

## Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда

С.А. КОВАЛЕВ, В.Н. БЕЛОВ, О.А. ОСИПОВА

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

**Актуальность** У больных с многососудистым поражением коронарных артерий и ствола левой коронарной артерии коронарное шунтирование (КШ) является эффективным методом лечения. В тоже время у ряда пациентов в различные сроки после успешно проведенной хирургической реваскуляризации миокарда развивается клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

**Материалы и методы** Обследовано 32 пациента с ишемической болезнью сердца и ХСН III/IV функционального класса (ФК) по NYHA, манифестирующей через  $8 \pm 2$  года после КШ. Фракция выброса левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда при манифестации ХСН составила  $34,1 \pm 4\%$ . 25 (78%) пациентам, включенным в исследование были выполнены коронаро-, шунтография. После рассмотрения кардиологическим консилиумом результатов обследования данным больным повторная реваскуляризация миокарда была не показана. В связи с сохраняющейся низкой переносимостью физических нагрузок пациентам дополнительно к базовой терапии ХСН был назначен экзогенный фосфокреатин (Неотон) внутривенно капельно в суточной дозе  $3 \pm 0,5$  гр. на  $12 \pm 2$  дня. Доза экзогенного фосфокреатина выбиралась в зависимости от степени ФК сердечной недостаточности.

**Результаты и их обсуждение** Добавление фосфокреатина к стандартной терапии привело к улучшению ФК ХСН у 17 из 32 (53%) пациентов, включенных в исследование. У 30% больных, ответивших на терапию фосфокреатином (Неотон), повышение переносимости физической нагрузке наблюдалось после 1 курса терапии, у 70% пациентов - после 2 курса лечения препаратом. На фоне лечения фосфокреатином (Неотон) в целом по группе отмечалось достоверное повышение ФК ХСН с  $3,4 \pm 0,3$  до  $2,7 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ). Наибольшая эффективность препарата была отмечена у пациентов с III ФК ХСН. Побочные эффекты терапии наблюдались у 3 (9%) пациентов и проявлялись в виде развития умеренной гипотонии в основном при введении более 4 гр. препарата, которая купировалась снижением скорости инфузии фосфокреатина (Неотон).

**Вывод** Лечение экзогенным фосфокреатином (Неотон) больных с III/IV ФК ХСН после проведенного КШ позволяет более чем у 50% пациентов уменьшить клинические проявления сердечной недостаточности и повысить толерантность к физическим нагрузкам при хорошей переносимости терапии. Рекомендуется включение данного препарата в комплексное лечение ХСН у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при невозможности повторной реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова** Коронарное шунтирование, хроническая сердечная недостаточность, фосфокреатин.

## The Effectiveness of Phosphocreatine in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure after Surgical Revascularization

S.A. KOVALEV, V.N. BELOV, O.A. OSIPOVA

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036, Russian Federation

**Relevance** In patients with multivessel and left main coronary artery coronary artery bypass grafting (CABG) is an effective treatment method. At the same time some patients after successful surgical revascularization in long term, after surgery developed symptomatic chronic heart failure (CHF).

**The purpose of the study** To study the effectiveness of phosphocreatine (Neoton) in the treatment of CHF after CABG.

**Materials and methods** We examined 32 patients with coronary artery disease and heart failure III / IV functional class (FC) in NYHA, which for  $8 \pm 2$  years before the manifestation of heart failure, coronary artery bypass grafting was performed. Left ventricular ejection fraction in patients enrolled in the study was  $34,1 \pm 4\%$ . 25 (78%) patients before treatment bypass angiography was performed, which after reviewing its results with our heart team, second surgical revascularization for various reasons, was considered inappropriate. Due to continuing low exercise tolerance, in addition to the basic treatment of CHF, exogenous phosphocreatine (Neoton) was prescribed intravenously at a daily dose of  $3, \pm 0,5$  grams per  $12 \pm 2$  days. Dose and duration of treatment of exogenous phosphocreatine was chosen depending on FC of heart failure.

**Results and their discussion** Prescription of phosphocreatine in addition to basic therapy led to an increase in CHF FC in 17 of 32 (53%) patients included in the study. In 30% of patients responding to therapy phosphocreatine (Neoton) increased exercise tolerance after 1 course of treatment, in 70% of patients - after 2 courses. On the background of treatment with phosphocreatine (Neoton) in the whole group a significant increase of CHF FC from  $3,4 \pm 0,3$  to  $2,7 \pm 0,6$  ( $p < 0.001$ ) was observed. The greatest efficacy was seen in patients with FC III CHF. Side effects were observed in 3 (9%) patients and presented as development of moderate hypotension,

© С.А. Ковалев, В.Н. Белов, О.А. Осипова. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 4: 314-317.

mainly when 4 g. of drug was prescribed and which was stopped lowering the infusion rate of phosphocreatine (Neoton).

**Conclusion.** Prescription of exogenous phosphocreatine (Neoton) in patients with III / IV CHF FC after a performed CABG allows more than 50% of patients to reduce the clinical manifestations of heart failure and improve exercise tolerance with good tolerability. We recommend including this drug in the complex treatment of CHF in patients with coronary artery disease after CABG and in which repeated revascularization it's not appropriate.

**Key words** Coronary bypass grafting, chronic heart failure, phosphocreatine

У больных с многососудистым поражением коронарных артерий и ствола левой коронарной артерии хирургическая реваскуляризация миокарда является эффективным оперативным вмешательством, улучшающим прогноз и качество жизни у большинства пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. В тоже время развитие тромбоза шунтов, прогрессирование атеросклероза нативных артерий и ремоделирование левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) приводят у ряда пациентов после успешно проведенной хирургической реваскуляризации миокарда к развитию клинически выраженной (ХСН) в различные сроки после оперативного лечения. В ряде случаев лечение ХСН путем повторной реваскуляризации из-за анатомии коронарных артерий/шунтов невозможно. При отсутствии показаний к ресинхронизирующей терапии для повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ХСН после КШ может быть использовано назначение экзогенного фосфокреатина (Неотон) в дополнении к базисной терапии данного состояния. Экзогенный фосфокреатин в настоящее время широко применяется для коррекции ХСН, при лечении ИМ, предотвращения и лечения ишемии миокарда в кардиохирургии. Имеются многочисленные экспериментальные и клинические данные эффективности Неотона в терапии данных состояний [1-11].

Цель - изучить эффективность фосфокреатина (Неотон) при лечении ХСН после КШ.

### Материалы и методы

Обследовано 32 пациента с ИБС и ХСН III/IV ФК по NYHA, которым за 6-15 лет (в среднем  $8 \pm 2$  года) до манифестации сердечной недостаточности было выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Средний возраст больных составил  $63,4 \pm 7$  года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

До проведения КШ у 18 (52%) больных имелось поражение ствола левой коронарной артерии или его эквивалент, у 8(25%) - 3-ех сосудистое поражение коронарных артерий (табл. 2).

Всем пациентам было выполнено КШ в условиях ИК. У 30 (93%) больных для шунтирования передней межжелудочковой артерии использовалась внутренняя грудная артерия.

Индекс шунтабельности в исследуемой группе больных составил  $2,9 \pm 0,2$ . У 3 (9%) пациентов наряду с КШ проводилась резекция/пластика аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса ЛЖ до опера-

тивного лечения ИБС по данным эхокардиографии составляла  $48,7 \pm 8\%$ . Характер проводимой терапии ХСН представлен в табл. 3. 24 (75%) больных принимали петлевые диуретики, 10 (31%) – дигоксин, 22 (68%) – спиронолактон/эплеренон, 28 (88%) - бета-блокаторы.

На фоне медикаментозной терапии все пациенты, включенные в исследование, имели III-IV ФК ХСН по NYHA. Фракция выброса ЛЖ после хирургической реваскуляризации миокарда при манифестации ХСН составила  $34,1 \pm 4\%$ . 25 (78%) пациентам, включенным в исследование была выполнена коронаро-, шунтография. После рассмотрения кардиологическим консилиумом результатов обследования данным больным повторная реваскуляризация миокарда (КШ или стентирование коронарных артерий/шунтов) была не показана в связи с особенностями анатомии коронарных артерий и/или локализацией окклюзирующих поражений шунтов и/или сопутствующими заболеваниями. В связи с сохраняющейся низкой переносимостью физических нагрузок пациентам дополнительно к базовой терапии ХСН был назначен экзогенный фосфокреатин (Неотон) внутривенно капельно в суточной дозе 2-6 гр. (в среднем  $3 \pm 0,5$  гр.) на 7-18 дней (в среднем  $12 \pm 2$  дня). Доза экзогенного фосфокреатина выбиралась в зависимости от степени ФК сердечной недостаточности: при III ФК ХСН препарат назначался в дозе 2-4 гр. (в среднем  $2 \pm 0,6$  гр.), при IV ФК по NYHA в дозе 4-6 гр. (в среднем  $5 \pm 0,3$  гр.). Длительность курса лечения при III ФК ХСН составляла 7-12 дней (в среднем  $9 \pm 1$ ), при IV ФК 10-18 суток (в среднем  $13 \pm 2$ ). Пациентам проводилось минимально 2 курса лечения. Эффективность лечения оценивалась с помощью определения ФК ХСН по NYHA до и после лечения. При отсутствии «клинического ответа» больного на терапию в виде снижения ФК ХСН как минимум на 1 ФК от исходного после 2-4 недель после окончания курса фосфокреатина (Неотон) терапия препаратом прекращалась. При повышении переносимости физических нагрузок после курса лечения - пациента с интервалом 2-6 месяцев проводились повторные курсы лечения в первоначально выбранной дозе. Больным в среднем осуществлялось  $3 \pm 0,4$  курса лечения фосфокреатином (Неотон).

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Статистически значимыми считали отклонения при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При анализе полученных результатов установлено, что повышение ФК ХСН выявлено у 17 из 32 (53%)

Таблица 1

**Клиническая характеристика (n=32)**

Показатель	M±m/n(%)
Возраст	63,4±7
Мужчины	29 (90)
Женщины	3 (10)
ФК ХСН (NYHA)	3,4±0,3
III ФК ХСН (NYHA)	26 (81)
IV ФК ХСН (NYHA)	6 (19)
Артериальная гипертензия	29(90)
Сахарный диабет 2 типа	8 (25)
ИМ в анамнезе	24 (75)
Персистирующая фибрилляция предсердий	4 (13)

Таблица 2

**Характеристика поражения коронарных артерий (n=32)**

Показатель	n (%)
Ствол левой коронарной артерии или его эквивалент	18 (52)
2-ух сосудистое поражение	6 (13)
3-ех сосудистое поражение	8 (25)
Аневризма ЛЖ	6 (19)

Таблица 3

**Характер медикаментозной терапии ХСН (n=32)**

Показатель	n (%)
Бета-блокаторы	28 (88)
Ивабрадин	10 (31)
Дигоксин	10 (31)
Петлевые диуретики	24 (75)
Спиронолактон/эплеренон	22 (68)
и АПФ/сартаны	29 (90)

пациентов, включенных в исследование. У 30% больных, ответивших на терапию фосфокреатином (Неотон), повышение переносимости физической нагрузке наблюдалось после 1 курса терапии, у 70% пациентов - после 2 курса лечения препаратом.

На фоне курсового лечения фосфокреатином (Неотон) в целом по группе отмечалось достоверное повышение ФК ХСН с 3,4± 0,3 до 2,7± 0,6 (p <0,001). Сохранение достигнутого повышения переносимости нагрузок в виде уменьшения сердечной недостаточности на фоне лечения экзогенным фосфокреатином наблюдалось в течение от 2 до 12 мес (в среднем 8± 1 мес). Наибольшая эффективность препарата была отмечена у пациентов с III ФК ХСН. Так, повышение толерантности к физическим нагрузкам была выявлена у 15 из 26 больных (58%) с III ФК ХСН по NYHA. В то время как у больных с IV ФК ХСН эффективность курсового лечения фосфокреатином (Неотон) составила лишь 33%. Включение экзогенного фосфокреатина (Неотон) в лечение пациентов с рецидивом ХСН после КШ позволило также у 10 (31%) больных в 2 и более раз уменьшить дозы петлевых диуретиков.

Table 1

**Clinical characteristics (n=32)**

	M±m/n(%)
Age	63,4±7
Man	29 (90)
Woman	3 (10)
Functional class of CHF(NYHA)	3,4±0,3
III functional class of CHF (NYHA)	26 (81)
IV functional class of CHF (NYHA)	6 (19)
Arterial hypertension	29(90)
Type 2 diabetes mellitus	8 (25)
MI	24 (75)
Persistent atrial fibrillation	4 (13)

Table 2

**Characteristics of coronary artery lesions (n=32)**

	n (%)
Main trunk of the left coronary artery or its equivalent	18 (52)
2 vascular lesion	6 (13)
3 vascular lesion	8 (25)
Aneurysms of the left ventricle	6 (19)

Table 3

**Drug Therapy of CHF (n=32)**

	n (%)
Beta-blockers	28 (88)
Ivabradine	10 (31)
Digoxin	10 (31)
Loop diuretics	24 (75)
Spiro lactone/eplerenone	22 (68)
ACE inhibitors/sartans	29 (90)

Побочные эффекты терапии наблюдались у 3 (9%) пациентов и проявлялись в виде развитие умеренной гипотонии в основном при введении более 4 гр. препарата, которая купировалась снижением скорости инфузии фосфокреатина (Неотон).

Таким образом, добавление экзогенного фосфокреатина (Неотон) к базисной терапии ХСН после КШ в условиях ИК позволяет уменьшить сердечную недостаточность у данного контингента больных и снизить дозы лекарственных препаратов при хорошей переносимости терапии.

**Выводы**

1. Курсовое лечение экзогенным фосфокреатином (Неотон) больных с ХСН после проведенного КШ в условиях ИК позволяет более чем у 50% пациентов уменьшить клинические проявления сердечной недостаточности и повысить толерантность к физическим нагрузкам при хорошей переносимости терапии.

2. Рекомендуется включение данного препарата в комплексное лечение ХСН у больных ИБС при невозможности повторной реваскуляризации миокарда.

## Список литературы

1. Симаков А.А. и др. Есть ли основания для назначения метаболической терапии больным с сердечной недостаточностью? Российские медицинские вести, 2011; XVI: 1: 80-85.
2. Жидков И.Л. и др. Интраоперационная защита миокарда внеклеточными кардиоплегическими растворами у пациентов с патологией клапанов сердца. Анестезиология и реаниматология, 2007; 2: 38-42.
3. Иосселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Может интракоронарное введение фосфокреатина предупредить реперфузионное повреждение миокарда в течение ангиопластики инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда? Интервенционная кардиология, 2004; 6: 10-14.
4. Перепеч Н.Б. Неотон фосфокреатин механизмы действия и клиническое применение. Под ред. В.А. Алмазова. Москва, 2005; 94.
5. Перепеч Н.Б., Недошивин А.О., Кутузова А.Э. Профилактика и лечение сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда с помощью экзогенного фосфокреатина. Клиническая медицина, 1993; 1: 19-22.
6. Chambers D.J. et al. The addition of phosphocreatine (NEOTON) in the cardioplegic St. Thomas solution (Plegia). Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1991; 5: 74-81.
7. Mastroroberto P. et al. Phosphocreatine protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. Curr. Ther. Res., 1992; 51: 37-45.
8. Pauletto P. et al. Prevention of arrhythmias and changes in the level of cardiac enzymes with phosphocreatine at patients with aorto-coronary shunting. Mol. Cell Cardiol., abstract № 100. 1993; 25: III: 538.
9. Wang Y. et al. The therapeutic effect of phosphocreatine in the treatment of early diastolic dysfunction. Chin. J. Cardiovasc. Rehabil. Med., 2010; 19: 501-504.
10. Ferraro S. et al. The effects of phosphocreatine at patients with congestive heart failure: a double-blind comparative study with placebo. Clin. Cardiol., 1996; 19: 699-703.
11. Grazioli G., Strumia M., Strumia E. Evaluation of the phosphocreatine efficiency in chronic heart failure treatment. Curr. Ther. Res., 1992; 52: 2: 271-280.

Поступила 12.11.2014

## Информация об авторах

1. Ковалев С.А. - д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, зав. кардиохирургическим центром Воронежской областной клинической больницы №1;
2. Белов В.Н. - д.м.н., доц. кафедры терапии ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, зав. отделением медицинской реабилитации Воронежской городской клинической больницы №3. E-mail: doc.belov@yandex.ru;
3. Осипова О.А. - д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии факультета лечебного дела и педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

## References

1. Simakov A.A. et al. Est' li osnovaniya dlya naznacheniya metabolicheskoy terapii bol'nym s serdechnoy nedostatochnost'yu[Is there any reason to assign metabolic therapy in patients with heart failure]? Rossiiskie meditsinskie vesti, 2011; XVI: 1: 80-85 (in Russ.).
2. Zhidkov I.L. et al. Intraoperatsionnaya zashchita miokarda vnekletochnymi kardioplegicheskimi rastvorami u patsientov s patologiei klapanov serdtsa[Intraoperative myocardial protection extracellular cardiac solutions in patients with abnormal heart valves]. Anesteziologiya i reanimatologiya, 2007; 2: 38-42 (in Russ.).
3. Iosseliani D.G., Koledinskii A.G., Kuchkina N.V. Mozhet intrakoronarnoe vvedenie fosfokreatina predupredit' reperfuzionnoe povrezhdenie miokarda v techenie angioplastiki infarkt-svyazannoy arterii pri ostrom infarkte miokarda[Can the introduction of intracoronary phosphocreatine to prevent reperfusion myocardial damage during angioplasty of the infarct-related artery in acute myocardial infarction]? Interventsionnaya kardiologiya, 2004; 6: 10-14 (in Russ.).
4. Perepech N.B. Neoton fosfokreatin mekhanizmy deistviia i klinicheskoe primenenie[Neoton (phosphocreatine) mechanisms of action and clinical applications. Ed. by V.A. Almazov]. Moscow, 2005; 94 (in Russ.).
5. Perepech N.B., Nedoshivin A.O., Kutuzova A.E. Profilaktika i lechenie serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh infarktom miokarda s pomoshch'yu ekzogenogo fosfokreatina[Prevention and treatment of heart failure in patients with myocardial infarction using exogenous phosphocreatine]. Klinicheskaya meditsina, 1993; 1: 19-22 (in Russ.).
6. Chambers D.J. et al. The addition of phosphocreatine (NEOTON) in the cardioplegic St. Thomas solution (Plegia). Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1991; 5: 74-81.
7. Mastroroberto P. et al. Phosphocreatine protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. Curr. Ther. Res., 1992; 51: 37-45.
8. Pauletto P. et al. Prevention of arrhythmias and changes in the level of cardiac enzymes with phosphocreatine at patients with aorto-coronary shunting. Mol. Cell Cardiol., abstract № 100. 1993; 25: III: 538.
9. Wang Y. et al. The therapeutic effect of phosphocreatine in the treatment of early diastolic dysfunction. Chin. J. Cardiovasc. Rehabil. Med., 2010; 19: 501-504.
10. Ferraro S. et al. The effects of phosphocreatine at patients with congestive heart failure: a double-blind comparative study with placebo. Clin. Cardiol., 1996; 19: 699-703.
11. Grazioli G., Strumia M., Strumia E. Evaluation of the phosphocreatine efficiency in chronic heart failure treatment. Curr. Ther. Res., 1992; 52: 2: 271-280.

Received 12.11.2014

## Information about the Authors

1. Kovalev S. - MD, Prof. of the Department of hospital surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Regional Clinical Hospital № 1.
2. Belov V. - Assoc. Prof. of the Department of therapy Institute of additional professional education of N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh City Clinical Hospital № 3. E-mail: doc.belov@yandex.ru;
3. Osipova O. - Assoc. Prof. of the Department of Hospital Therapy Faculty of Pediatrics and medical business medical Institute Belgorod State National Research University.