zheng X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level and left ventricular function in patients with heart failure. Liaoning: Affiliated Hospital, Chinese Medicine University. Published at PJCCPVD, August 2008;16:29–31.
 97. Yang W, Tang L. Clinical analysis on the treatment of pediatric myocarditis by neoton. *Beijing Med J.* 2001;23:19–20.
 98. Dal Monte A, Leonardi LM, Figura F, et al. Effetti dell'apporto esogeno di fosfocreatina sulla potenza muscolare umana. *Gazz Med Ital.* 1976;135:1–11.
 99. Tegazzin V, Rossi M, Schiavon M, et al. Indagine sulla performance di ciclisti trattati e non trattati con fosfocreatina. *Biol Med.* 1991;13:121–135.
 100. Vorobiev DV, Vetrova EG, Larina IM, Popova IA, Grigoriev AI. Energy substrates, hormone responses and glucocorticoid binding in lymphocytes during intense physical exercise in humans following phosphocreatine administration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74:534–540.
 101. Satolli F, Marchesi G. Creatine phosphate in the rehabilitation of patients with muscle hypotrophy of the lower extremity. *Curr Ther Res.* 1989;46:67–73.
 102. Agnese L, Tarello M, Grazioli I. Efficacia della creatina fosfato nel trattamento della ipototrofia da non uso della muscolatura scheletrica. *Ort e Traum Oggi.* 1992;12:107–113.
 103. Pirola V, Pisani L, Teruzzi P. Valutazione del recupero del trofismo muscolare in pazienti anziani con frattura di femore trattati con creatina fosfato e fisiokinesiterapia. *Clin Ter.* 1991;139:115–119.
 104. Weber P, Vlašicová Y, Lábrová R, Semrád B. Asset of creatine phosphate for cardiocerebral syndrome treatment in acute myocardial infarction in old age. *Cas Lék Ces.* 1992;134:53–56.
 105. Skrivaneck O, Kalvach P, Benetin J, et al. Creatine phosphate in the treatment of acute ischaemic stroke. *Prakticky Lekar.* 1995;75:7–8.
 106. Bakala J, Kalita Z. SPECT findings in patients with acute stroke treated with NEOTON. Paper presented at: *Proceedings of the «13th International Czech and Slovak Neurovascular Symposium»*; June 8–9, 1995, Zlín, Czech Republic.
 107. Zhang G, Luo W, Zheng J, He W. Clinical observation and blood gas changes after the treatment of neoton in neonates with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Emerg Med.* 2004;11:397–398.