

УДК 616.12-089.194.4.64  
DOI:10.26435/UC.V014(29).147

**В.Д. Слепушкин, Р.Г. Мусабеков, Д.П. Доев**

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Российская Федерация

## **АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ФОСФОКРЕАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ**

Многочисленными исследованиями, выполненными в 70-х годах прошлого столетия доказано, что фосфокреатин в миокарде 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 [14]. Реальной формой транспорта энергии в мышцах является фосфокреатин, синтезируемый в митохондриях. Фосфокреатин диффундирует к миофибриллам, где находится ММ изофермент креатинкиназы. АДФ, образованный при сокращении, рефосфорилируется до АТФ под действием креатинкиназы, что обеспечивает дальнейшее сокращение. Свободный креатин, который образуется в миофибриллах, затем рефосфорилируется в митохондриях. Эта теория определяет молярную основу так называемого «фосфокреатинового челнока» как механизма транспорта энергии в сердце и в скелетной мышце [12].

В 1974 году в Шотландии Паррат и Маршалл обнаружили, что при введении различных концентраций фосфокреатина в изолированные предсердия морской свинки уменьшает, вызываемое аноксией, снижение сократительной способности [12]. Эти и последующие работы дали серьезное основание полагать, что экзогенно введенный фосфокреатин обладает внутриклеточным действием. Многочисленные исследования, выполненные как в экспериментальных условиях, так и в клинике позволили выстроить общую концепцию органопротекторной активности фосфокреатина в условиях гипоксического, ишемического и реперфузионного повреждений. В основе действия фосфокреатина лежат следующие установленные эффекты: ингибирование агрегации тромбоцитов путем перевода АДФ в АТФ на поврежденной сосудистой стенке в очаге ишемического повреждения [15, 16, 23], улучшение микроциркуляции, что закономерно облегчает доставку кислорода к миокарду, в том числе ишемизированному [6]; увеличение содержания АТФ в эритроцитах [11] что, возмож-

но, влечет за собой повышение кислородной емкости крови и повышение напряжения кислорода в артериальной крови [2], улучшение кровотока в зоне ишемического повреждения миокарда [5], уменьшение очага некроза при остром инфаркте миокарда и при выполнении кардиохирургических оперативных вмешательств [3, 5, 17, 20, 21]; снижение краткосрочной общей летальности у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца [2, 7, 18].

В ряде работ было продемонстрировано, что введение экзогенного фосфокреатина повышает сократительную способность миокарда, в том числе и ишемизированного, снижает потребность в проведении инотропной поддержки [1, 10, 19]. У больных с острым инфарктом миокарда и наличием гипокинетического типа кровообращения под влиянием экзогенного фосфокреатина имело место повышение УИ и СИ [2]. В одном из исследований при анализе клинического случая было продемонстрировано, что у больного в ранний период протезирования митрального клапана развился синдром малого сердечного выброса. На фоне инфузии больших доз допамина и норадреналина оставался низкий сердечный выброс. После включения в план интенсивной терапии экзогенного фосфокреатина удалось добиться стабилизации гемодинамики на фоне более низкого темпа инфузии допамина и норадреналина [10].

Как известно, у больных с септическим шоком довольно часто развивается гипокинетический тип кровообращения [4, 8, 9], как наиболее неблагоприятный в плане прогноза и требующий назначения гемодинамической и вазопресорной поддержки, в том числе инфузию больших доз норадреналина, как препарата первой линии для поддержания преднагрузки [13]. В этом разрезе можно думать о применении экзогенного фосфокреатина в качестве адьюванта интенсивной терапии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты применения экзогенного фосфокреатина (эФКр) у пациентов с септическим шоком в условиях использования больших доз инфузируемого норадреналина.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 49 пациентов с абдоминальным сепсисом вследствие перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (8 пациентов), панкреонекроза (41 пациент). Пациенты разделены на две группы ме-

тодом случайной выборки с одинаковым протоколом интенсивной терапии, который включал: меронем по 6 г в сутки, ИВЛ в режиме SIMV, инфузионная поддержка сбалансированными кристаллоидными растворами, вазопрессорная поддержка инфузией норадреналина.

В исследование не включались пациенты в возрасте старше 45 лет, имеющие сопутствующую патологию сердца, легких, печени. Тяжесть состояния оценивалась по шкале APACHE II.

Возраст, пол и масса тела в группах пациентов приведены в таблице 1.

Мониторировались следующие показатели :

**Таблица 1.**

Возраст, пол и масса тела у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатели	1 группа	2 группа
Количество пациентов в группе	27	22
Мужчин	21	22
Женщин	8	6
Возраст в годах (M ± m)	41,5 ± 3.2	40,6 ± 3.1
Масса тела в кг (M ± m)	74,5 ± 1,6	73,8 ± 1,6

**Таблица 2.**

Исходные показатели у пациентов обеих групп (M ± m)

Показатели	1 группа пациентов	2 группа пациентов
APACHE II	20,6 ± 1,1	20,8 ± 1,2
pH, усл. ед	7,06 ± 0,08	7,08 ± 0,07
pO <sub>2</sub> , mmHg	54,21 ± 3,10	54,90 ± 2,5
BE, ммоль/л	-18,21 ± 1,62	-19,32 ± 1,41
SpO <sub>2</sub> , %	89.21 ± 0.65	86.11 ± 0.26
SvO <sub>2</sub> , %	79.36 ± 0.64	78.11 ± 0.51
ЧСС <sup>-1</sup>	125 ± 6	127 ± 5
АДср., mmHg	52,11 ± 3,41	50,98 ± 3,41
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	1,95 ± 0,36	1,98 ± 0,39
DO <sub>2</sub> I, мл/мин/м <sup>2</sup>	225,31 ± 11,6	227,60 ± 10,24
VO <sub>2</sub> I, мл/мин/м <sup>2</sup>	95,38 ± 8,12	96,42 ± 7,15
ОПСС, дин×сек/см <sup>5</sup>	824,35 ± 42,31	854,52 ± 40,39
Лактат, ммоль/л	3,94 ± 0,21	4,06 ± 0,24
Объем инфузионной терапии, мл/сутки	3550 ± 150	3420 ± 140
Инфузия норадреналина, мкг/кг/ч	0,69 ± 0,05	0,64 ± 0,04

среднее артериальное давление (АДср. в mmHg), насыщение гемоглобина кислородом артериализированной крови ( $SpO_2$ , %), показатели кислотно-щелочного равновесия и уровня лактата в пробах венозной крови (аппарат Rapidlab «Bayer», США). Эффективность центральной гемодинамики – систолический индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), индексы доставки кислорода ( $DO_2I$ ) и его потребления ( $VO_2I$ ) оценивались при помощи катетера Сван-Ганза, монитора VeneView (Mindray) и показателей газового состава крови.

После получения исходных результатов пациентам 2-й группы в программу интенсивной терапии включали введение фосфокреатина (Неотон) : 6 г внутривенно болюсно, а затем препарат инфузировали в дозе 1 г на 10 кг массы тела пациента в течение суток.

Сравнение мониторируемых показателей проводили через 12, 24 и 48 часов после начала стартовой интенсивной терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных таблицы 2 видно, что исходная тяжесть общего состояния пациентов в обеих

группах была обусловлена септическим шоком с полиорганной дисфункцией, метаболическими нарушениями (гипоксия, декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатемия).

Показатели у больных 1-й группы в динамике проводимой интенсивной терапии представлены в таблице 3.

Как видно из результатов, приведенных в таблице 3, проводимая интенсивная терапия, несмотря на статистически достоверное увеличение инфузируемой дозы норадреналина, не привела к существенным изменениям показателей в течение 48 часов. За этот срок умерло 5 пациентов (18,52 %).

В таблице 4 приведены исследуемые показатели у больных 2-й группы, которым в комплексе интенсивной терапии дополнительно назначали экзогенный фосфокреатин (Неотон).

Из результатов таблицы 4 видно, что дополнительное введение в состав интенсивной терапии экзогенного фосфокреатина несколько улучшило показатели у пациентов с септическим шоком. Менее выраженным стал ацидоз, повысилось потребление кислорода тканями

Таблица 3.

Показатели у пациентов 1-й группы в динамике интенсивной терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	Исходные	12 часов	24 часа	48 часов
APACHE II	20,6 ± 1,1	20,8 ± 1,1	21,3 ± 1,2	22,6 ± 1,3
pH, усл. ед	7,06 ± 0,08	7,10 ± 0,06	7,11 ± 0,05	7,10 ± 0,05
$pO_2$ , mmHg	54,21 ± 3,1	54,91 ± 2,12	54,94 ± 2,05	55,02 ± 2,01
BE, ммоль/л	-18,21 ± 1,62	-16,56 ± 1,21	-16,28 ± 2,41	-16,84 ± 2,16
$SpO_2$ , %	89,21 ± 0,65	90,11 ± 0,52	91,15 ± 0,49	91,45 ± 0,51
$SvO_2$ , %	79,36 ± 0,64	80,16 ± 0,56	80,57 ± 0,50	78,15 ± 0,42
ЧСС <sup>-1</sup>	125 ± 6	121 ± 6	120 ± 5	119 ± 5
АДср., mmHg	52,11 ± 3,41	54,21 ± 3,11	56,10 ± 3,00	59,98 ± 3,02
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	1,95 ± 0,36	2,14 ± 0,30	2,16 ± 0,26	2,13 ± 0,25
$DO_2I$ , мл/мин/м <sup>2</sup>	225,31 ± 11,60	234,5 ± 11,00	238,50 ± 10,56	239,89 ± 10,59
$VO_2I$ , мл/мин/м <sup>2</sup>	95,38 ± 8,12	99,25 ± 8,01	102,5 ± 8,12	100,99 ± 9,04
ОПСС, дин×сек/см <sup>5</sup>	824,35 ± 42,31	895,14 ± 40,02	904,26 ± 30,14	905,38 ± 30,55
Лактат, ммоль/л	3,94 ± 0,21	3,81 ± 0,20	3,70 ± 0,17	3,51 ± 0,15
Объем инфузионной терапии, мл/сутки	3550 ± 150	3520 ± 120	3650 ± 120	3960 ± 150
Инфузия норадреналина, мкг/кг/ч	0,69 ± 0,05	0,75 ± 0,05	0,79 ± 0,04	0,96 ± 0,04*
Умерло пациентов	-	1	1	3

Примечание : \* –  $P < 0,05$  при сравнении с исходными показателями.

Таблица 4.

Показатели у пациентов 2-й группы в динамике интенсивной терапии с дополнительной инфузией экзогенного фосфокреатина ( $M \pm m$ )

Показатели	Исходные	12 часов	24 часа	48 часов
APACHE II	20,6 ± 1,1	20,1 ± 1,2	19,5 ± 1,1	16,7 ± 1,0*
pH, усл. ед	7,06 ± 0,08	7,11 ± 0,08	7,14 ± 0,06	7,26 ± 0,04*
pO <sub>2</sub> , mmHg	54,21 ± 3,10	56,14 ± 3,09	58,97 ± 3,01	60,17 ± 2,56
BE, ммоль/л	-18,21 ± 1,62	-17,25 ± 1,26	-16,10 ± 1,20	-11,29 ± 1,25*
SpO <sub>2</sub> , %	89,21 ± 0,65	90,14 ± 0,57	91,58 ± 0,50	91,85 ± 0,42
SvO <sub>2</sub> , %	79,36 ± 0,64	78,16 ± 0,58	74,11 ± 0,50	70,10 ± 0,41**
ЧСС <sup>-1</sup>	125 ± 6	120 ± 3	114 ± 2	108 ± 2*
АДср., mmHg	52,11 ± 3,41	57,14 ± 3,19	61,85 ± 3,06	65,81 ± 2,34*
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	1,95 ± 0,36	2,06 ± 0,36	2,15 ± 0,29	2,41 ± 0,26
DO <sub>2</sub> I, мл/мин/м <sup>2</sup>	225,31 ± 11,60	241,17 ± 11,52	268,17 ± 10,28	308,95 ± 7,87*
VO <sub>2</sub> I, мл/мин/м <sup>2</sup>	95,38 ± 8,12	101,28 ± 8,04	106,84 ± 8,00	129,96 ± 6,14*
ОПСС, дин×сек/см <sup>5</sup>	824,35 ± 42,31	894,15 ± 40,03	1021,11 ± 31,57	1025,65 ± 30,25*
Лактат, ммоль/л	3,94 ± 0,21	3,24 ± 0,18	3,08 ± 0,16	3,01 ± 0,05*
Объем инфузионной терапии, мл/сутки	3550 ± 150	3450 ± 140	3210 ± 120	3220 ± 110
Инфузия норадреналина, мкг/кг/ч	0,69 ± 0,04	0,60 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,21 ± 0,03**
Умерло пациентов	-	-	-	2

Примечание : \* – P<0.05; \*\* – P<0.01 при сравнении с исходными показателями.

ми, о чем свидетельствуют показатели насыщения кислородом гемоглобина венозной крови (SvO<sub>2</sub>) и индекс потребления кислорода (IVO<sub>2</sub>). Соответственно, снизилась концентрация лактата в венозной крови. Несколько улучшились показатели центральной гемодинамики: до минимально целевых значений повысилось АДср., уменьшилась ЧСС, повысилось ОПСС, но, прирост СИ не достиг статистически значимых изменений.

Самый главный, на наш взгляд, результат – удалось снизить концентрацию инфузируемого норадреналина в 2 раза через 24 часа в 4,3 раза по сравнению с 1-й группой пациентов, что видно из данных, приведенных в таблице 5.

Во 2-й группе умерло 2 пациентов, что составило 9,1% от общего количества в данной группе.

Безусловно, что важнейшим фармакологическим эффектом фосфокреатина является восстановление биоэнергетики, повышение внутриклеточных запасов АТФ [6, 14, 24]. Однако,

фармакологические эффекты экзогенного фосфокреатина не исчерпываются только улучшением биоэнергетики мышц. Дополнительный мембранопротекторный эффект фосфокреатина обеспечивается за счет цвиттер-ионного взаимодействия между заряженными центрами молекулы фосфокреатина и заряженными головками фософлипидов мембран, в результате чего «закрываются» дефекты фосфолипидного слоя мембраны [24]. Также после введения экзогенного фосфокреатина улучшается микроциркуляция за счет ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов [22], улучшается пластичность и снижается деформируемость мембран эритроцитов [11], что улучшает микроциркуляцию и облегчает доставку кислорода к тканям. Ранее одним из нас [10] было показано, что у больного с синдромом малого сердечного выброса на фоне введения экзогенного фосфокреатина удалось добиться нормализации гемодинамики на фоне более низкого темпа инфузии допамина и норадреналина. В настоящем исследовании

Таблица 5.

Сравнительные данные дозирования норадrenalина в обеих группах (M ± m)

Группы	исходные	12 часов	24 часа	48 часов
1 группа	0,69 ± 0,05	0,75 ± 0,05	0,79 ± 0,04	0,96 ± 0,04
2 группа	0,69 ± 0,04	0,60 ± 0,05	0,40 ± 0,04*	0,21 ± 0,03**

Примечание : \* – P<0.05, \*\* – P<0.01 при сравнении с аналогичными сроками в 1-й группе

довании аналогичный эффект экзогенного фосфокреатина отчетливо продемонстрирован у пациентов на фоне септического шока. Небольшое количество исследований как по количеству, так и по продолжительности наблюдения не позволяет в настоящее время говорить о клиническом эффекте фосфокреатина в отношении летальности и требует дальнейшего продолжения исследований в данном направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют рассматривать введение экзогенного фосфокреатина (препарат Неотон) в качестве адьювантной терапии при лечении пациентов с септическим шоком, поскольку его назначение улучшает параметры гемодинамики, уменьшает степень тканевой гипоксии и позволяет снижать дозы норадrenalина.

*В.Д. Слепушкин, Р.Г. Мусабеков, Д.П. Доев*

*ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, РФ*

### АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ФОСФОКРЕАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Назначение экзогенного фосфокреатина пациентам с септическим шоком в комплексе интенсивной терапии улучшает показатели центральной гемодинамики, способствует уменьшению степени гипок-

сии, позволяет существенно снизить дозы инфузируемого норадrenalина.

**Ключевые слова:** септический шок, экзогенный фосфокреатин, гемодинамика, гипоксия

*V.D. Slepouschkin, R.M. Musabekov, D.P.Doev*

*North Osetian Medical Academia, Russia, Vladikavkaz, RF*

### ADJUVANT THERAPY BY PHOSPHOCREATINE IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

The prescription of exogenous phosphocreatine in patients with septic shock in a complex of intensive therapy improves the indexes of central hemodynamics, helps

to reduce hypoxia degree, helps to reduce the doses of infusing norepinephrine significantly.

**Key words:** septic shock, exogenous phosphocreatine, hemodynamics, hypoxia.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В. [и др.] Результаты применения экзогенного креатинфосфата при операциях аортокоронарного шунтирования с экстракорпоральным кровообращением у пациентов со сниженными резервами миокарда. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2012; 7, 4: 1-4.
2. Голиков А.П., Рябинин В.А., Павлов В.А., Авилова О.А. Клинические и гемодинамические эффекты фосфокреатина при осложненном инфаркте миокарда. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 246-255.
3. Иоселлиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Орга-

## REFERENCES

1. Baraev O.V., Zotov A.S., Il'in M.V. [i dr.] Rezul'taty primeneniya ekzogenogo kreatinfosfata pri operatsiyakh aortokoronarnogo shuntirovaniya s ekstrakorporal'nym krovoobrashcheniem u patsientov so snizhennymi rezervami miokarda. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2012; 7, 4: 1-4.
2. Golikov A.P., Ryabinin V.A., Pavlov V.A., Avilova O.A. Klinicheskie i gemodinamicheskie efekty fosfokreatina pri oslozhnennom infarkte miokarda. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 246-255.
3. Ioselliani D.G., Koledinskii A.G., Kuchkina N.V. Ogranichivayet li vnutrikoronarnoe vvedenie fosfokreatinareperfu-zi-

- ничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотетственной коронарной артерии в остром периоде инфаркта. *Интервенционная кардиология*. 2004; 6: 11-16.
4. Карсанов А.М., Слепушкин В.Д., Маскин С.С., Коровин А.Я. Сепсис с позиций доказательной медицины. Владикавказ; 2015. 190.
  5. Крыжановский С.А., Каверина Н.В., Вититнова М.В. [и др.] Эффективность экзогенного фосфокреатина при экспериментальном инфаркте миокарда. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 153-178.
  6. Козлов И.А. Профилактика периперационных кардиальных осложнений с помощью адьювантных лекарственных средств у некардиохирургических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2015; 3: 3-10.
  7. Козлов И.А., Яворовский А.Г., ред. Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. Москва: РИА «ФармЭтика»; 2017. 226.
  8. Маринеску Г. Шок. Терминология и классификации. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. Бухарест: Военное издательство; 1981. 424.
  9. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. [и др.] Сепсис. Клинико-патологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: ИнтелТек; 2004. 291.
  10. Николаенко Э.М., Семеновский М.Л. Фосфокреатин и комплекс интенсивной терапии больных, оперированных на открытом сердце: предпосылки, первый опыт и перспективы. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 344-355.
  11. Пиацинза Дж., Струмиа Э., Лоренц Э., Боргоглио Р. Влияние креатинфосфата на эритроциты. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 316-324.
  12. Робинсон Л.А. Фосфокреатин-дополнительный компонент при кардиоплегии, обладающий защитными свойствами. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 105-119.
  13. Руднов В.А., Брезгин Ф.Н. Гемодинамическая поддержка при септическом шоке: Методическое пособие. Екатеринбург; 2012. 24.
  14. Сакс В.А. Фосфокреатинновый путь внутриклеточного транспорта энергии: современное состояние исследований. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 9-16.
  15. Теэсалу Р.В., Виигимаа М.В., Рахумаа И.Э., Йюду Т.Э. Влияние фосфокреатина на агрегацию тромбоцитов-показатели центральной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 261-266.
  16. Шалаев С.В., Панченко Е.П., Гиоргадзе М.Л., Грацианский Н.А. Фосфокреатин. Влияние на агрегацию тромбоцитов у больных стенокардией. В кн.: Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е., ред. Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. М.: Наука; 2014: 255-260.
  17. Camilova U.K., Katsenovich R.A., Kosto S.Z. Combined use of creatine phosphate and nifedipine for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Curr. Ther. Res.* 1991; 50: 591-598.
  18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. [et al.] Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016; 23, 4: 637-647. doi:10.1093/icvts/ivw171.
  19. Mastroberto P., Chello M., Zofrea S. [et al.] Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery. *Vascular and Endovascular Surgery*. 1995; 29, 4: 255-260.
  20. Raisero A., Bargiggia G.S., Bertucci [et al.] Clinical evaluation of phosphocreatine effect during acute myocardial infarction: a multicenter study. In: Tronconi L., SaKS V.E. onnoe povrezhdenie miokarda pri angioplastike infarktotvetstvennoi koronarnoi arterii v ostrom periode infarkta. *Interventsionnaya kardiologiya*. 2004; 6: 11-16.
  21. Karsanov A.M., Slepshkin V.D., Maskin S.S., Korovin A.Ya. Sepsis s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Vladikavkaz; 2015. 190.
  22. Kryzhanovskii S.A., Kaverina N.V., Vititnova M.V. [i dr.] Effektivnost' ekzogenogo fosfokreatina pri eksperimental'nom infarkte miokarda. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 153-178.
  23. Kozlov I.A. Profilaktika perioperatsionnykh kardial'nykh oslozhnenii s pomoshch'yu ad'yuvantnykh lekartsvennykh sredstv u nekardiokhirurgicheskikh bol'nykh. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2015; 3: 3-10.
  24. Kozlov I.A., Yavorovskii A.G., red. Ad'yuvantnaya kardioproteksiya u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh. Moskva: RIA «FarmEtika»; 2017. 226.
  25. Marinesku G. Shok. Terminologiya i klassifikatsii. Shokovaya kletka. Patofiziologiya i lechenie. Bukharest: Voennoe izdatel'stvo; 1981. 424.
  26. Moroz V.V., Lukach V.N., Shifman E.M. [i dr.] Sepsis. Kliniko-patofiziologicheskije aspekty intensivnoi terapii. Petrozavodsk: IntelTek; 2004. 291.
  27. Nikolaenko E.M., Semenovskii M.L. Fosfokreatin i komplekse intensivnoi terapii bol'nykh, operirovannykh na otkrytom serdtse: predposylki, pervyi opyt i perspektivy. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 344-355.
  28. Piatsenza Dzh., Strumia E., Lorents E., Borgoglio R. Vliyanie kreatinfosfata na eritrotsity. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 316-324.
  29. Robinson L.A. Fosfokreatin-dopolnitel'nyi komponent pri kardioplegii, obladayushchii zashchitnymi svoistvami. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 105-119.
  30. Rudnov V.A., Brezgin F.N. Gemodinamicheskaya podderzhka pri septicheskom shoke: Metodicheskoe posobie. Ekaterinburg; 2012. 24.
  31. Saks V.A. Fosfokreatinovyj put' vnukrikletochnogo transporta energii: sovremennoe sostoyanie issledovaniij. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 9-16.
  32. Teesalu R.V., Viigimaa M.V., Rakhumaa I.E., Iyudu T.E. Vliyaniefosfokreatinanaagregatsiyutrombotsitovipokazatelitsentral'noigemodinamikiubol'nykhostрым инфарктом миокарда. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 261-266.
  33. Shalaev S.V., Panchenko E.P., Giorgadze M.L., Gratsianskii N.A. Fosofkratin. Vliyanie na agregatsiyu trombotsitov u bol'nykh stenokardiei. V kn.: Saksa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E., red. Fosfokreatin: biokhimicheskoe i farmakologicheskoe deistvie i klinicheskoe primenenie. M.: Nauka; 2014: 255-260.
  34. Camilova U.K., Katsenovich R.A., Kosto S.Z. Combined use of creatine phosphate and nifedipine for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Curr. Ther. Res.* 1991; 50: 591-598.
  35. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. [et al.] Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016; 23, 4: 637-647. doi:10.1093/icvts/ivw171.
  36. Mastroberto P., Chello M., Zofrea S. [et al.] Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery. *Vascular and Endovascular Surgery*. 1995; 29, 4: 255-260.
  37. Raisero A., Bargiggia G.S., Bertucci [et al.] Clinical evaluation of phosphocreatine effect during acute myocardial infarction: a multicenter study. In: Tronconi L., SaKS V.E.

- Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery. *Vascular and Endovascular Surgery*. 1995; 29, 4: 255-260.
20. Raisero A., Bargiggia G.S., Bertucci [et al.] Clinical evaluation of phosphocreatin effect during acute myocardial infarction: a multicenter study. In: Tronconi L., SaKS V.E. (eds.). *International meeting in cardiology and cardiosurgery*. Pavia; 1989: 139-148.
  21. Reimers B., Maddaltna F., Cacciavilani L. [et al.] La fosfocreatina nell'infartomiocardico acuto : studio randomizzato multicentrico II. *Cujre*. 1994; 11: 345-354.
  22. Semenovskiy M.L., Shumakov V.L., Sharov V.G. [et al.] Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine: clinical, ultrastructural and biochemical evaluation. *J. Thor. Cardiovascular Surg*. 1987; 94, 5: 762-769.
  23. Sharov V.G. [et al.] Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (Neoton). *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*. 1986; 35: 101-114.
  24. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatin phosphate pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29 (2): 99-123.
- (eds.). *International meeting in cardiology and cardiosurgery*. Pavia; 1989: 139-148.
  21. Reimers B., Maddaltna F., Cacciavilani L. [et al.] La fosfocreatina nell'infartomiocardico acuto : studio randomizzato multicentrico II. *Cujre*. 1994; 11: 345-354.
  22. Semenovskiy M.L., Shumakov V.L., Sharov V.G. [et al.] Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine: clinical, ultrastructural and biochemical evaluation. *J. Thor. Cardiovascular Surg*. 1987; 94, 5: 762-769.
  23. Sharov V.G. [et al.] Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (Neoton). *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*. 1986; 35: 101-114.
  24. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatin phosphate pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29 (2): 99-123.