

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
КРЕАТИНФОСФАТА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
ПОСЛЕ ЭКСТРЕННОЙ КОРОНРОАНГИОГРАФИИ**

Цапаева Н.Л.¹, Бураковская Е.В.², Короткин А.М.², Версоцкий А.Г.², Качан Т.И.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

²УЗ «4 ГКБ имени Н.Е. Савченко» г. Минска

**RESULTS OF INTRAVENOUS CREATININE PHOSPHATE ADMINISTRATION IN
ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER EMERGENCY CORONARY
ANGIOGRAPHY**

Sapayeva N.L.¹, Burakovskaya E.V.², Korotkin A.M.², Versockij A.G.², Kachan T.I.²

Belarusian State Medical University

4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko

Аннотация. В статье представлены результаты исследования по оценке эффективности внутривенного применения креатинфосфата (КФ) для кардиопротекции у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после экстренной коронароангиографии и первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ). Оценка эффективности проводилась по динамике биомаркеров повреждения миокарда — высокочувствительного тропонина (hsT) и NT-proBNP, а также по фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Результаты показали, что применение КФ приводит к достоверно более быстрому снижению уровня высокочувствительного тропонина, улучшает сократительную функцию миокарда и снижает риск жизнеугрожающих аритмий. Включение креатинфосфата в схему лечения после реваскуляризации миокарда уменьшает зону ишемического повреждения, снижает риск осложнений и является обоснованным методом биомаркер-контролируемой кардиопротекции, особенно у пациентов со сниженной функцией левого желудочка.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, биомаркеры острого повреждения миокарда, биомеханического стресса, креатинфосфат.

Abstract. This article presents the results of a study evaluating the efficacy of intravenous creatine phosphate (CP) for cardioprotection in patients with acute coronary syndrome (ACS) following emergency coronary angiography and primary percutaneous coronary intervention (pPCI). Efficacy was assessed based on changes in myocardial injury biomarkers—high-sensitivity troponin (hsT) and NT-proBNP—as well as left ventricular ejection fraction (EF). The results showed that CP leads to a significantly more rapid decrease in hsTn levels, improves myocardial contractility, and reduces the risk of life-threatening arrhythmias. Including creatine

phosphate in the treatment regimen after myocardial revascularization reduces the area of ischemic damage, decreases the risk of complications, and is a valid method of biomarker-guided cardioprotection, especially in patients with reduced left ventricular function.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, biomarkers of acute myocardial injury, biomechanical stress, creatine phosphate

Введение. Возникшие в результате ишемии морфофункциональные изменения миокарда при ОИМ/ОКС не удается ликвидировать простым восстановлением оксигенации [1,2]. Парадокс состоит в том, что кислород в реперфузируемом миокарде сам выступает в роли патогенного фактора. Соответственно, для устранения индуцированных ишемией нарушений, кроме улучшения оксигенации ткани, требуется комплексная коррекция механизмов генерации энергии, работы ионных насосов и восстановление ионного баланса клетки [3]. В соответствии с протоколами лечения пациентов с ОКС/ОИМ первичное чрезкожное коронарное вмешательство (пЧКВ) должно проводиться в течение максимум 2-х часов после установления диагноза. При этом необходимо учитывать, что при самом технически совершенном выполнении процедуры коронарной ангиопластики и стентирования, практически неизбежным является повреждение эндотелия в зоне устраняемого стеноза. В соответствии с Рекомендациями диагностики и лечения пациентов с ОКС повышение уровня высокочувствительного тропонина I (hsT) более, чем в 5 раз после первичного ЧКВ свидетельствует об увеличении зоны повреждения миокарда. Известно, что предикторной ценностью обладают маркеры: миокардиального повреждения (высокочувствительный Тропонин - hsT), биомеханического стресса (N-концевой пропептид натрийуретического пептида NT-proBNP). В этом аспекте совершенствование стратегии «адекватной защиты миокарда» при выполнении рентгенэндоваскулярных вмешательств после выполнения пЧКВ представляется чрезвычайно актуальной и целесообразной, что собственно является этапом ранней профилактики развития осложнений, включая

аритмические, формирование ишемической миокардиопатии и сердечной недостаточности. Препаратом такой направленности является экзогенный Креатинфосфат (КФ). За последние годы появился целый ряд серьезных публикаций по применению экзогенного креатинфосфата для кардиопротекции [4,5,6], глубоких экспериментальных исследований [7,8,9] и обзоров, посвященных этому препарату [2,9,10].

Новая стратегическая концепция – биомаркер-контролируемая терапия – основана на допущении, что динамика целого ряда биомаркеров может ассоциироваться с вероятностью развития осложнений и с так называемым «ответом на лечение» [11]

В представленном исследовании анализируются результаты применения КФ после проведения экстренного ЧКВ у пациентов с ОКС/ОИМ, которые являются фрагментом законченной научно-исследовательской работы «Изучить патогенетические механизмы формирования сердечной недостаточности в раннем и отсроченном периодах острого инфаркта миокарда».

Цель исследования. Изучить эффективность биомаркер-контролируемой терапии у пациентов с ОКС/ОИМ при включении в схему лечения Креатинфосфата.

Обследование пациентов проводилось на базе кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «БГМУ» - УЗ «4 ГКБ имени Н.Е. Савченко» г. Минска. Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетами по биомедицинской этике УО «БГМУ» и 4 ГКБ.

Материалы и методы. В представленном фрагменте анализируются результаты обследования 58 пациентов с ОКС/ОИМ, которым в течение двух часов после возникновения ангинозного приступа проведена экстренная коронароангиография. 42 пациентам (28 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 72 проведено пЧКВ: рентгенэндоваскулярная реваскуляризация

миокарда (РЭМ). Из них были сформированы 2 группы: 1 основная группа (n=24), в которой после коронароангиографии (КАГ), начато в/венное введение КФ, и 1 группа сравнения (n=18) без включения в схему лечения КФ. У 16 пациентов (10 мужчин и 6 женщин), в возрасте от 61 до 81 года диагностировано мультифокальное поражение коронарного русла без возможности проведения стентирования или АКШ, из которых были сформированы следующие группы: 2 основная группа (n=10), в которой после коронароангиографии (КАГ), начато в/венное введение КФ, и 2 группа сравнения (n=6) без включения в схему лечения КФ. По возрастным характеристикам и наличием коморбидной патологии (наличие АГ, нарушение жирового, углеводного и липидного обмена) сравниваемые группы были сопоставимы. Лечение ОИМ проводилось в строгом соответствии с протоколами лечения пациентов с ОИМ/ОКС.

Селективная коронароангиография выполнялась по методу Judkins, не менее, чем в 7-ми проекциях для системы левой коронарной артерии (ЛКА) и не менее, чем в 4-ех проекциях для правой коронарной артерии (ПКА). Эффективность реваскуляризации оценивали согласно стандартным Рекомендациям по первичному и плановому ЧКВ, дополненным и уточненным (ACCF / AHA / SCAI / ESC / ВНОК, 2012) - восстановление кровотока в коронарных артериях TIMI3 с сохранением всех ветвей стентированной КА. *Определение высокочувствительного тропонина (hsT) и концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP)* проводилось на экспресс-анализаторе Mitsubishi Chemical Europe GmbH RATHFAST TM. Динамика уровней биомаркеров проводилась через два часа после РЭМ, на 1,2,10 сутки введения Креатинфосфата. Состояние сократительной способности миокарда - фракцию выброса (ФВ%) левого желудочка оценивали на 1 и 10 сутки после РЭМ по результатам ЭХО-КГ.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 7.0 на основе общепринятых

методов математической статистики. Количественные параметры представлены в виде медианы. Размер анализируемых групп представлен как «n». Статистическую гипотезу равенства распределений принимали при достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обоснованием выбора Креатинфосфата как метода воздействия в нашей работе являются установленные механизмы нарушения процессов энергетики миокарда при остром повреждении миокарда [2]. Ишемия миокарда характеризуется каскадом прогрессирующих изменений метаболизма ишемизированных кардиомиоцитов, а после реперфузии к этому присоединяется и реперфузионное повреждение. Ишемия миокарда складывается из сочетания как повреждающих, так и компенсаторных факторов. Ишемия приводит к депрессии энергообразования в кардиомиоцитах, нарушению транспорта субстратов в клетку и удалению из нее продуктов метаболизма. При этом снижается концентрация КФ и АТФ, повышается внутриклеточное содержание неорганического фосфора и H^+ . Эти метаболиты сдвигают рН цитоплазмы в кислую сторону, что снижает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} . Недостаток АТФ в миофибриллах порождает два эффекта. Во-первых, снижается количество «мостиков» между нитями актина и миозина, что ведет к снижению силы сокращения, во-вторых, некоторые из этих связей теряют динамизм и становятся неразмыкающимися, т.е. возникает контрактура. Последствием такой контрактуры является нарушение растяжимости миокарда и, соответственно, снижение наполнения камер сердца кровью. Первым защитным механизмом, срабатывающим при ишемии, является открытие АТФ-зависимых K^+ каналов и выход калия из клетки по градиенту концентрации. Последствием этого является укорочение времени потенциала действия, в течение которого Ca^{2+} входит в клетку и активируют миофибриллы. Депрессия ресинтеза АТФ ведет к ее распаду до аденозина, который выходит из клетки, диффундирует к приводящим артериолам,

вызывая их дилатацию. Еще один защитный эффект аденозина связан с тем, что он связывает адренорецепторы и, таким образом, блокирует действие норадреналина на кардиомиоциты. Восстановление кровотока в зоне ишемии приводит к ее гиперемии и гипероксии. На фоне повреждения митохондрий количество кислорода оказывается избыточным и из неиспользованной его части образуются активные формы кислорода (АФК), в том числе перекись водорода и оксид радикал. Вторым неблагоприятным последствием реперфузии является формирование гиперконтрактуры кардиомиоцитов. Механизм возникновения гиперконтрактуры имеет парадоксальный характер. После непродолжительной ишемии снижение энергетического потенциала клеток носит обратимый характер. Уровень АТФ довольно быстро восстанавливается, но ожидаемой нормализации работы кардиомиоцитов не происходит из-за развития внутриклеточного ацидоза. Для его коррекции активируются процессы ионного транспорта: Na^+/H^+ ; $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$. Повышение содержания Na^+ в клетке увеличивает ее гидратацию, что в свою очередь усиливает трансмембранные потоки $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. В результате возрастает внутриклеточная концентрация Ca^{2+} . Следует отметить, что эти процессы происходят только в клетках, подвергшихся ишемии. Остальной миокард работает в «нормальном» режиме. Миокард представляет собой синхронно работающий синцитий и появление в нем очага клеток с измененным метаболизмом, нарушает интегральную целостность миокарда. Все эти события имеют ряд клинических последствий. Во-первых, повышение концентрации внутриклеточного Na^+ приводит к электрической нестабильности миокарда и, соответственно, возникновению аритмий. Во-вторых, повышенное содержание внутриклеточного Ca^{2+} на фоне восстановленных энергетических возможностей клетки интенсифицирует работу саркоплазматического ретикулума. Захват и выброс Ca^{2+} становятся источниками диссинхронизации работы клеток, что также ведет к возникновению аритмий. В-третьих, высокое содержание кальция вызывает

контрактуру миофибрилл клетки. Пытаясь ликвидировать этот гиперкальциноз, клетка сбрасывает Ca^{2+} через межклеточные щелевые контакты в интактные клетки. Это приводит к генерализации контрактуры – гиперконтрактуре.

Ожидаемый результат применения экзогенного КФ основывался на результатах исследований [7,8,9], которые продемонстрировали, что экзогенный ФК:

- при острой коронарной окклюзии нормализует деятельность сердца и предохраняет мембраны кардиомиоцитов от ишемических повреждений;
- увеличивает коллатеральный кровоток, в том числе за счет снижения вязкости крови и предотвращения агрегации тромбоцитов на поврежденной сосудистой стенке в очаге ишемического поражения;
- значительно сокращает зону относительной ишемии миокарда и уменьшает площадь некроза миокарда;
- обладает антиаритмическими и антифибрилляторными свойствами.

Выбор схемы применения КФ основан на данных о применении экзогенного КФ (Неотона) у пациентов с ОИМ [2,11,12] и рекомендаций производителя. В нашем исследовании использовался Креатинфосфат (КФ) - лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, (СП ООО Фармлэнд, РБ), регистрационное удостоверение №19/12/2019 МЗ РБ) по следующей схеме:

1 сутки после нЧКВ – 12 г : 3г на 50 мл воды для инъекций в течение 30 мин. внутривенно капельно, затем 9г на 200 мл 5% глюкозы в течение 2 часов внутривенно капельно;

2 сутки – 6 г: 3г на 50 мл воды для инъекций в течение 30 мин внутривенно капельно 2 раза в сутки;

3 – 5 сутки – 4 г: 2г на 50 мл воды для инъекций в течение 30 мин внутривенно капельно 2 раза в сутки, утвержденной МЗ РБ «Алгоритм определения вероятности сердечной недостаточности в остром периоде

инфаркта миокарда». Инструкция по применению, регистрационный № 108-1124, 2024г, Минск.

Сравнительный анализ показателей биомаркеров повреждения миокарда в основной группе и в 1 группе сравнения в процессе внутривенного применения креатинфосфата представлена на рисунке 1.

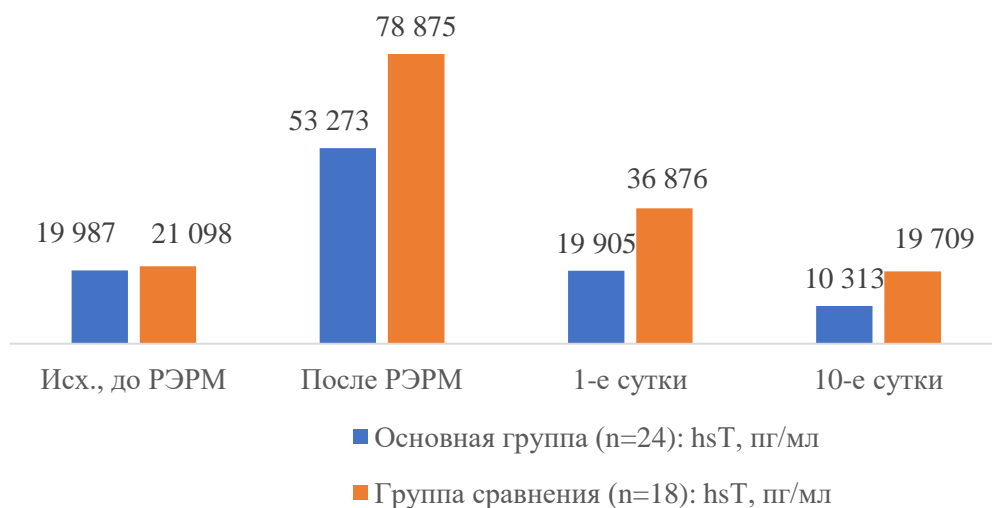


Рисунок 1 – Динамика показателей биомаркеров повреждения миокарда в основной группе и в 1 группе сравнения в процессе внутривенного применения креатинфосфата

Как следует из представленных данных на рисунке 1, сама процедура реваскуляризации миокарда сопровождалась усугублением ишемии миокарда, о чем свидетельствует повышение уровня тропонина в основной, группе на 126%-186%, в группе сравнения на 136%-204%. У одного пациента наблюдалось увеличение значения hsT после пЧКВ на 900%. Включение в схему лечения КФ привело к снижению этого показателя в основной группе на 45,6% - на первые и на 76,6% - на вторые сутки после введения нагрузочной дозы КФ. Динамика снижения тропонина в группе сравнения на 1-2 сутки составила 24% и 36,5%, соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований Перепеч Н. Б. и соавт., 2001г. [18] и Guo-Han C. с соавторами, 2013г. [19], которые убедительно доказали, что интраоперационное использование КФ уменьшает функциональную

депрессию миокарда, достоверно снижая уровни биохимических маркеров (ЛДГ, КФК, Тропонин-Т, малоновый диальдегид), предохраняя кардиомиоциты от структурных повреждений митохондрий. В таблице 1 представлена сравнительная динамика уровней маркеров повреждения миокарда у пациентов, получавших и не получавших креатинфосфат.

Таблица 1 – Динамика уровней маркеров повреждения миокарда у пациентов 1 основной группы и 1 группы сравнения

Показатели	1 основная группа, n=18			1 группа сравнения, n=16		
	исх	10 сут	1 мес	исх	10 сут	1 мес
<i>hsT, нг/мл</i>	59381,7 1143;128224	42*** 14,8;69	14*** 6;22	48907 1285;26776	54,7*** 6,95;490	20*** 12;28
<i>NT-proBNP, нг/мл</i>	2136,8 198;4353	219,4*** 139,7;298***	101*** 57;116	2101,14 188,4;3178	372*** 102;2975	147*** 126;204
<i>ФВ, %</i>	41,8 30,4;51,1	44,8* 34,2;49,2	50,5** 34,4;52,2	42,8 29,4;49,7	41,5 29,8;42,2	44,5 31,1;49,3

Примечание. Различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Включение в схему лечения КФ привело к снижению этого показателя в основной группе на 45,6% - на первые и на 76,6% - на вторые сутки после введения нагрузочной дозы КФ. Динамика снижения тропонина в группе сравнения на 1-2 сутки составила 24% и 36,5%, соответственно; уровень достоверности исследуемых показателей между группами ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Полученные данные сопоставимы с результатами исследований Перепеч Н. Б. и соавт., 2001г. [13] и Guo-Han C. с соавторами, 2014г.[14], которые убедительно доказали, что интраоперационное использование КФ уменьшает функциональную депрессию миокарда, достоверно снижая уровни биохимических маркеров, предохраняя кардиомиоциты от структурных повреждений митохондрий. Анализ уровней показателя биомеханического стресса – NTproBNP, показывает его диагностическую значимость не только как маркера биомеханического стресса и фиброза миокарда, но и как

показателя острого повреждения миокарда. Достоверное снижение отмечено со вторых суток как в основной, так и в контрольной группах. На 10 сутки в группе сравнения уровень NTproBNP остается повышенным, что показывает прогностическую значимость этих показателей в аспекте биомаркер-контролируемого мониторинга. Отмечен выраженный антиаритмический эффект КФ у пациентов с желудочковой экстрасистолией после введения 12 г препарата.

В таблице 2 представлена наиболее тяжелая когорта пациентов с множественным поражением коронарных артерий, когда отягчающим фактором является миокардиальная микроциркуляторная дисфункция, обусловленная мультифокальным поражением коронарного русла, при которой проведение эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда невозможно. У всех пациентов исходно определяется низкая фракция выброса, у большинства пациентов зарегистрирована желудочковая экстрасистолия. Креатинфосфат по описанной выше схеме применен у 10 пациентов после проведения коронарографии. 6 пациентов отказались участвовать в исследовании. Как следует из представленной таблицы 2, в основной группе достоверно улучшилась сократительная способность миокарда и отмечен антиаритмический эффект после введения первой дозы препарата.

Таблица 2 – Динамика биомаркеров повреждения миокарда и его сократительной способности в процессе лечения креатинфосфатом у пациентов с мультифокальным поражением коронарного русла

Показатели	2 основная группа, n=10		2 группа сравнения, n=6	
	после КАГ	10 сут	после КАГ	10 сут
<i>hsT, нг/мл</i>	49391,8 (1043;32224)	20,6*** 14,8;59	48907,6 1285;26776	103,7*** 16,95;390
<i>NT-proBNP, нг/мл</i>	2136,8 198;7353	272*** 102;2975	2011,14 17,4;178	319,4* 10,7;298
<i>ФВ, %</i>	38,8 30,4;49,1	45,5* 39,4;52,2	33,4 31,4;41,3	34,9 31,8;39,2
Аритмии	жизнеугрожающих нет		фибрилляция	

		желудочков у 2 пациентов
--	--	--------------------------

Примечание. Различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

В течение первых 10 суток у пациентов, которым была проведена успешная РЭРМ, летальных случаев в 1 основной группе не наблюдалось, в 1 группе сравнения один пациент (5,55%) умер от ОНМК. У пациентов с множественными стенозами коронарных артерий, у которых проведение эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда было невозможно, летальность составила: в группе КФ (n=10) 10% (1 пациент умер от кардиогенного шока); в группе пациентов (n=6), отказавшихся участвовать в

В течение 6 месяцев наблюдения в 1 основной группе умер один пациент (4,1%) от вирусной пневмонии; в 1 группе сравнения летальность составила 11,1% – 2 пациента из 18 умерли от прогрессирующей сердечной недостаточности. Во 2 основной группе при включении в схему лечения креатинфосфата летальность составила 10%, без включения – 66,6% (4 пациента из 6).

Таким образом, разработанная схема внутривенной инфузии креатинфосфата сразу после реваскуляризации миокарда достоверно уменьшает зону ишемического повреждения миокарда, снижает риск развития жизнеугрожающих аритмий и формирования сердечной недостаточности и является абсолютно обоснованной у пациентов с исходно сниженной сократительной функцией левого желудочка и у пациентов с мультифокальным поражением коронарного русла.

Выражаем благодарность всем сотрудникам анестезиолого-реанимационного отделения терапевтического профиля, инфарктного отделения, отделения функциональной диагностики, принимавшим участие в проведении исследования.

Используемая литература

3

%

1. D., Rodrigues B. /Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy// Am J Physiol Heart Circ Physiol.-2006.-V291.-P.2489-1506
2. Landoni G., Zangrill A., Lomivorotov V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* Oct; 2016.-V.- 23.-P. 637-646. doi: 10.1093/icvts/ivw171
3. Phosphocreatine Interacts with Phospholipids, Affects Membrane Properties and Exerts Membrane-Protective Effects./ Tokarska-Schlattner M., Epanand Raquel F., Meiler F., Zandomenigh G.// *PLOS ONE*.-2012.-V7.-P. 2-11
4. Kovalev S. A., Belov V. N., O. A. Osipova (2015) Effektivnost' fosfokreatina u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i serdechnoy nedostatochnost'yu posle khirurgicheskoy revaskulyarizatsii miokarda [The effectiveness of phosphocreatine in patients with coronary heart disease and heart failure after surgical myocardial revascularization.] *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*, no 4, pp. 314–317
5. Ke-Wu D., Xu-Bo S., Ying-Xin Z. et al. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*, 2015, vol. 66, № 2, p. 163–168. doi: 10.1177/0003319713515996
6. Parve S., Aliakberova G. I., Gylmanov A. A., Abdulganieva D. I. Role of Exogenous Phosphocreatine in Chemotherapy-induced Cardiomyopathy. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2017, vol. 18, № 2, p. 82–87. PMID: 29038417
7. Sun Z., Lan X., Ahsan A. et al. Phosphocreatine protects against LPS-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation. *Apoptosis*, 2016, 21 (3), p. 283–297. doi: 10.1007/s10495-015-1210-5
8. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res.*, 2015, vol. 7, № 4, p. 242–247. doi: 10.14740/jocmr2087w. Epub 2015 Feb 9
9. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart Lung Circ.*, 2017, vol. 26, № 10, p. 1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020. PMID: 28392102

10. 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: S 1053-0770(17)30671-7. doi: 10.1053/j.jvca.2017.07.024.
11. Berezin A.E. Biological markers of cardiovascular diseases. Part 4. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in the stratification of patients with heart failure. Lambert Academic Publishing GmbH. Moscow, 2015. – 329 p.
Perepech N. B., Nedoshivin O. A., Nesterova I. V. (2001) Neoton i tromboliticheskaya terapiya pri infarkte miokarda [Neoton i tromboliticheskaya terapiya pri infarkte miokarda] *Ter. archive*, no. 9, p. 50–55. PMID:11642083
12. Ruda M. Ya., Samarenko M. B., Afonskaya N. I., Saks V. A. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.*, 1988, vol. 116, № 2, pt 1, p. 393–397. PMID: 2456682
13. Perepech N. B., Nedoshivin O. A., Nesterova I. V. (2001) Neoton i tromboliticheskaya terapiya pri infarkte miokarda [Neoton i tromboliticheskaya terapiya pri infarkte miokarda] *Ter. archive*, no. 9, p. 50–55. PMID:11642083
14. Guo-Han C., Jian-Hua G. ,Xuan H., Jiny W. ,Rong L. ,Zhong-Min L. Role of creatinephosphateasa myoprotective agent during coronary artery bypass graftinelderly patients. *Coron. Artery Dis.*2013;24(1):48–53. 2013;24(1):48–53 г