



Эффективность фосфокреатиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска

И. А. КОЗЛОВ¹, Д. А. СОКОЛОВ^{2,3}, П. А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{2,3}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

² Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

³ Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить частоту периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в интраоперационный период вмешательств на сосудах инфузию фосфокреатина.

Материалы и методы. Обследовали 204 больных с высоким сердечным риском (пересмотренный индекс сердечного риска > 2, риск периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца > 1%), которым выполняли плановые операции на сосудах. Больных рандомизировали на 2 группы. Больные 1-й группы интраоперационно получали инфузию фосфокреатина в дозе 75,9 [69,8–85,7] мг/кг в течение 120,0 [107,1–132,0] мин. 2-я группа была контрольной. Анализировали частоту периоперационных ССО, содержание в крови кардиоспецифического тропонина I (сTnI) и N-терминальной части предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Данные статистически обработали, использовали точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни и логистическую регрессию.

Результаты. Периоперационные ССО зарегистрировали у 5 (4,9%) больных 1-й группы и у 18 (17,6%) – 2-й ($p = 0,007$). Интраоперационное введение фосфокреатина ассоциировалось со снижением риска ССО: ОШ 0,2405, 95% ДИ 0,0856–0,6758, $p = 0,007$. Уровень сTnI у больных 1-й и 2-й групп составлял 0,021 [0,016–0,030] и 0,019 [0,011–0,028] нг/мл ($p = 0,102$) перед операцией, 0,025 [0,020–0,036] и 0,022 [0,015–0,039] нг/мл ($p = 0,357$) после операции, 0,025 [0,020–0,031] и 0,028 [0,018–0,033] нг/мл ($p = 0,531$) перед выпиской из стационара. На тех же этапах уровень NT-proBNP составлял 233,5 [195,0–297,5] и 237,8 [171,3–310,1] пг/мл ($p = 0,404$), 295,5 [257,3–388,0] и 289,0 [217,5–409,5] пг/мл ($p = 0,226$), 265,5 [204,8–348,5] и 259,6 [171,0–421,6] пг/мл ($p = 0,369$).

Заключение. У больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах, инфузия фосфокреатина в общей дозе 75,9 [69,8–85,7] мг·кг⁻¹·ч⁻¹ на 24% снижает риск периоперационных ССО. Введение фосфокреатина больным высокого кардиального риска во время вмешательств на сосудах не влияет на периоперационный уровень сTnI и NT-proBNP.

Ключевые слова: кардиопротекция, экзогенный фосфокреатин, сердечно-сосудистые осложнения, операции на сосудах, кардиальный риск, сосудистая хирургия, некардиальная хирургия

Для цитирования: Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Эффективность фосфокреатиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-6-16.

The effectiveness of phosphocreatine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients

I. A. KOZLOV¹, D. A. SOKOLOV^{2,3}, P. A. LYUBOSHEVSKY^{2,3}

¹ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the occurrence of perioperative cardiovascular complications (CVC) and clinical and laboratory cardioprotection signs in patients treated with phosphocreatine infusion in intraoperative period of vascular surgery.

Materials and methods. The study involved 204 patients with high cardiac risk (revised cardiac risk index > 2, risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest > 1%) who underwent elective vascular surgery. The patients were randomly divided into two groups. Group I patients received intraoperative infusion of phosphocreatine at a dose of 75.9 [69.8–85.7] mg/kg during 120.0 [107.1–132.0] min. Group II was a control group. The occurrence of CVC, the blood level of the cardiospecific troponin I (cTnI) and N-terminal segment of natriuretic B-type prohormone (NT-proBNP) were analyzed. The data were statistically processed, using the Fisher's exact test, Mann–Whitney test and logistic regression.

Results. Perioperative CVC were recorded in 5 (4.9%) patients in group I and in 18 (17.6%) patients in group II ($p = 0.007$). Intraoperative administration of phosphocreatine was associated with a reduced risk of CVC: OR 0.2405, 95% CI 0.0856–0.6758, $p = 0.007$. The cTnI level in patients of groups I and II was 0.021 [0.016–0.030] and 0.019 [0.011–0.028] ng/ml ($p = 0.102$) before surgery, 0.025 [0.020–0.036] and 0.022 [0.015–0.039] ng/ml ($p = 0.357$) after surgery, 0.025 [0.020–0.031] and 0.028 [0.018–0.033] ng/ml ($p = 0.531$) before discharge from the hospital. At the same stages, the level of NT-proBNP was 233.5 [195.0–297.5] and 237.8 [171.3–310.1] pg/ml ($p = 0.404$), 295.5 [257.3–388.0] and 289.0 [217.5–409.5] pg/ml ($p = 0.226$), 265.5 [204.8–348.5] and 259.6 [171.0–421.6] pg/ml ($p = 0.369$).

Conclusion. In patients with high cardiac risk undergoing vascular surgery, intraoperative phosphocreatine infusion at a total dose of 75.9 [69.8–85.7] mg/kg reduces the risk of perioperative CVC per 24%. Administration of phosphocreatine to patients with high cardiac risk during vascular surgery does not affect perioperative cTnI and NT-proBNP blood levels.

Key words: cardioprotection, exogenous phosphocreatine, cardiovascular complications, vascular surgery, cardiac risk, vascular surgery, non-cardiac surgery

For citation: Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A. T The effectiveness of phosphocreatine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 3, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-6-16.

Для корреспонденции:
Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:
Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

Возможность улучшить функцию миокарда путем метаболической модуляции биоэнергетических процессов постоянно привлекает внимание клиницистов [17]. За последние 5 лет в системе PubMed было проиндексировано около 9000 публикаций по кардиопротекции, из них более половины посвящены различным вариантам воздействий на метаболизм сердечной мышцы. Несмотря на активную разработку кандидатных метаболотропных лекарственных средств [30], в современных клинических рекомендациях, в том числе по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в некардиальной хирургии, они не упоминаются. Единственным исключением стали отечественные рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в которых экзогенный фосфокреатин указан как препарат, показанный при развитии ишемии миокарда и аритмий во время операций [3]. Попытки снизить с помощью фосфокреатина выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда предпринимаются с 1980-х гг., когда в распоряжении клиницистов появился соответствующий препарат [33, 35]. Биохимия фосфокреатина и его кардиопротективные свойства досконально изучены в эксперименте [9, 21, 38]. Несмотря на достаточно убедительное теоретическое обоснование [44] и длительный опыт использования, мнение об эффективности фосфокреатина в клинике остается неоднозначным. Опубликованы лишь 2 соответствующих метаанализа, результаты которых оказались противоречивы. В Кохрейновском обзоре 2011 г. авторы не нашли убедительных доказательств для использования аналогов креатина, в том числе фосфокреатина, в клинической практике [25]. Метаанализ 2016 г. выявил благоприятное влияние препарата на летальность и ряд клинических показателей в смешанной популяции кардиологических и кардиохирургических больных [26]. Однако недавно опубликованное одноцентровое контролируемое исследование не подтвердило кардиопротективные эффекты этого макроэргического фосфата при операциях с искусственным кровообращением [29]. Целесообразность применения фосфокреатина в некардиальной хирургии остается практически неизученной, хотя в единичных исследованиях были получены обнадеживающие результаты [1, 2], в том числе у больных, оперируемых на сосудах [31]. В связи с изложенным, изучение эффективности фосфокреатиновой кардиопротекции в некардиальной хирургии представляется вполне целесообразным.

Цель исследования – оценить частоту периоперационных ССО и клиничко-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в интраоперационный период вмешательств на сосудах инфузию фосфокреатина.

Гипотеза исследования – инфузия фосфокреатина больным с высоким кардиальным риском во

время открытых вмешательств на сосудах снижает риск периоперационных ССО.

Материалы и методы

На базе Ярославской областной клинической больницы (ЯОКБ) в период с 10.02.2023 г. по 28.10.2023 г. выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (протокол № 50 от 28.10.2021 г.).

Критерии включения в исследование: возраст 45–85 лет, плановая операция на сосудах в условиях общей анестезии, наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании, значения индексов кардиального риска (ИКР), указывающие на повышенный риск периоперационных кардиальных осложнений: пересмотренный ИКР (ПИКР) > 2 баллов и ИКР Американской коллегии хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МСА) > 1%.

Критерии невключения: клинически значимые пороки сердца, значения фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) по результатам эхокардиографии < 40%, индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м², креатининемия > 130 мкмоль/л.

Критерии исключения: отмена операции, тяжелые хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства во время госпитализации, невозможность лабораторного определения кардиальных биомаркеров по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

На основе данных о частоте ССО при операциях на сосудах в ЯОКБ рассчитали необходимый объем выборки при уровне значимости (α) 0,05, мощности критерия $(1-\beta)$ 0,80 и одинаковом числе наблюдений в 2 группах [11]. Минимально достаточный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). Рассчитанный объем выборки был достаточен для корректного регрессионного анализа при проверке по формуле: $N > 104 + \text{число предикторов}$ [19].

Проанализировали 218 медицинских карт, не включили в исследование 6 больных: 2 больных с осложненными формами ИБС и снижением сократительной функции ЛЖ (аневризма ЛЖ и ишемическая кардиомиопатия), 1 больного с аортальным стенозом (систолический пиковый градиент 55 мм рт. ст.), 1 с морбидным ожирением (ИМТ 41,9 кг/м²) и 2 с гиперкреатинемией > 130 мкмоль/л. Первично в исследование отобрали 212 больных. Исключили из исследования 8 больных: 2 с тяжелыми хирургическим осложнением, 3 повторно оперированных в госпитальный период, 3 в связи с невозможностью выполнить определение биомаркеров по техническим причинам. В исследование включили 204 больных (136 мужчин и 68 женщин) в возрасте от 47 до 85 лет, которым выполнили сосудистые операции

Таблица 1. Демографические и клинические показатели обследованных больных

Table 1. Demographic and clinical indicators of the examined patients

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | <i>p</i> |
|--|------------------|------------------|----------|
| Мужчин/женщин, <i>n</i> (%) | 66/36 | 70/32 | 0,656 |
| Возраст, лет | 69,0 [63,3–73,0] | 67,0 [62,3–71,0] | 0,075 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,2 [24,3–29,8] | 27,0 [24,7–29,7] | 0,616 |
| Функциональный класс ASA | 3,0 [3,0–3,0] | 3,0 [3,0–3,0] | 0,193 |
| ПИКР, баллы | 2 [2,0–3,0] | 3,0 [2,0–3,0] | 0,806 |
| ИКР МІСА, % | 1,6 [1,2–1,9] | 1,7 [1,5–1,8] | 0,111 |
| <i>Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, <i>n</i> (%)</i> | | | |
| Ишемическая болезнь сердца | 50 (49,0) | 54 (52,9) | 0,674 |
| Гипертоническая болезнь | 88 (86,3) | 91 (89,2) | 0,670 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 32 (31,4) | 28 (27,5) | 0,645 |
| ОНМК в анамнезе | 35 (34,3) | 36 (35,3) | 1,000 |
| Сахарный диабет II типа | 24 (23,5) | 21 (20,6) | 0,736 |
| <i>Выполненные оперативные вмешательства, <i>n</i> (%)</i> | | | |
| Операции на аорте и крупных сосудах | 16 (15,7) | 19 (18,6) | 0,711 |
| Операции на сонных артериях | 86 (84,3) | 83 (81,4) | 0,711 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ASA – Американская ассоциация анестезиологов, ИКР – индекс кардиального риска, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

с высоким или средним кардиальным риском [22]. Методом конвертов больных рандомизировали на группы: 1-я ($n = 102$) – основная, больные которой во время операции получали инфузию экзогенного фосфокреатина; 2-я ($n = 102$) – контрольная группа.

Демографические показатели, функциональное состояние, ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий (табл. 1). В 1-й и 2-й группах возраст больных составлял 52–83 и 47–85 лет, ИМТ 18,5–34,9 и 19,0–37,6 кг/м², функциональный класс ASA – II–IV и III–IV, ИКР МІСА – 1,01–6,9 и 1,05–7,1%. ПИКР в обеих группах варьировался от 2 до 4 баллов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС.

Больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. В обеих группах для индукции общей анестезии назначали пропофол в дозе 1,3–2,3 (1,85 [1,55–2,25]) мг/кг и фентанил в дозе 0,08–0,16 (0,14 [0,13–0,15]) мкг/кг, для миоплегии рокуроний в дозе 0,4–1,1 (0,65 [0,50–0,75]) мг/кг. Для поддержания анестезии использовали севофлуран в концентрации 0,7–1,2 (0,85 [0,7–0,9]) МАК и фентанил в дозе 0,83–2,2 (1,4 [1,1–1,5]) мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. При необходимости дополнительно вводили рокуроний в дозе 0,1–0,5 (0,21 [0,18–0,32]) мг/кг. Общий расход фентанила составил 2,2–7,0 (5,4 [4,5–5,2]) мкг/кг, рокурония – 0,4–1,9 (1,4 [0,91–1,37]) мг/кг.

Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы и частоты сердечных сокращений, измерение артериального давления неинвазивным методом, пульсоксиметрию, термометрию, определение газового состава вдыхаемой и выдыхаемой дыхательной смеси и контроль концентрации в них севофлурана. Контроль

жизненно важных функций осуществляли с помощью монитора состояния пациента Mindray ePM12 (фирма Mindray), интраоперационную ИВЛ и ингаляционную анестезию – аппаратами Fabius Plus (фирма Dräger). После окончания операций всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где продолжали неинвазивный контроль гемодинамики. Продленную ИВЛ использовали у 23 (11,3%) больных.

Методика введения фосфокреатина. Экзогенный фосфокреатин (Неотон, фирма Alfasigma, Италия) в дозе 6,0 г разводили в 250,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Инфузию начинали после вводной анестезии и продолжали в течение 107–132 (120,0 [107,1–132,0]) мин со скоростью 14,1–37,5 (25,0 [21,25–29,02]) мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. Общая доза составила 56,6–105,3 (75,9 [69,8–85,7]) мг/кг.

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный острый инфаркт миокарда (ОИМ), преходящую ишемию миокарда, острую сердечную недостаточность (СН) или декомпенсацию хронической СН (ХСН), тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), артериальную гипотензию, требующую вазопрессорной терапии, артериальную гипертензию, требующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО считали композитным исходом исследования. Последний являлся первичной конечной точкой исследования, вторичными конечными точками были отдельные виды и группы ССО.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (5–7-е сутки после операции) изучали уровень кардиальных биомаркеров. После забора проб венозной

Таблица 2. Периперационные показатели у обследованных больных
 Table 2. Perioperative parameters in the examined patients

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | <i>p</i> |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Длительность анестезии, мин | 180,0 [180,0–208,0] | 180,0 [180,0–210,0] | 0,120 |
| Кровопотеря, мл | 100,0 [60,0–100,0] | 100,0 [50,0–100,0] | 0,385 |
| Инфузия, мл/кг | 14,7 [11,3–18,1] | 13,3 [11,4–17,6] | 0,488 |
| Продленная ИВЛ, <i>n</i> (%) | 6 (5,9) | 17 (16,6) | 0,025 |
| <i>До операции</i> | | | |
| Креатинемия, мкмоль/л | 92,7 [83–107] | 90,0 [81,0–102,8] | 0,510 |
| Гликемия, ммоль/л | 5,7 [5,3–6,0] | 6,0 [5,2–6,5] | 0,671 |
| Гемоглобин, г/л | 140,8 [133,3–149,0] | 140,0 [131,0–147,0] | 0,230 |
| <i>1-е сутки после операции</i> | | | |
| Креатинемия, мкмоль/л | 98,0 [88,8–105,2] | 96,7 [93,4–108,6] | 0,932 |
| Гликемия, ммоль/л | 5,6 [4,9–6,9] | 6,0 [4,8–7,4] | 0,577 |
| Гемоглобин, г/л | 122,0 [110,0–131,0] | 120,0 [111,5–127,5] | 0,230 |

крови их подвергали центрифугированию; сыворотку замораживали и хранили при -20°C . Результаты лабораторного исследования кардиальных биомаркеров анализировали ретроспективно.

Уровень кардиоспецифического тропонина I (сTnI) в сыворотке крови количественно определяли с помощью набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dупех Тес., США). Значимым превышением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, являлся уровень $\geq 0,2$ нг/мл.

Содержание N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dупех Тес., США). Верхняя граница референсных значений биомаркера при данной методике определения составляла 200 пг/мл.

Изучали демографические показатели, физический статус по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA), наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ПИКР [27] и ИКР МІСА [20], длительность анестезии, объем инфузии и операционную кровопотерю, а также уровень гемоглобина, гликемию и креатинемию, определенные до операции и в первые послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представили в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR) между 25-м и 75-м перцентилями. Для описания номинальных данных рассчитывали их отно-

сительную частоту (*fi*). Сравнение количественных данных в 2 несвязанных выборках выполняли с помощью критерия Манна – Уитни, в более чем 2 – по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Отличия процентных долей номинальных данных оценивали с помощью точного критерия Фишера. Прогностическую значимость факта применения фосфокреатина в отношении риска развития ССО оценили с помощью логистической регрессии. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значимость (*p*).

Отличия и выявленные зависимости считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Каких-либо побочных эффектов и нежелательных гемодинамических реакций при введении экзогенного фосфокреатина в указанных дозах не было.

Продолжительность анестезии в 1-й группе варьировала от 120 до 420 мин, во 2-й группе – от 150 до 510 мин. Максимальная кровопотеря в 1-й группе была 500,0 мл, во 2-й группе – 1000,0 мл. Медианные значения продолжительности анестезии, интраоперационной кровопотери и объема инфузии не имели межгрупповых отличий (табл. 2). Продленную ИВЛ в 1-й группе использовали в 2,8 раза реже, чем во 2-й. Продолжение ИВЛ в ОРИТ среди обследованных больных ($n = 204$) было ассоциировано с развитием ССО (табл. 3): ОШ 9,9408, 95% ДИ 3,6606–26,9955, $p < 0,0001$. Основные клинико-лабораторные показатели до операции и в 1-е послеоперационные сутки не имели межгрупповых отличий (табл. 2).

В обеих группах не было эпизодов острой СН или декомпенсации ХСН. У больных 1-й группы ССО (композитная конечная точка) регистрировали в 3,6 раза реже, чем во 2-й (табл. 3). Применение фосфокреатина значимо (на 24%) снижало риск ССО: ОШ 0,2405, 95% ДИ 0,0856–0,6758, $p = 0,007$. Структура ССО имела отчетливые межгрупповые отличия. В 1-й группе не было

Таблица 3. Периоперационные ССО у больных сравниваемых групп**Table 3. Perioperative cardiovascular complications in patients of the compared groups**

| Осложнения | 1-я группа, n (%) | 2-я группа, n (%) | p |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| Кардиальная летальность | 0 | 1 (0,98) | 1,0 |
| Нефатальный периоперационный ОИМ | 0 | 2 (1,96) | 0,498 |
| Преходящая ишемия миокарда | 0 | 3 (2,94) | 0,246 |
| ТЭЛА | 1 (0,98) | 2 (1,96) | 1,0 |
| ОНМК | 1 (0,98) | 1 (0,98) | 1,000 |
| Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии | 2 (1,96) | 5 (4,9) | 0,445 |
| Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения | 1 (0,98) | 5 (4,9) | 0,212 |
| Клинически значимые нарушения сердечного ритма | 1 (0,98) | 2 (1,96) | 1,0 |
| Композитная конечная точка | 5 (4,9) | 18 (17,6) | 0,007 |

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 4. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп**Table 4. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups**

| Показатель | Этап | 1-я группа | 2-я группа | p |
|------------------|------|---------------------|---------------------|-------|
| сTnI, нг/мл | I | 0,021 [0,016–0,030] | 0,019 [0,011–0,028] | 0,102 |
| | II | 0,025 [0,020–0,036] | 0,022 [0,015–0,039] | 0,357 |
| | III | 0,025 [0,020–0,031] | 0,028 [0,018–0,033] | 0,531 |
| NT-proBNP, пг/мл | I | 233,5 [195,0–297,5] | 237,8 [171,3–310,1] | 0,404 |
| | II | 295,5 [257,3–388,0] | 289,0 [217,5–409,5] | 0,226 |
| | III | 265,5 [204,8–348,5] | 259,6 [171,0–421,6] | 0,369 |

Примечание: этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

кардиальной летальности, ОИМ и преходящей ишемии миокарда, во 2-й – общая встречаемость этих осложнений составила 5,8% (6 наблюдений), отличие частот было значимо ($p = 0,029$). Встречаемость остальных осложнений в группах не отличалась. В 1-й группе у 1 больного зарегистрировали 2 ССО, во 2-й группе таких наблюдений было 3 ($p = 1,0$). У остальных больных диагностировали по 1 ССО.

Медианы содержания в крови сTnI на этапах исследования находились в пределах референсных значений и не имели межгрупповых отличий (табл. 4). У больных 1-й группы за весь период исследования гипертропонинемии не было, во 2-й группе после операции уровень сTnI превышал 0,2 нг/мл в 3 (2,9%) наблюдениях. Отличие относительных частот было незначимым.

Дооперационный уровень NT-proBNP у больных 1-й группы составил 144,0–2023,0 пг/мл, 2-й группы – 51,0–1266,6 пг/мл. Медианные значения биомаркера в периоперационный период между группами значимо не отличались (табл. 4).

Для дополнительной верификации результатов выполнили post hoc анализ эффективности кардиопротекции у больных с повышенным до операции уровнем NT-proBNP, указывающим на риск периоперационных ССО (> 220 пг/мл) [10]. Таких наблюдений в 1-й группе было 58 (34 мужчины и 24 женщины), во 2-й – 55 (39 мужчин и 16 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст (69,0 [65,0–72,0] и 67 [63,0–71,0] лет; $p = 0,24$), ИМТ (27,9 [24,3–29,9] и 26,8 [24,7–29,2] кг/м²; $p = 0,23$) и

длительность анестезии (180,0 [180,0–210,0] и 180,0 [180,0–230,0] мин; $p = 0,48$).

Периоперационные ССО диагностировали у 4 (6,9%) больных, получивших фосфокреатин, и у 17 (30,9%) больных контрольной группы ($p = 0,0013$). Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров в подгруппах был практически идентичным (табл. 5).

Обсуждение

Таким образом, результаты основного и post-hoc анализов дают основания констатировать, что у больных высокого риска, которым выполняют вмешательства на сосудах, инфузия экзогенного фосфокреатина снижает риск периоперационных ССО и не влияет на медианный уровень сTnI и NT-proBNP.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что клинические исследования по применению фосфокреатина, достаточно многочисленные в кардиологии, кардиохирургии [7, 26] и некоторых других областях медицины [5, 18], в некардиальной хирургии остаются крайне редкими [1, 2, 31]. Авторы современных публикаций, посвященных фосфокреатиновой защите миокарда при экстракардиальных операциях, анализируют теоретические предпосылки для применения препарата, подчеркивают его потенциальную эффективность и указывают на необходимость целенаправленных исследований [4, 8, 12, 13].

Детальная научная информация о роли эндогенного и экзогенного фосфокреатина в метаболизме

Таблица 5. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Table 5. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups with elevated preoperative NT-proBNP level

| Показатель | Этап | 1-я группа | 2-я группа | <i>p</i> |
|------------------|------|----------------------|---------------------|----------|
| сTnI, нг/мл | I | 0,021 [0,017–0,03] | 0,02 [0,011–0,030] | 0,281 |
| | II | 0,025 [0,02–0,037] | 0,024 [0,014–0,039] | 0,677 |
| | III | 0,025 [0,021–0,031] | 0,028 [0,017–0,032] | 0,782 |
| NT-proBNP, пг/мл | I | 290,5 [249,5–378,75] | 305 [264,5–383,7] | 0,268 |
| | II | 350,5 [276–531,8] | 346 [278,0–566,3] | 0,798 |
| | III | 308 [233–445] | 295,2 [223,9–546,1] | 0,850 |

Примечание: этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5-7-е сутки после операции.

кардиомиоцитов получена в результате углубленных экспериментальных исследований [9, 21, 38]. Кратко суммировать биохимические представления можно следующим образом. Фосфокреатин является субстратом креатинкиназной реакции – процесса ресинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) из аденозиндифосфата (АДФ) и фосфокреатина. В процессе реакции помимо АТФ образуется креатин, который на мембране митохондрий присоединяет макроэргическую фосфатную группу, обеспечивая повторяемость процесса. Кроме того, фосфокреатин является переносчиком энергии от митохондрий к сократительным структурам («фосфокреатиновый челнок»), ионным каналам и другим местам потребления энергии [15]. Креатин и отношение фосфокреатин/креатин регулируют функциональную активность структурно-функционального митохондриального комплекса – митохондриальной «интерактосомы», включающей различные белки и ферменты, поддерживающей обмен нуклеотидов и обеспечивающей транспорт энергии от митохондрии к местам потребления [9, 21].

Помимо свойств макроэргического соединения, фосфокреатин играет роль биологически активного вещества, регулирующего различные сарколеммальные и внутриклеточные ферментные системы [9, 21, 34, 38, 44]. Он ингибирует сарколеммальную 5'-нуклеотидазу, повышение активности которой приводит к деградации адениннуклеотидов (распад АМФ до аденина) и необратимому выходу аденина из клетки, в результате чего ресинтез АТФ становится невозможным. Кроме того, фосфокреатин может уменьшать АДФ-зависимое ингибирование других ферментов, регулирующих синтез адениннуклеотидов, а также снижать активность ферментов, ответственных за деградацию фосфолипидов мембран [9, 39].

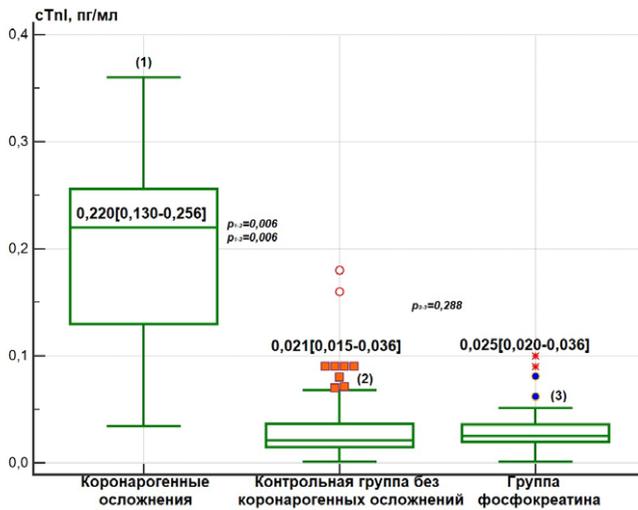
Экзогенный фосфокреатин, поступая в кровоток, вызывает комплекс внеклеточных и внутриклеточных эффектов. Реализация последних требует проникновения молекул фосфокреатина через мембраны кардиомиоцитов. Такая проницаемость показана в экспериментах с поглощением меченого кардиомиоцитами фосфокреатина. Установлено, что введение фосфокреатина приводит к повышению его внутриклеточного содержания [24, 37, 41]. Вместе с тем, скорость накопления меченого фосфокреатина

в миокарде не может полностью объяснить степень увеличения миокардиального содержания АТФ [9, 21]. Доказано, что до 40% прироста АТФ после введения фосфокреатина связано с поступлением в миокард его метаболита креатина, образующегося в крови [42]. Кроме того, улучшение биоэнергетики при ишемии-реперфузии может быть обусловлено ингибированием 5'-нуклеотидазы, для чего проникновение фосфокреатина в кардиомиоцит не требуется [9, 21, 34]. Принципиально важно, что на интактный миокард препарат действия практически не оказывает [9].

В процессе ишемически-реперфузионного повреждения экзогенный фосфокреатин может предотвратить деградацию фосфолипидов клеточной мембраны, ингибируя сарколеммальные ферменты, регулирующие метаболизм лизофосфолипидов [16, 39]. Кроме того, молекулы фосфокреатина способны взаимодействовать с заряженными головками фосфолипидов, расположенными на сарколемме (цвиттер-ионные взаимодействия), поддерживая ее стабильность [18, 37]. Мембраностабилизирующие свойства экзогенного фосфокреатина обеспечивают антиаритмический эффект препарата [9, 34, 38].

Еще одним внеклеточным эффектом фосфокреатина является ингибирование агрегации тромбоцитов за счет уменьшения количества АДФ в ходе внеклеточной креатинкиназной реакции [36]. После введения фосфокреатина в эритроцитах возрастает содержание АТФ, улучшается их резистентность и деформируемость [9, 38]. Учитывая, что креатинкиназная реакция в эритроцитах отсутствует, прирост АТФ объясняют ингибирующим влиянием фосфокреатина на ферменты, регулирующие катаболизм адениннуклеотидов.

Таким образом, кардиопротективный эффект экзогенного фосфокреатина реализуется за счет повышения внутриклеточного содержания макроэргических фосфатов вследствие предотвращения деградации внутриклеточного пула адениннуклеотидов, а также в результате поступления из крови внутрь клетки фосфокреатина и его метаболита креатина; снижения интенсивности ферментозависимого накопления лизофосфолипидов в мембране кардиомиоцитов и поддержания ее структуры благодаря электрохимическим взаимодействиям фосфокреатина с фосфолипидами; улучшения



Послеоперационный уровень сТnI у больных контрольной группы в зависимости от развития коронарогенных осложнений и у больных, получивших фосфокреатин

Postoperative cTnI blood level in patients of the control group depends on the development of coronary complications and in patients who received phosphocreatine

миокардиальной микроциркуляции на фоне снижения агрегации тромбоцитов и улучшения реологических свойств крови [9, 18, 32, 36, 38, 41]. Кроме того, экзогенный фосфокреатин обладает антиапоптотическим эффектом [14, 43]. В ишемизированном миокарде животных, получивших фосфокреатин, возрастает экспрессия фосфорилированной киназы АКТ, играющей центральную роль в сигнальном пути, ответственном за пролиферацию и выживание клеток [45]. При ишемически-реперфузионном повреждении назначение фосфокреатина уменьшает воспалительную реакцию – снижает поступление в кровь фактора некроза опухоли- α и ядерного фактора «каппа-би» [45]. Кардиопротективные и противовоспалительные эффекты фосфокреатина подтверждены современными исследователями при коронарной ангиопластике [28].

На органном уровне после экспериментальной окклюзии коронарной артерии экзогенный фосфокреатин уменьшает площадь некроза миокарда и сокращает зону его ишемии; увеличивает коллатеральный кровоток, в том числе за счет предотвращения агрегации тромбоцитов на стенках сосудов в очаге ишемического поражения; улучшает сократительную функцию сердца и обеспечивает антиаритмический эффект [6, 36, 41].

Изложенным можно объяснить значимое снижение общей частоты коронарогенных ССО (кардиальная летальность, ОИМ, преходящая ишемия миокарда), зарегистрированное в настоящем исследовании. Ранее при использовании фосфокреатина описывали лишь тенденции к урежению таких ССО у больных высокого риска, оперируемых по поводу колоректального рака [2] и заболеваний сосудов [31].

Медианные значения сТnI в периоперационный период у больных обеих групп не имели значимых

отличий как при основном, так и при *post-hoc* анализе. Такие результаты принято трактовать как свидетельство отсутствия кардиопротективного эффекта фосфокреатина [29]. Есть основания предположить, что медианный или средний по группе уровень биомаркера в некардиальной хирургии может не отражать качество кардиопротекции. Активное поступление сТnI в кровь в подавляющем большинстве наблюдений является результатом ишемии или некроза кардиомиоцитов, которые характерны для коронарогенных осложнений [40]. В отсутствие последних гипертропонинемия является редкой диагностической находкой.

Как показал дополнительный анализ, у больных с коронарогенными осложнениями (рисунок) уровень биомаркера многократно превышал значения, зарегистрированные у больных без таких ССО. Медианы сТnI у больных контрольной группы без коронарогенных осложнений и у больных, получивших фосфокреатин, были практически одинаковыми. Наличие в контрольной группе относительно немногочисленных больных с коронарогенными осложнениями практически не сказывалось на медианных значениях биомаркера (табл. 4) и не приводило к появлению межгрупповых отличий, хотя наличие таких ССО указывает на худшее качество периоперационной защиты миокарда.

Наши результаты не подтвердили реализацию антиаритмического эффекта фосфокреатина, как на это указывали авторы [31], описавшие при сосудистых операциях значимое снижение частоты желудочковых нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования. Данные об уменьшении под влиянием фосфокреатина встречаемости тяжелых аритмий были получены также в смешанной популяции кардиологических больных с ИБС и ХСН и кардиохирургических больных [26]. Итоги настоящего исследования не дают оснований поддержать вывод [31] о выраженных антиаритмических эффектах фосфокреатина в сосудистой хирургии. Вместе с тем, нет оснований отвергать возможность антиаритмического эффекта в других клинических ситуациях [26]. Кроме того, в обеих группах выявляемость аритмий по данным стандартного электрокардиографического мониторинга была минимальной, что может объяснить отсутствие статистически значимых отличий. На крайне низкую частоту периоперационных аритмий при некардиальных операциях, в том числе у больных, получающих фосфокреатин, указывают и другие исследователи [1].

В проанализированных клинических наблюдениях не было эпизодов острой СН или декомпенсации ХСН, что не позволяет предметно обсудить способность фосфокреатина снижать вероятность этого варианта ССО и обеспечивать профилактику нарушений сократительной функции сердца в периоперационный период. Данные, полученные в аналогичной клинической ситуации, представлены в публикации [31]. Авторы показали, что введение фосфокреатина больным, которым выполняли

вмешательства на сосудах, обеспечивает в послеоперационный период значимо большие значения сердечного индекса (СИ), фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) и меньшую потребность в допамине. При этом причины значимой депрессии сократительной функции сердца (СИ < 2,5 л·мин⁻¹·м⁻², ФИЛЖ < 40%) у больных контрольной группы остались не вполне понятными. Таким образом, вопрос о реализации положительного инотропного действия фосфокреатина у некардиохирургических больных остается открытым. Необходимо отметить, что улучшение сократимости миокарда на фоне фосфокреатиновой кардиопротекции не доказано и при операциях с искусственным кровообращением. В метаанализе была выявлена ассоциированность фосфокреатина с более высоким уровнем ФИЛЖ и меньшей потребностью в инотропных препаратах в популяции, включавшей кардиохирургических больных [26]. Эти данные не нашли подтверждения в последнем исследовании, выполненном при протезировании сердечных клапанов [29].

Определенную роль в развитии ССО, входящих в композитную конечную точку настоящего исследования, могут играть противовоспалительный и антиагрегантный эффекты фосфокреатина [28, 45]. Воспалительным реакциям, эндотелиальной дисфункции и нарушениям в системе гемостаза

придают все большее значение в патогенезе различных периоперационных ССО в некардиальной хирургии [23]. Невысокая относительная частота ряда таких ССО (ТЭЛА, ОНМК) у обследованных нами больных не дает оснований подтвердить или опровергнуть реализацию указанных кардиопротективных механизмов.

Основными ограничениями исследования являются незаслепленность, отсутствие плацебо-контроля и данных о развитии ССО в постгоспитальный период. Кроме того, отсутствовали технические условия для рутинного ежедневного определения кардиальных биомаркеров, что ограничивало возможность оценивать степень кардиального риска по уровню NT-proBNP.

Выводы

1. У больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах, инфузия фосфокреатина в дозе 75,9 [69,8–85,7] мг/кг в течение 120,0 [107,1–132,0] мин на 24% снижает риск периоперационных ССО.

2. Введение фосфокреатина больным высокого кардиального риска во время вмешательств на сосудах не влияет на периоперационный уровень сTnI и NT-proBNP.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е. А., Хороненко В. Э., Пикин О. В. и др. Кардиопротекция в торакальной онкохирургии: фосфокреатин или лидокаин // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 6. – С. 24–32. DOI: 10.17116/onkolog20231206124.
2. Дербугтов В. Н., Потапов А. Л., Потиевская В. И., Хмелевский Я. М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 38–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45.
3. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 3. – С. 5–16. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315.
4. Козлов И. А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 57–66. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66.
5. Крапивина Д. А., Воеводин С. В., Черняк А. В., Григорьев Е. В. Использование экзогенного фосфокреатина на размер экспериментального инфаркта миокарда // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 22–29. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29.
6. Крыжановский С. А., Канделаки И. Н., Шаров В. Г. и др. Влияние экзогенного фосфокреатина на размер экспериментального инфаркта миокарда // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 12. – С. 88–91. PMID: 3244267.
7. Куликов А. Ю., Скрипник А. Р., Бокерия О. Л. и др. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Неотон (фосфокреатин) в периоперационном ведении пациентов при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением, с ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 71–80.

REFERENCES

1. Alexandrova E.A., Khronenko V.E., Pikin O.V. et al. Cardioprotection in thoracic oncosurgery: phosphocreatine or lidocaine. *PA. Herzen Journal of Oncology*, 2023, vol. 12, no. 6, pp. 24–32. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog20231206124.
2. Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I., Khmelevski Ya.M. Exogenous phosphocreatine application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer. *General Reanimatology*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 38–45. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45.
3. Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E. et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 3, pp. 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315.
4. Kozlov I.A. Pharmacological cardiac protection, pp. what is new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 57–66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66.
5. Krapivina D.A., Voevodin S.V., Chernyak A.V., Grigoriev E.V. Use of exogenous phosphocreatine in ICU rehabilitation of patients with COVID-19 (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 22–29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29.
6. Kryzhanovskii S.A., Kandelaki I.N., Sharov V.G. et al. Effect of exogenous phosphocreatine on the size of experimental myocardial infarction. *Kardiologiya*, 1988, vol. 28, no. 12, pp. 88–91. (In Russ.) PMID: 3244267.
7. Kulikov A.Yu., Skripnik A.R., Bokeria O.L. et al. Pharmacoeconomic analysis of a medicinal product Neoton (phosphocreatine) in perioperative management of cardiac surgery patients with extracorporeal circulation, with ischemic heart disease or with chronic heart insufficiency. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2017, vol. 5, no. 2, pp. 71–80. (In Russ.)

8. Ломиворотов В. В., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В., Шмырев В. А. Кардиопротективные эффекты фосфокреатина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 74–80. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.
9. Сакс В. А., Джалишвили И. В., Конорев Е. А., Струмиа Э. Молекулярные и клеточные аспекты механизма кардиопротективного действия фосфокреатина // Биохимия. – 1992. – Т. 57, № 12. – С. 1763–1784. PMID: 1294251.
10. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
11. Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 57–63.
12. Хороненко В. Э., Мандрыка Е. А., Баскаков Д. С., Суворин П. А. Адьювантная кардиопротекция в торакальной онкохирургии // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 1. – С. 35–43. DOI: 10.17116/anaesthesiology201901135.
13. Яворовский А. Г., Попов А. М., Ногтев П. В. Кардиопротекция с использованием экзогенного фосфокреатина при общехирургических операциях и критических состояниях. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 56–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-56-65.
14. Azova M. M., Blagonravov M. L., Frolov V. A. Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridinesuccinate on the expression of Bax and Bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats // Bull. Exp. Biol. Med. – 2015. – Vol. 158, № 3. – P. 313–314. DOI: 10.1007/s10517-015-2749-4.
15. Bessman S. P., Geiger P. J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle // Science. – 1981. – Vol. 211, № 4481. – P. 448–452. DOI: 10.1126/science.6450446.
16. Conorev E. A., Sharov V. G., Saks V. A. Improvement in contractile recovery of isolated rat heart after cardioplegic ischaemic arrest with endogenous phosphocreatine: involvement of antiperoxidative effect? // Cardiovasc Res. – 1991. – Vol. 25, № 2. – P. 164–171. DOI: 10.1093/cvr/25.2.164.
17. Fukushima A., Milner K., Gupta A. et al. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: from pathways to therapeutic targets // Curr Pharm Des. – 2015. – Vol. 21, № 25. – P. 3654–3664. DOI: 10.2174/1381612821666150710150445.
18. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: a summary of past and present research // Heart Lung Circ. – 2017. – Vol. 26, № 10. – P. 1026–1035. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
19. Green S. B. How many subjects does it take to do a regression analysis // Multivariate Behav Res. – 1991. – Vol. 26, № 3. – P. 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
20. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A., Kaushik M. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 4. – P. 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
21. 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. – Vol. 40, № 5. – P. 1333–1348. DOI: 10.1007/s00726-011-0854-x.
22. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
23. Handke J., Scholz A. S., Gillmann H. J. et al. Elevated presepsin is associated with perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications in elevated-risk patients undergoing noncardiac surgery: the leukocytes and cardiovascular perioperative events study // Anesth Analg. – 2019. – Vol. 128, № 6. – P. 1344–1353. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003738.
24. Hearse D. J., Tanaka K., Crome R. et al. Creatine phosphate and protection against reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart // Eur. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 131, № 1. – P. 21–30. PMID: 3816946.
25. Horjus D. L., Oudman I., van Montfrans G. A. et al. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 2011, № 11. – P. CD005184. DOI: 10.1002/14651858.CD005184.pub2.
26. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171.
8. Lomivorotov V.V., Abubakirov M.N., Fominskiy E.V., Shmyrev V.A. Cardioprotective effects of phosphocreatine. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 74–80. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.
9. Saks V.A., Dzhaliashvili I.V., Konorev E.A., Strumia E. Molecular and cellular aspects of the cardioprotective mechanism of phosphocreatine. *Biokhimiia*, 1992, vol. 57, no. 12, pp. 1763–1784. PMID: 1294251.
10. Sokolov D.A., Kozlov I.A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16
11. Tihova G.P. Planning clinical research. Question #1: How to calculate enough sample volume? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2014, vol. 8, no. 3, pp. 57–63. (In Russ.)
12. Khoronenko V.E., Mandryka E.A., Baskakov D.S., Suvorin P.A. Adjuvant cardioprotection in thoracic oncosurgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 1, pp. 35–43. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology201901135.
13. Yavorovskiy A.G., Popov A.M., Nogtev P.V. Cardioprotection with the use of exogenous phosphocreatine in general surgery and critical conditions. Review. *Annals of Critical Care*, 2020, vol. 3, pp. 56–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-56-65.
14. Azova M.M., Blagonravov M.L., Frolov V.A. Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridinesuccinate on the expression of Bax and Bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2015, vol. 158, no. 3, pp. 313–314. DOI: 10.1007/s10517-015-2749-4.
15. Bessman S.P., Geiger P.J. Transport of energy in muscle, pp. the phosphorylcreatine shuttle. *Science*, 1981, vol. 211, no. 4481, pp. 448–452. DOI: 10.1126/science.6450446.
16. Conorev E.A., Sharov V.G., Saks V.A. Improvement in contractile recovery of isolated rat heart after cardioplegic ischaemic arrest with endogenous phosphocreatine: involvement of antiperoxidative effect? *Cardiovasc Res*, 1991, vol. 25, no. 2, pp. 164–171. DOI: 10.1093/cvr/25.2.164.
17. Fukushima A., Milner K., Gupta A. et al. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure, pp. from pathways to therapeutic targets. *Curr Pharm Des*, 2015, vol. 21, no. 25, pp. 3654–3664. DOI: 10.2174/1381612821666150710150445.
18. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine Phosphate administration in cell energy impairment conditions, pp. a summary of past and present research. *Heart Lung Circ*, 2017, vol. 26, no. 10, pp. 1026–1035. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
19. Green S.B. How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate Behav Res*, 1991, vol. 26, no. 3, pp. 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
20. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 4, pp. 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
21. Guzun R., Timohhina N., Tepp K. et al. Systems bioenergetics of creatine kinase networks, pp. physiological roles of creatine and phosphocreatine in regulation of cardiac cell function. *Amino Acids*, 2011, vol. 40, no. 5, pp. 1333–1348. DOI: 10.1007/s00726-011-0854-x.
22. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2022, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
23. Handke J., Scholz A.S., Gillmann H.J. et al. elevated presepsin is associated with perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications in elevated-risk patients undergoing noncardiac surgery, pp. the leukocytes and cardiovascular perioperative events study. *Anesth Analg*, 2019, vol. 128, no. 6, pp. 1344–1353. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003738.
24. Hearse D.J., Tanaka K., Crome R. et al. Creatine phosphate and protection against reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart. *Eur. J. Pharmacol*, 1986, vol. 131, no. 1, pp. 21–30. PMID: 3816946.
25. Horjus D.L., Oudman I., van Montfrans G.A. et al. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, no. 11, pp. CD005184. DOI: 10.1002/14651858.CD005184.pub2.
26. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171.

27. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 10. – P. 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
28. Ling M. Y., Song Y. P., Liu C. et al. Protection of exogenous phosphocreatine for myocardium in percutaneous coronary intervention related to inflammation // *Rev Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 89. DOI: 10.31083/j.rcm2303089.
29. Lomivorotov V., Merekin D., Fominskiy E. et al. Myocardial protection with phosphocreatine in high-risk cardiac surgery patients: a randomized trial // *BMC Anesthesiol*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 389. DOI: 10.1186/s12871-023-02341-4.
30. Lopaschuk G. D. Metabolic modulators in heart disease: past, present, and future // *Can J Cardiol*. – 2017. – Vol. 33, № 7. – P. 838–849. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.013.
31. Mastroberoberto P., Chello M., Zofrea S. et al. Cardioprotective effects of phosphocreatine in vascular surgery // *Vasc Endovasc Surgery*. – 1995. – Vol. 29, № 4. – P. 255–260. DOI: 10.1177/153857449502900401.
32. Prabhakar G., Vona-Davis L., Murray D. et al. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization // *J. Am. Coll. Surg*. – 2003. – Vol. 197, № 5. – P. 786–791. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.05.001. PMID: 14585415.
33. Robinson L. A., Braimbridge M. V., Hearse D. J. Enhanced myocardial protection with high-energy phosphates in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Synergism of adenosine triphosphate and creatine phosphate // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1987. – Vol. 93, № 3. – P. 415–427. PMID: 3821150.
34. Saks V., Guzun R., Timohhina N. et al. Structure-function relationships in feedback regulation of energy fluxes in vivo in health and disease: mitochondrial interactosome // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Vol. 1797, № 6–7. – P. 678–697. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.01.011.
35. Semenovskiy M. L., Shumakov V. I., Sharov V. G. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1987. – Vol. 94, № 5. – P. 762–759. PMID: 3312824.
36. Sharov V. G., Afonskaya N. I., Ruda M. Y. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action // *Biochem. Med. Metab. Biol*. – 1986. – Vol. 35, № 1. – P. 101–114. PMID: 3778674.
37. Sharov V. G., Saks V. A., Kupriyanov V. V. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. I. Morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1987. – Vol. 94, № 5. – P. 749–761. PMID: 3669703.
38. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // *Adv Ther*. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4.
39. Tokarska-Schlattner M., Epand R. F., Meiler F. et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e43178. DOI: 10.1371/journal.pone.0043178.
40. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31, № 18. – P. 2197–2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251.
41. Woo Y. J., Grand T. J., Zentko S. et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 297–305. PMID: 15956929.
42. Xu L., Wang C.Y., Lv L. et al. Pharmacokinetics of phosphocreatine and its active metabolite creatine in the mouse plasma and myocardium // *Pharmacol. Rep*. – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 908–914. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.05.013.
43. Yan P., Chen S. Q., Li Z. P. et al. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomyocyte apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats // *World J. Emerg. Med*. – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 291–295. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.04.009.
44. Yi-Dan H., Ying-Xin Z., Shi-Wei Y. et al. High-energy phosphates and ischemic heart disease: from bench to bedside // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 675608. DOI: 10.3389/fcvm.2021.675608.
45. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury // *J. Clin. Med. Res*. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 242–247. DOI: 10.14740/jocmr2087w.
27. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
28. Ling M.Y., Song Y.P., Liu C. et al. Protection of exogenous phosphocreatine for myocardium in percutaneous coronary intervention related to inflammation. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, vol. 23, no. 3, pp. 89. DOI: 10.31083/j.rcm2303089.
29. Lomivorotov V., Merekin D., Fominskiy E. et al. Myocardial protection with phosphocreatine in high-risk cardiac surgery patients, pp. a randomized trial. *BMC Anesthesiol*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 389. DOI: 10.1186/s12871-023-02341-4.
30. Lopaschuk G.D. Metabolic modulators in heart disease: past, present, and future. *Can J Cardiol*, 2017, vol. 33, no. 7, pp. 838–849. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.013.
31. Mastroberoberto P., Chello M., Zofrea S. et al. cardioprotective effects of phosphocreatine in vascular surgery. *Vasc Endovasc Surgery*, 1995, vol. 29, no. 4, pp. 255–260. DOI: 10.1177/153857449502900401.
32. Prabhakar G., Vona-Davis L., Murray D. et al. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium, pp. implication for off-pump cardiac revascularization. *J. Am. Coll. Surg*, 2003, vol. 197, no. 5, pp. 786–791. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.05.001. PMID: 14585415.
33. Robinson L.A., Braimbridge M.V., Hearse D.J. Enhanced myocardial protection with high-energy phosphates in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Synergism of adenosine triphosphate and creatine phosphate. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, vol. 93, no. 3, pp. 415–427. PMID: 3821150.
34. Saks V., Guzun R., Timohhina N. et al. Structure-function relationships in feedback regulation of energy fluxes in vivo in health and disease: mitochondrial interactosome. *Biochim Biophys Acta*, 2010, vol. 1797, no. 6–7, pp. 678–697. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.01.011.
35. Semenovskiy M.L., Shumakov V.I., Sharov V.G. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, vol. 94, no. 5, pp. 762–759. PMID: 3312824.
36. Sharov V.G., Afonskaya N.I., Ruda M.Y. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine, no. neoton, pp. pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem. Med. Metab. Biol*, 1986, vol. 35, no. 1, pp. 101–114. PMID: 3778674.
37. Sharov V.G., Saks V.A., Kupriyanov V.V. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. I. Morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, vol. 94, no. 5, pp. 749–761. PMID: 3669703.
38. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate, pp. pharmacological and clinical perspectives. *Adv Ther*, 2012, vol. 29, no. 2, pp. 99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4.
39. Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F. et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. e43178. DOI: 10.1371/journal.pone.0043178.
40. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 18, pp. 2197–2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251.
41. Woo Y.J., Grand T.J., Zentko S. et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2005, vol. 46, no. 3, pp. 297–305. PMID: 15956929.
42. Xu L., Wang C.Y., Lv L. et al. Pharmacokinetics of phosphocreatine and its active metabolite creatine in the mouse plasma and myocardium. *Pharmacol. Rep*, 2014, vol. 66, no. 5, pp. 908–914. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.05.013.
43. Yan P., Chen S.Q., Li Z. P. et al. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomyocyte apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats. *World J. Emerg. Med*, 2011, vol. 2, no. 4, pp. 291–295. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.04.009.
44. Yi-Dan H., Ying-Xin Z., Shi-Wei Y., Yu-Jie Z. High-energy phosphates and ischemic heart disease (from bench to bedside). *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 8, pp. 675608. DOI: 10.3389/fcvm.2021.675608.
45. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 242–247. DOI: 10.14740/jocmr2087w.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7.

Козлов Игорь Александрович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202

Соколов Дмитрий Александрович

доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Ярославский государственный медицинский университет; врач-анестезиолог-реаниматолог, Областная клиническая больница.
E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Любошевский Павел Александрович

доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Ярославский государственный медицинский университет; врач-анестезиолог-реаниматолог, Областная клиническая больница.
E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, AuthorID: 571953

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.

Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia.

Regional Clinical Hospital, 7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia.

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000/-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202

Sokolov Dmitrii A.

Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist, Regional Clinical Hospital.
E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Lyuboshevsky Pavel A.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist, Regional Clinical Hospital.
E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, AuthorID: 571953