

**Кардиопротекция
с использованием
экзогенного фосфокреатина
при общехирургических
операциях и критических
состояниях. Обзор литературы**

А.Г. Яворовский, А.М. Попов, П.В. Ногтев

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Реферат

С каждым годом возрастает количество операций, выполняемых лицам пожилого и старческого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Именно у этой категории больных наиболее высока вероятность развития периоперационных кардиальных осложнений, что требует для уменьшения риска их возникновения применения кардиопротективных мероприятий. Одним из вариантов кардиопротекции может быть применение препаратов, направленных на улучшение метаболизма и поддержание адекватного энергообеспечения миокарда. К подобным метаболическим агентам относится экзогенный фосфокреатин.

В данной статье представлен обзор исследований применения экзогенного фосфокреатина как кардиопротектора у пациентов в некардиальной хирургии. Поиск публикаций проводился в базах PubMed/Medline, Embase, e-library, China National Knowledge Infrastructure, WANGFANG DATA. Показано, что применение фосфокреатина в абдоминальной хирургии, онкохирургии, при операциях в травматологии, торокальной хирургии, трансплантологии, а также в отделениях интенсивной терапии при сепсисе и септическом шоке ассоциировано с уменьшением риска кардиальных осложнений и снижением летальности. Учитывая вышеизложенные данные о положительном кардиопротективном эффекте экзогенного фосфокреатина при различных хирургических операциях, данную протективную методику можно рекомендовать для более широкого применения в клинической практике, особенно у больных с высоким кардиальным риском.

**Cardioprotection with the use
of exogenous phosphocreatine
in general surgery and critical
conditions. Review**

A.G. Yavorovskiy, A.M. Popov, P.V. Nogtev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov
University), Moscow, Russia

Abstract

The number of surgeries performed for the elderly and senile persons with concomitant cardiovascular pathology is increasing every year. It is in this category of patients that the likelihood of developing perioperative cardiac complications is highest, which requires the use of cardioprotective measures to reduce the risk of their occurrence. One of the options for cardioprotection may be the use of drugs aimed at improving metabolism and maintaining adequate energy supply to the myocardium. Such metabolic agent is exogenous phosphocreatine.

This article provides an overview of studies on the use of exogenous phosphocreatine as a cardioprotector in patients undergoing noncardiac surgery. The publications were searched for in PubMed / Medline, Embase, e-library, China National Knowledge Infrastructure, WANGFANG DATA. It has been shown that the use of phosphocreatine (PhC) in abdominal surgery, oncosurgery, during operations in traumatology, thoracic surgery, transplantation, as well as in intensive care units for sepsis and septic shock is associated with a decrease in the risk of cardiac complications and a reduction in mortality. Considering the above data on the positive cardioprotective effect of exogenous phosphocreatine in various surgeries, this protective agent can be recommended for wider application in clinical practice, especially in patients with high cardiac risk.

Keywords: Cardioprotection, Phosphocreatine, Myocardium, Perioperative Period, Intensive Care Units

✉ *For correspondence:* Alexander M. Popov — assistant of the Department of anesthesiology and resuscitation I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: reanimatolog.popov@gmail.com

Ключевые слова: кардиопротекция, фосфокреатин, миокард, периоперационный период, интенсивная терапия

✉ *Для корреспонденции:* Попов Александр Максимович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; e-mail: reanimatolog.popov@gmail.com

✉ *Для цитирования:* А.Г. Яворовский, А.М. Попов, П.В. Ногтев. Кардиопротекция с использованием экзогенного фосфокреатина при общехирургических операциях и критических состояниях. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:56–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-56-65

✉ *Поступила:* 16.07.2020

✉ *Принята к печати:* 02.09.2020

✉ *For citation:* A.G. Yavorovskiy, A.M. Popov, P.V. Nogtev. Cardioprotection with the use of exogenous phosphocreatine in general surgery and critical conditions. Review. Annals of Critical Care. 2020;3:56–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-56-65

✉ *Received:* 6.07.2020

✉ *Accepted:* 02.09.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-56-65

Введение

Ежегодно в мире около 250 млн человек подвергаются некардиальным хирургическим операциям. В Европе при выполнении 5,7 млн некардиальных операций у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями развивается более 167 000 кардиальных осложнений, причем в 19 000 наблюдений — с летальными исходами [1].

Второй важный момент — это то, что с каждым годом возрастает количество операций, выполняемых лицам пожилого и старческого возраста, пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Доля таких больных в развитых странах постоянно увеличивается. Соответственно, увеличивается и необходимость в хирургическом лечении у таких пациентов, которая возрастает в четыре раза по сравнению с общей популяцией [1, 2].

Именно у этой категории пациентов риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы многократно увеличивается. Так, частота кардиальных осложнений у больных старше 50 лет после плановых некардиальных операций составляет 1,4 % [3] и может достигать до 26,6 % у больных старше 85 лет после экстренных абдоминальных вмешательств [4]. Эти осложнения приводят не только к удлинению пребывания больного в стационаре и росту стоимости лечения, но и увеличивают летальность. По данным ряда исследований, у взрослых больных более 40 % летальности при некардиальных оперативных вмешательствах обусловлено кардиальными осложнениями, среди которых наиболее частыми являются различные варианты повреждения миокарда и сердечная недостаточность (СН) [5–7].

В связи с этим эффективная профилактика и своевременное лечение таких осложнений в периоперационном периоде является одним из самых важных факторов по снижению госпитальной летальности пациентов при проведении хирургических операций [1, 8–10].

Одним из главных развиваемых направлений в этом отношении является разработка так называемых риск-снижающих технологий [11, 12]. Последние подразумевают под собой комплекс, который сочетает в себе совокупность методик оценки риска пациента, фармакологической подготовки пациента к оперативному вмешательству, методов анестезиологического обеспечения, включая современный мониторинг, а также адъювантную кардиопротекцию, под которой понимают периоперационное использование различных лекарственных агентов, обладающих защитными свойствами в отношении сердечно-сосудистой системы. К ним относятся такие фармакологические группы, как бета-блокаторы, сартаны, α_2 -агонисты, нитраты, кальциевые сенситайзеры, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, статины, галогеносодержащие анестетики. Но на настоящий момент некоторые препараты не подтвердили ожидаемой кардиопротективной эффективности (нитраты, блокаторы кальциевых каналов). Более того, использование нифедипина у больных при сосудистых операциях повышает периоперационную летальность [13].

При периоперационном применении бета-блокаторов повышается риск гемодинамически значимой брадикардии. Возможны и другие побочные эффекты: гипотензия, бронхоспазм, декомпенсация СН. Кроме того, пероральные бета-блокаторы требуют довольно длительной предоперационной подготовки [14]. Это

относится и к пероральным статинам, которые нужно назначать минимум за 5–7 дней до операции, чтобы они проявили свою протективную активность.

Большинство препаратов с антикоагулянтной активностью повышают риск периоперационных кровотечений, что ограничивает их активное профилактическое назначение. Предоперационное использование сартанов значительно повышает риск выраженной артериальной гипотензии после индукции общей анестезии, особенно у больных, получающих β -адреноблокаторы; следует подчеркнуть трудность в коррекции такой гипотензии [11].

При применении левосимендана возможны побочные эффекты (артериальная гипотензия и тахикардия), препарат противопоказан больным с аортальным стенозом — самым распространенным клапанным пороком у больных пожилого и старческого возраста, а это заболевание является доказанным фактором риска периоперационного инфаркта миокарда и летальности, особенно при выполнении экстренных оперативных вмешательств [1]. В последнее десятилетие большое внимание уделяется прекодиционирующему эффекту галогеносодержащих анестетиков [11, 15]. Но несомненная эффективность анестетического прекодиционирования кардиомиоцитов, показанная в эксперименте, не нашла пока однозначного подтверждения в клинической практике. Возможно, потому что для реализации кардиопротективного эффекта требуются высокие концентрации галогеносодержащего анестетика, что клинически не всегда достижимо [16].

Среди всех перечисленных лекарственных средств особое место занимает фармакологический агент метаболической (биоэнергетической) направленности — экзогенный фосфокреатин (ФК), препарат с более чем 30-летней историей. Первая работа, обосновывающая его возможное практическое применение и включенная в данный обзор, датируется 1979 г. [17]. Новый виток интереса к нему обусловлен появлением убедительных доказательств высокого уровня, подтверждающих его кардиопротективную эффективность в различных клинических ситуациях. Так, Landoni G. с соавт. и Mingxing F. с соавт. [18, 19] показали, что в общей популяции больных с заболеваниями сердца (более 3000 клинических наблюдений) ФК обеспечивает снижение общей летальности в 3 раза (отношение шансов (ОШ) 0,71; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ); $p = 0,04$); снижение частоты тяжелых аритмий (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,27–0,66; $p < 0,001$); уменьшение потребности в назначении симпатомиметических препаратов (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,25–0,61; $p < 0,001$). Использование ФК было ассоциировано с более высокой фракцией изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) (95% ДИ 1,18–6,46; $p = 0,005$) и снижением уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) (95% ДИ –8,01 ... – 4,15; $p < 0,001$) [18].

У кардиохирургических больных (более 1900 клинических наблюдений) при использовании ФК подтверди-

лись меньшая (в 1,75 раза) частота серьезных аритмий (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,27–0,69; $p < 0,001$), снижение (в 1,6 раза) частоты назначения инотропных препаратов (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,35–0,61; $p < 0,001$), больший уровень ФИЛЖ в ранний послеоперационный период (95% ДИ 2,07–4,29; $p < 0,001$) и меньший ($p < 0,001$) послеоперационный уровень МВ-КФК [19].

В 2018 г. был опубликован обзор применения экзогенного ФК в кардиохирургической практике [20]. Данный же обзор посвящен опыту его использования как агента, обеспечивающего профилактику периоперационных кардиальных осложнений при общехирургических операциях. Опыт применения экзогенного ФК у больных высокого риска, которым выполняют экстракардиальные оперативные вмешательства, относительно ограничен, хотя актуальность проблемы адьювантной кардиопротекции в этой клинической ситуации не вызывает сомнений [1, 21].

Поиск исследований проводился в базах PubMed/Medline, Embase, e-library, China National Knowledge Infrastructure, WANGFANG DATA. В поиске использовали следующие термины: «фосфокреатин», «креатинфосфат», а также «хирургия». Поиск велся на русском, английском и китайском языках. Профессиональные переводчики переводили текст с китайского на русский. Были исключены исследования при операциях на сердце и отобраны исследования с применением экзогенного ФК в некардиальной хирургии. Дата последнего поискового запроса — 31 декабря 2019 г.

Основные положения механизма кардиопротективного действия экзогенного фосфокреатина

Основу ФК составляет креатин, или метилгуанидинуксусная кислота, — природное соединение аргинина, глицина и метионина. У человека он синтезируется в печени и поджелудочной железе [17].

Этот агент играет важнейшую роль в тканях с высокой метаболической активностью, например, миокарде, скелетных мышцах и головном мозге, поскольку является, с одной стороны, основным источником пополнения энергии, а с другой — переносчиком энергии [22, 23]. В клетках креатин содержится в свободной форме, а также в виде ФК (другое название — креатинфосфат). Креатинфосфат играет фундаментальную роль в энергетическом механизме сокращения миокарда. Это вещество является резервом химической энергии в миокарде и используется для повторного синтеза АТФ, при гидролизе которой образуется готовая к использованию энергия в процессе сокращения актиномиозинового комплекса.

Использование с целью кардиопротекции экзогенного ФК весьма логично, поскольку при ишемии-ре-

перфузии (а именно этот синдром в основном является причиной повреждения миокарда) происходит существенное снижение содержания ФК, и, как следствие этого, уменьшение АТФ. Это приводит к гиподинамическому состоянию миокарда. Введение экзогенного ФК и проникновение его в клетку, обеспечивая ресинтез АТФ, поддерживает внутриклеточную концентрацию аденозинтрифосфорной кислоты, необходимую для нормальной функциональной деятельности миокарда.

Возможность проникновения экзогенного ФК в кардиомиоцит доказали в своих работах Down с соавт., Bressia с соавт. и Preobrazhensky с соавт., которые в экспериментах *in vitro* установили, что 32Р-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. Проникая внутрь клетки, экзогенный ФК может внести значительный вклад в поддержание содержания ФК и ресинтеза АТФ [24–26]. В миокарде ФК является не только субстратом ресинтеза АТФ (креатинкиназная реакция), но и обеспечивает главный путь передачи внутриклеточной энергии (фосфокреатиновый путь) от митохондрий ко всем местам ее использования [27].

Макроэргические фосфаты переносятся из мест образования (митохондрии) к местам утилизации посредством ряда метаболических изменений в виде фосфотрансферных реакций, катализируемых креатинкиназой «фосфокреатинового челнока». Если эндогенный ФК работает внутри кардиомиоцита, то фармакологические и биоэнергетические эффекты экзогенного ФК могут реализовываться и без проникновения в клетку. Экзогенный ФК способен с помощью сарколеммальной креатинкиназной реакции поддерживать пул АТФ около сарколеммы, восполняя энергию, необходимую для кальциевых каналов, работающих с затратами энергии. В результате в кардиомиоцитах поддерживается медленный входящий кальциевый ток, необходимый для сократительной функции [28].

Кроме того, ряд экспериментальных исследований показал, что помимо поддержания уровня аденозинтрифосфата ФК обеспечивает, за счет цвиттер-ионного взаимодействия между заряженными центрами молекулы ФК заряженными центрами молекулы фосфокреатина и заряженными головками фосфолипидов мембран, сохранность ее фосфолипидного слоя и снижает образование лизофосфолипидов в ишемизированном миокарде. Это защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и повышает постишемическое восстановление сократительной функции.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить:

- 1) важнейшим фармако-биохимическим эффектом ФК является восстановление биоэнергетики, повышение внутриклеточных запасов АТФ и, соответственно, активизация мышечного

сокращения. Улучшение биоэнергетики клетки — чрезвычайно важный процесс, поскольку при этом обеспечивается стабилизация фосфолипидного слоя мембран и восстанавливается барьерная функция сарколеммы в условиях острой ишемии;

- 2) экзогенный ФК обладает мембранопротекторным эффектом, в результате чего «закрываются» дефекты фосфолипидного слоя мембраны. Этот эффект реализуется в антиаритмическом действии препарата [28, 29];
- 3) экзогенный ФК улучшает микроциркуляцию за счет ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов [28, 29];
- 4) препарат, влияя на мембрану эритроцитов, повышает их пластичность и деформируемость. Улучшение микроциркуляции закономерно облегчает доставку кислорода к миокарду, в том числе ишемизированному [30].

Применение экзогенного фосфокреатина в некардиальной хирургии

Наиболее частым кардиальным осложнением при общехирургических операциях является возникновение ишемии и развитие инфаркта миокарда (ИМ). Среди 100 млн взрослых в возрасте 45 лет и старше, подвергающихся экстракардиальным оперативным вмешательствам, периоперационный ИМ переносят около 3 млн человек. Периоперационные кардиальные осложнения в виде ишемии, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (СН) являются ведущей причиной летальных исходов у больных с высоким кардиальным риском, оперируемых по самым различным показаниям. Именно на профилактику ишемии-реперфузии и декомпенсации исходной сердечной недостаточности должны быть направлены действия анестезиолога в рамках кардиопротективного обеспечения общехирургических операций. При этом экзогенный ФК может сыграть ведущую кардиопротективную роль. Чем обосновано такое заключение? Экспериментальные исследования биохимических процессов при ишемии-реперфузии убедительно показывают, что этот патофизиологический процесс сопровождается быстрым истощением высокоэнергетических фосфатов, таких как ФК и АТФ, необходимых для поддержания метаболической активности кардиомиоцитов. Снижение уровня макроэргов приводит к структурным изменениям в самой клетке, что представляет собой картину ишемического повреждения миокарда. В связи с этим ключевым механизмом, позволяющим уменьшить ишемическо-реперфузионные последствия, является адекватное энергообеспечение клеток перед ишемией, во время ишемии и после нее. Как показали исследо-

вания, ключевую роль в реализации этого механизма играет экзогенный ФК.

Группа авторов из ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России (г. Обнинск) опубликовала результаты своей работы относительно кардиопротективной эффективности экзогенного ФК пациентов старшей возрастной группы [31].

Именно у пожилых пациентов с особой остротой встает проблема безопасности операции и раннего послеоперационного периода.

Включенные в исследование пациенты старше 65 лет (41 больной) составили две группы — контрольную (21 пациент) и основную (20 пациентов). Пациентам основной группы за 5 дней до операции назначали ФК по 2 г в сутки, далее — 4 грамма (2 г во время операции и 2 г в ОРИТ) в день операции и по 2 грамма в в 1-е — 3-и сутки в ОРИТ. Авторы показали, что применение ФК в схеме предоперационной кардиотропной терапии позволило достоверно снизить количество послеоперационных осложнений, и частности острого коронарного синдрома, сократить сроки пребывания больных в ОРИТ.

Недавно опубликованы результаты исследования, показавшего, что периоперационное использование экзогенного ФК у онкологических больных старшей возрастной группы с высоким риском кардиальных осложнений обеспечивает комплекс благоприятных эффектов [32].

Авторы сравнили 80 пациентов с обычным ведением периоперационного периода (1-я группа) и 56 пациентов, у которых обычное ведение было дополнено назначением экзогенного ФК (2-я группа). Препарат назначали в течение 5 суток до операции и 3 суток после операции по 2 г, а в день операции — в дозе 4 г. Частота послеоперационных осложнений была ниже во второй группе — 7,2 vs 35 % ($p = 0,001$; ОШ 0,18; 95% ДИ 0,07–0,49), преимущественно за счет уменьшения числа случаев острого коронарного синдрома и снижения частоты фибрилляции предсердий. Авторы доказали, что использование ФК позволило предотвратить какое-либо осложнение у каждого четвертого больного. Длительность госпитализации после операции также была ниже во 2-й группе.

Еще одна ниша использования экзогенного ФК — это септический шок. Как известно, у больных с септическим шоком довольно часто развивается гипокинетический тип кровообращения.

В комплексе мер по коррекции такого состояния было предложено использовать в качестве адъювантной терапии ФК [33]. Исследования были проведены у 49 пациентов с послеоперационным абдоминальным сепсисом. Пациентам одной из групп в программу интенсивной терапии включали введение ФК: 6 г внутривенно болюсно, а затем препарат инфузировали в дозе 1 г на 10 кг массы тела пациента в течение суток. Полученные результаты данного исследования показали, что такая

терапия позволила улучшить параметры гемодинамики, уменьшает степень гипоксии и снизить дозы норадреналина в 4 раза.

Как известно, операции по эндопротезированию тазобедренного сустава характерны для пациентов пожилого и старческого возраста, у которых наиболее частой сопутствующей патологией является ишемическая болезнь. Именно такой неблагоприятный фон обуславливает риск возникновения периоперационного инфаркта миокарда и нарушений сердечного ритма [34, 35].

Исследователи из Китая Wen-Long Z. и Meng-Fei Y., применив ФК у этой категории пациентов, показали, что у больных, получавших ФК, частота возникновения ишемии и серьезных нарушений сердечного ритма во время проведения анестезии была значительно ниже (в 3 раза), чем у пациентов контрольной группы. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) [36].

Повреждение миокарда после трансплантации печени является одним из грозных осложнений, повышающих риск неблагоприятного исхода. В связи с этим адъювантная кардиопротективная терапия является одним из значимых факторов уменьшения этого риска и улучшения результатов оперативного вмешательства. Исследования Xiao-Guang Y., Xia-Guang D., Yu-Ging K. показали, что применяемый с целью защиты миокарда экзогенный ФК повышает степень его защиты, о чем свидетельствует достоверно более низкий уровень тропонина I и МВ фракции КФК в группе ФК по сравнению с группой контроля — $0,363 \pm 0,119$ и $0,551 \pm 0,161$ соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что экзогенный ФК вводился превентивно во время индукции в анестезию в дозе 30 мг/кг [37].

Еще один большой раздел хирургии высокого риска — это торакальная хирургия, и в частности онкохирургия. Она характеризуется высокой степенью травматичности и обширностью оперативных вмешательств, связанных с манипуляциями на жизненно важных органах, обеспечивающих дыхание и кровообращение [38]. В то же время функциональные резервы большинства онкологических больных в той или иной степени снижены из-за возраста, сопутствующей патологии, осложнений основного заболевания, адъювантной химио- и/или лучевой терапии [39].

К основным видам кардиальных осложнений после торакальных операций следует отнести возникновение аритмий от 10 до 20 % при проведении лобэктомии и до 40 % и более после пневмонэктомии, ишемические изменения (3,8 %) или инфаркт миокарда (1,2 %), сердечную недостаточность, отек легких, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [40, 41].

Не вызывает сомнений, что эти больные требуют применения адъювантной интраоперационной терапии, повышающей степень протекции сердечно-сосудистой системы. Исследования показали, что патогенетическим препаратом в этом отношении может быть экзогенный ФК [29, 39, 42].

Как уже отмечалось, при проведении больших общехирургических операций у пациентов высокого риска одним из самых грозных осложнений является периоперационный инфаркт миокарда. Так, S. Herrington с соавт. сообщают, что частота инфаркта миокарда в торакальной хирургии колеблется от 2,1 % и может достигать 21 % [43]. В связи с этим очень ценен с практической точки зрения проведенный метаанализ [44], включающий 1474 взрослых пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, т. е. пациентов с большой степенью вероятности развития кардиальных осложнений. Было показано, что при применении ФК отмечается снижение частоты возникновения нарушений ритма, снижение пиковых значений креатинфосфокиназы и уровня тропонина. Более того, использование ФК было связано с улучшением фракции выброса у пациентов, подвергнутых хирургическому лечению при наличии у них хронической сердечной недостаточности.

Хотелось бы остановиться еще на очень важном аспекте применения экзогенного ФК. В связи с совершенствованием хирургических технологий, методов анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов оперативному лечению подвергаются все более тяжелые больные с множеством сопутствующих патологий, и в частности, с хронической сердечной недостаточностью. Частота встречаемости ХСН в возрасте более 80 лет составляет 10 %. Именно у таких пациентов риск периоперационных осложнений со стороны ССС резко повышается, и именно эти пациенты нуждаются в первую очередь в кардиопротективной защите. Исследования показывают, что сердечная недостаточность у больных старше 65 лет увеличивает риск периоперационной летальности при общехирургических операциях в 1,63 раза. По данным разных авторов, в структуре послеоперационных кардиальных осложнений острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких занимает от 30 до 92 % [45].

Проведенные исследования свидетельствуют, что одним из возможных вариантов протективной защиты у этой категории больных является использование экзогенного ФК. Так, Smilari с соавт. 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 %), увеличением фракции выброса (+18 %) и сердечного выброса (+17 %). [46]. Ferraro с соавт. изучили эффекты ФК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, компенсированной благодаря медикаментозной терапии. ЭхоКГ выполняли до инфузии, сразу после нее. 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 [47]. Cafiero с соавт. отметили, что струйное введение 5 г ФК в/в достоверно улучшало все показатели сократимости миокарда (напряжение стенки, фракция выброса, фракция укорочения) [48].

Недавно были получены новые подтверждения того, что ФК может применяться в качестве адьювантной терапии хронической сердечной недостаточности и улучшать функцию сердца, в частности систолическую функцию левого желудочка [49]. Авторы изучали влияние ФК на функцию левого желудочка и уровень мозгового натрийуретического пептида у пациентов с сердечной недостаточностью. 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.

Многие авторы придают большое значение использованию экзогенного ФК для подготовки больных с ХСН к хирургической операции. В этой клинической ситуации рекомендуют введение 1–2 г препарата 2 раза в сутки в течение нескольких недель. Учитывая хорошую переносимость препарата, в первые дни лечения могут использоваться высокие дозы ФК (до 10 г/сутки).

Применение ФК у больных застойной сердечной недостаточностью сопровождается улучшением клинико-функционального состояния, снижением функционального класса, уменьшением нарушений ритма сердца и улучшением эхокардиографических показателей (увеличение регионарной фракции изгнания гипокинетических отделов левого желудочка, повышение ударного объема и минутного объема сердца) и толерантности к физической нагрузке, причем подчеркивается, что препарат предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности [50, 51].

Помимо защиты миокарда представляют особый интерес возможности ФК в более быстром восстановлении сознания после общей анестезии, обусловленные нейропротективными свойствами ФК. В 2018 г. Wei Wang с соавт. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием пожилых пациентов от 65 до 80 лет, которым выполнялась трансабдоминальная холецистэктомия под общим наркозом [52]. 120 пациентов были случайным образом распределены либо в группу терапии ФК (1,0 г растворенного в 100 мл 0,9 % физиологического раствора), либо в группу контроля, в которой пациенты получали 100 мл 0,9 % физиологического раствора без ФК. Оценивались динамика биспектрального индекса, время пробуждения, время экстубации, время восстановления сознания, продолжительность пребывания в ОРИТ. Было показано, что по сравнению с группой контроля применение ФК обеспечивало бо-

более быстрое восстановление сознания, уменьшало время ИВЛ и нахождения пациента в ОРИТ.

Заключение

Актуальность задачи снижения частоты кардиальных осложнений у больных с сопутствующими заболеваниями сердца, которым выполняют некардиальные операции, не вызывает сомнений. Одним из путей решения этой задачи может быть применение препаратов, направленных на поддержание и улучшение метаболизма сердечной мышцы. Быстрое истощение высокоэнергетических фосфатов, таких как ФК и АТФ, во время ишемии-реперфузии диктует необходимость адекватного энергообеспечения клеток перед ишемией, во время ишемии и после нее. Как показали вышеприведенные исследования, ключевую роль в реализации защиты ми-

окарда от ишемического-реперфузионного повреждения играет экзогенный ФК.

Проведенные исследования позволили доказать, что препарат снижает частоту послеоперационных осложнений у больных, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, при некардиальных вмешательствах высокого хирургического риска, влияя, таким образом, на общую результативность лечения.

Учитывая вышеизложенные данные о положительном кардиопротективном эффекте экзогенного ФК при различных хирургических операциях, данную протективную методику можно рекомендовать для более широкого применения в клинической практике у больных с высоким кардиальным риском (рис. 1).

Конфликт интересов. А.Г. Яворовский является научным консультантом компании «Альфасигма Рус». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

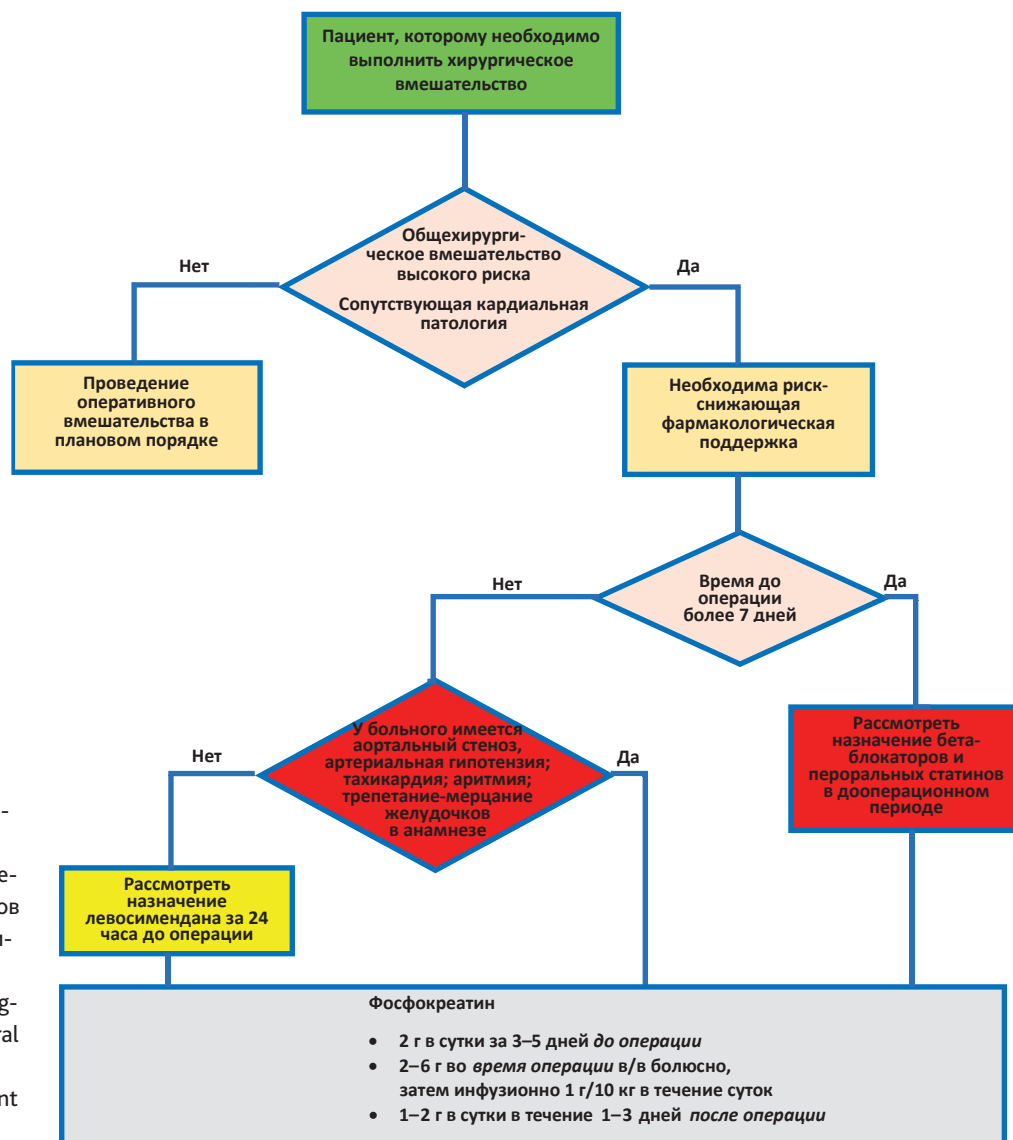


Рис. 1. Алгоритм фармакологической поддержки при общехирургических вмешательствах у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией

Fig. 1. Algorithm of pharmacological support during general surgical interventions in patients with concomitant cardiac pathology

Вклад авторов. Яворовский А.Г. — разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, получение и анализ фактических данных, проверка и утверждение текста статьи; обоснование научной значимости; Попов А.М., Ногтев П.В. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и

редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Яворовский А.Г. — 0000-0001-5103-0304

Попов А.М. — 0000-0002-6490-7184

Ногтев П.В. — 0000-0002-5553-0880

Литература/References

- [1] *Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart. J.* 2014; 35(35): 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282
- [2] *Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И.* Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста. *Российский медицинский журнал.* 2012; 1: 14–18. [*Dobrushina O.R., Kornienko A.N., Shklovsky B.L., Tsarev M.I.* Ocenka riska kardial'nyh oslozhenij pri obshirnyh abdominal'nyh operacijah u bol'nyh pozhilogo i starchyesokogo vozrasta. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2012; 1: 14–18. (In Russ)]
- [3] *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; 100(10): 1043–1049.
- [4] *Zerbib P., Kulick J.F., Lebuffe G., et al.* Emergency major abdominal surgery in patients over 85 years of age. *World J. Surg.* 2005; 29: 820–825.
- [5] *Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., et al.* Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173(6): 627–634.
- [6] *Devereaux P.J., Sessler D.I.* Cardiac Complications and Major Noncardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(14): 1394–1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761
- [7] *Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., et al.* Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9627): 1839–1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7
- [8] *Козлов И.А.* Профилактика периоперационных кардиальных осложнений с помощью адъювантных лекарственных средств у некардиохирургических больных. *Вестник интенсивной терапии.* 2015; 5: 14–22. [*Kozlov I.A.* Profilaktika perioperacionnyh kardial'nyh oslozhenij s pomoshch'yu ad'yuvantnyh lekarstvennyh sredstv u nekardiohirurgicheskikh bol'nyh. *Vestnik intensivnoj terapii.* 2015; 5: 14–22. (In Russ)]
- [9] *Козлов И.А.* Профилактика осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15(3): 102–117. [*Kozlov I.A.* Profilaktika oslozhenij, obuslovlennyh ishemiiej-reperfuziej miokarda, pri ekstrakardial'nyh operativnyh vmeshatel'stvah. *Byulleten' sibirskoj mediciny.* 2016; 15(3): 102–117. (In Russ)]
- [10] *Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al.* MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018. 391 (10137): 2325–2334. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8
- [11] *AlvarezEscudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., et al.* Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring noncardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2015; 62(7): 359–419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002
- [12] *De Hert S., Staender S., Fritsch G., et al.* Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35(6): 407–465. DOI: 10.1097/EJA.000000000000081
- [13] *Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., et al.* Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(4): 458–465. DOI: 10.1093/bja/aen173
- [14] *Wetterslev J., Juul A.B.* Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20(2): 285–302. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.006. PMID: 16850778
- [15] *Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А.* Анестетическое прекондиционирование. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адъювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика, 2017: 38–69. ISBN 978-5-9905473-2-2 50 [*Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A.* Anesteticheskoe prekoncionirovanie. V kn.: Kozlov I.A., Yavorovskij A.G. (red.). Ad'yuvantnaya kardioprotekciya u kardiohirurgicheskikh bol'nyh. M.: FarmEtika, 2017: 38–69. (In Russ)]
- [16] *Van Allen N.R., Kra t P.R., Leitzke A.S., et al.* The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res.* 2012; 2(1): 22. DOI: 10.1186/20459912-2-22
- [17] *Walker J.B.* Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Biol.* 1979; 50: 117–242.
- [18] *Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., et al.* Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis.

- Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016; 23(4): 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171
- [19] *Mingxing F., Landoni G., Zangrillo A., et al.* Phosphocreatine in Cardiac Surgery Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth.* 2017; Jul 24; pii: S1053-0770(17)30671-7. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.07.024
- [20] *Козлов И.А., Яворовский А.Г.* Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор. *Медицинский алфавит.* 2018; 1(9): 18–27. [*Kozlov I.A., Yavorovsky A.G.* Ekzogennyj fosfokreatin kak kardioprotektor v hirurgii i intensivnoj kardiologii. Analiticheskij obzor. *Medicinskij alfavit.* 2018; 1(9): 18–27. (In Russ)]
- [21] Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации, Всероссийское научное общество кардиологов, М., 2011. Режим доступа: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii_prognozirovanie_i_profilaktika_hirurgicheskikh_oslozhnenij_vneserdechnykh_hirurgicheskikh_vmeshatelstv. Nacional'nye rekomendacii, Vserossijskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov, M., 2011. Available from: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii_prognozirovanie_i_profilaktika_hirurgicheskikh_oslozhnenij_vneserdechnykh_hirurgicheskikh_vmeshatelstv (In Russ)]
- [22] *Bessman S.P., Geiger P.J.* Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981; 211: 448–452.
- [23] *Bessman S.P., 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.* London: John Libbey and Company, 1992: 181–186.
- [24] *Down W.H., Chasseaud L.F., Ballard S.A.* The effect of intravenously administered phosphocreatine on ATP and phosphocreatine concentrations in the cardiac muscle of the rat. *Arzneimittelforschung.* 1983; 33: 552–554.
- [25] *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.
- [26] *Preobrazhensky A.N., Javadov S.A., Saks V.A.* Study of the hypothetical mechanism of protective effect of phosphocreatine on ischemic myocardium. *Biochimia.* 1986; 51: 675–683.
- [27] *Saks V.A., Strumia E.* Phosphocreatine: Molecular and cellular aspects of the mechanism of cardioprotective action. *Curr. Ther. Res.* 1993; 53: 565–598.
- [28] *Сакс В.А.* Фосфокреатиновый путь внутриклеточного транспорта энергии: современное состояние исследований. В кн.: *Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение / Под ред. В.А. Сакса, Ю.Г. Бобковой, Е. Струмпя.* М.: Наука, 2014: 9–16 [*Saks V.A.* Fosfokreatinovyj put' vnutrikletocnogo transporta energii: sovremennoe sostoyanie issledovanij. V kn.: *Fosfokreatin: biohimicheskoe i farmakologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie / Pod red. V.A. Saks, YU.G. Bobkovej, E. Strumpa.* М.: Nauka, 2014: 9–16. (In Russ)]
- [29] *Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G.* Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29(2): 99–123. (In Russ)]
- [30] *Пиაცенца Дж., Струмия Э., Лоренци Э., Боргоглио Р.* Влияние фосфокреатина на эритроциты. В кн.: *Фосфокреатин: биохимическое и фармакогическое действие и клиническое применение / Под ред. В.А. Сакса, Ю.Г. Бобковой, Е. Струмпя.* М.: Наука, 2014: 316–324 [*Piacenza J., Strumia E., Lorenzi E., Borgoglio R.* Vliyanie fosfokreatina na eritrocitov. V kn.: *Fosfokreatin: biohimicheskoe i farmakogicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie / Pod red. V.A. Saks, YU.G. Bobkovej, E. Strumia.* М.: Nauka, 2014: 316–324. (In Russ)]
- [31] *Хмелевский Я.М., Дербугов В.Н., Худяков П.А., Полуэктова М.В.* Применение фосфокреатина в качестве средства метаболической кардиотропной защиты в периоперационном периоде у больных старшей возрастной группы. Тезисы XIV съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. 2014: 333–334 [*Khmelevsky Ya.M., Derbugov V.N., Khudyakov P.A., Poluektova M.V.* Primenenie fosfokreatina v kachestve sredstva metabolicheskoy kardiotropnoj zashchity v perioperacionnom periode u bol'nyh starshej vozrastnoj grupy. Tezisy XIV s'ezda Federacii anesteziologov i reanimatologov. 2014: 333–334. (In Russ)]
- [32] *Дербугов 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; 13(4): 38–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45. [*Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I., Khmelevsky Ya.M.* Primenenie ekzogennogo fosfokreatina u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta, operiruemykh po povodu kolorektal'nogo raka. *Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13(4): 38–45. (In Russ)]
- [33] *Слепушкин В. Д., Мусабеков Р. Г., Доев Д. П.* Адьювантная терапия фосфокреатином у пациентов с септическим шоком. *Университетская клиника.* 2018; 4(29): 22–28. ISSN 1819-0464. Режим доступа: <http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/article/view/147>. Ссылка активна на 05.082019. DOI: [https://doi.org/10.26435/uc.v0i4\(29\).147](https://doi.org/10.26435/uc.v0i4(29).147) [*Slepushkin V. D., Musabekov R.G., Doev D.P.* Ad'yuvantnaya terapiya fosfokreatinom u pacientov s septicheskim shokom. *Universitetskaya klinika.* 2018; 4(29): 22–28. Available at: <http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/article/view/147>. Accessed: 05.082019. (In Russ)]
- [34] *Dai Jianqiang, Tu Weifeng* Perioperative ventricular arrhythmia and related factors (J). *J. Practical Medicine.* 2004; 20(4): 461–3.
- [35] *Liu Tao, Chen Libing, Xu Meiyang, et al.* Effect of hyperglycemia on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmia in isolated diabetic rat hearts (J). *Chinese J. Anesthesiology.* 2004; 24(9): 677–80.
- [36] *Wen-Long Z, Meng-Fei Y.* The myocardial protective effect of sodium phosphocreatine on elderly patients with hip replacement operation. *Chinese J. Gerontology.* 2012; 32(2): 398–399.
- [37] *Xiao-Guang Y, Xia-Guang D, Yu-Ging K.* China. The study of myocardial protective effect of creatine phosphate sodium in liver transplant patients. *J. Modern Medicine.* 2013; 19: 76–78
- [38] *Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., et al.* American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report

- of the American college of cardiology. American heart association task force on practice guidelines. *J. American College of Cardiology*. 2014; 64(22): 77–137. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.944>
- [39] Хороненко В.Э., Мандрыка Е.А., Баскаков Д.С., Суворин П.А. Адъювантная кардиопротекция в торакальной онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 1: 35–43. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201901135> [Khoronenko V.E., Mandryka E.A., Baskakov D.S., Suvorin P.A. Ad'yuvantnaya kardioprotekciya v torakal'noj onkohirurgii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2019; 1: 35–43. Available at: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201901135> (In Russ)]
- [40] Мясникова В.В., Карахалис Н.Б., Мусаева Т.С., Заболотских И.Б. Ведение пациентов с тахикардиями в периоперационном периоде при внесердечных хирургических вмешательствах. *Вестник интенсивной терапии*. 2017; 1: 37–55 [Myasnikova V.V., Karakhalis N.B., Musaeva T.S., Zabolotskikh I.B. Vedenie pacientov s tahiaritmiyami v perioperacionnom periode pri vneserdechnyh hirurgicheskikh vmeshatel'stvah. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2017; 1: 37–55. (In Russ)]
- [41] De Decker K., Jorens P.G., Van Schil P. Cardiac complications after noncardiac thoracic surgery: an evidence-based current review. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003; 75(4): 1340–1348. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04824-5
- [42] Хороненко В.Э., Шеметова М.М. Проблема периоперационного ведения пациентов с высоким риском развития аритмий сердца в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 2: 78–81 [Khoronenko V.E., Shemetova M.M. Problema perioperacionnogo vedeniya pacientov s vysokim riskom razvitiya aritmij serdca v onkohirurgii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012; 2: 78–81. (In Russ)]
- [43] Herrington C.S., Shumway S.J. Myocardial ischemia and infarction postthoracotomy. *Chest Surgery Clinics of North America*. 1998; 8(3): 495–502.
- [44] Horjus D.L., Oudman I., van Montfrans G.A., Brewster L.M. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 11: CD005184. DOI: 10.1002/14651858.CD005184.pub2
- [45] Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008(108): 559–567. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816725ef.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Cafero M., Strumia E., Pirone S., et al. Efficacia della creatina fosfato nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca, valutazione ecocardiografica dopo trattamento acuto e protratto. *Clin. Ter.* 1994; 144: 321–328 [Cafero M., Strumia E., Pirone S., et al. Efficacy of creatine phosphate in the treatment of patients with heart failure, echocardiographic evaluation after acute and protracted treatment. *Clin. Ter.* 1994; 144: 321–328. (In Ital)]
- [49] Wang F.R., 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.
- [50] Галаяутдинов Г.С., Коц Я.И., Вдовенко Л.Г. и др. Лечебное применение неотона при застойной сердечной недостаточности. В кн.: Неотон: современное состояние [Galyautdinov G.S., Kots Ya.I., Vdovenko L.G., et al. Lechebnoe primenenie neotona pri zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti. V kn.: Neoton: sovremennoe sostoyanie. (In Russ)]
- [51] Симаков А.А., Кулямина О.В., Галушков С.В. и др. Есть ли основания для назначения метаболической терапии больным с сердечной недостаточностью? *Российские медицинские вести*. 2011; 16(1): 80–85 [Simakov A.A., Kulyamina O.V., Galushkov S.V., et al. Est' li osnovaniya dlya naznacheniya metabolicheskoy terapii bol'nym s serdechnoj nedostatochnost'yu? *Rossijskie medicinskie vesti*. 2011; 16(1): 80–85. (In Russ)]
- [52] Wang W., Yu W.-Y., Lv J., Chen L.-H., Li Z. Effect of creatine phosphate sodium on bispectral index and recovery quality during the general anaesthesia emergence period in elderly patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. International Medical Research*. 2018: 1063–1072. DOI:10.1177/0300060517744957