



# Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART

С.Н. Терешенко<sup>1,2</sup>, И.А. Черемисина<sup>3</sup>, А.А. Сафиуллина<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Альфасигма Рус», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность экзогенного фосфокреатина (ЭФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материалы и методы.** В общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART включены 842 пациента, которым проведен курс лечения ЭФ. До курса терапии ЭФ и после проводились следующие исследования: анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ) и шкале оценки клинического состояния, трансторакальная эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня пронатрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), скорости клубочковой фильтрации. Все пациенты до курса ЭФ получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

**Результаты.** Статистический анализ проводился в общей группе пациентов ( $n=842$ ), а также в группах пациентов А ( $n=418$ , ЭФ<20 г на курс) и Б ( $n=424$ , ЭФ≥20 г на курс). Полученные результаты демонстрируют положительное влияние курса терапии ЭФ у пациентов с ХСН на качество жизни, обратное ремоделирование левого желудочка, функциональный класс ХСН, а также концентрацию NT-proBNP, особенно в группе больных, получивших 20 г или более препарата.

**Заключение.** Применение ЭФ является перспективным фармакологическим методом лечения в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** наблюдательное исследование, экзогенный фосфокреатин, хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, консорциум КАРДИОНИС, цифровая платформа Энроллме.ру

**Для цитирования:** Терешенко С.Н., Черемисина И.А., Сафиуллина А.А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART. Терапевтический архив. 2022;94(4):517–523. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201450

ORIGINAL ARTICLE

## The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART

Sergey N. Tereshchenko<sup>1,2</sup>, Irina A. Cheremisina<sup>3</sup>, Alfiya A. Safiullina<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Alfasigma Rus LLC, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the efficacy and safety of exogenous phosphocreatine (EF) in patients with chronic heart failure (CHF).

**Materials and methods.** The all-Russian prospective observational study BYHEART included 842 patients who were treated with EF. Before and after the course of EF therapy, the following studies were conducted: a questionnaire on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and a clinical condition assessment scale (SHOCK), transthoracic echocardiography with an assessment of the left ventricular ejection fraction, a 6-minute walk test, determination of the level of pro-natriuretic N-terminal peptide (NT-proBNP), glomerular filtration rate. All patients before the course of EF received long-term optimal drug therapy of CHF.

**Results.** Statistical analysis was carried out in the general group of patients ( $n=842$ ), as well as in groups of patients А ( $n=418$ , the course of treatment of EF is less than 20 g/course) and group В ( $n=424$ , the course of treatment of EF is greater than or equal to 20 g/course). The results obtained demonstrate a positive effect of the use of the course of therapy of EF in patients with CHF on the quality of life (QOL), reverse left ventricular remodeling, functional class of CHF, as well as the concentration of NT-pro-BNP, especially in the group of patients who received more than 20 grams of the medication.

**Conclusion.** The use of EF is a promising pharmacological method of treatment in addition to optimal drug therapy in patients with CHF.

**Keywords:** observational study, exogenous phosphocreatin, chronic heart failure, quality of life, CARDIONIS Consortium, digital platform Enrollme.ru

**For citation:** Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):517–523. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201450

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(916)334-79-72; e-mail: a\_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ Alfiya A. Safiullina. E-mail: a\_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это многогранный и опасный для жизни синдром, который характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью, низким функциональным статусом и качеством жизни (КЖ), а также высокими затратами на лечение. Более 64 млн человек во всем мире страдают ХСН [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в разных странах мира варьирует от 0,3 до 5,3% [2]. В России распространенность ХСН достигает 7%, возрастая до 10% среди лиц старше 70 лет [3]. Плохой прогноз и высокая частота госпитализаций у пациентов с ХСН ассоциированы с низким КЖ [4]. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) испытывают значительные ограничения физической активности, которые ухудшают КЖ. Частота сердечных сокращений, тип СН, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уровень натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), симптомы и сопутствующие заболевания являются важными факторами, влияющими на КЖ [5–8]. Несомненно, повышение КЖ у больных с ХСН является актуальной задачей, решение которой позволит не только оценить эффективность проводимой терапии, но и повлиять на организацию помощи данной когорте пациентов. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) ХСН, КЖ не всегда имеет тенденцию к улучшению, в связи с чем было инициировано клиническое исследование ВУНЕАРТ, одна из главных целей которого — оценка влияния экзогенного фосфокреатина (ЭФ) на КЖ пациентов с ХСН. Промежуточные результаты данной работы свидетельствуют о достоверном повышении КЖ пациентов с ХСН после прохождения курса лечения ЭФ и сохранении показателя на удовлетворительном уровне в течение 6 мес после завершения терапии [9]. Согласно многочисленным исследованиям ЭФ обладает кардиопротективным эффектом, который реализуется посредством следующих механизмов: ЭФ стабилизирует бифосфолипидный слой клеточной мембраны в связи с высокой тропностью к ней и оказывает протективное действие при ишемическом, токсическом и инфекционном повреждении кардиомиоцита [10]. Также ЭФ воздействует на ионные каналы кардиомиоцита и обладает антиаритмическим эффектом [10].

Лекарственные средства на основе ЭФ, в том числе препарат Неотон («Альфасигма Рус», Италия), зарегистрированы в Российской Федерации и успешно применяются для лечения пациентов с ХСН. Ниже описаны результаты оценки эффективности и безопасности терапии ЭФ у пациентов с ХСН в исследовании ВУНЕАРТ.

## Материалы и методы

В российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке влияния ЭФ на качество жизни пациентов с ХСН ВУНЕАРТ включены 842 пациента из 78 центров в 34 городах РФ. В клиническом испытании участвовали 93 врача-исследователя. Данное исследование проведено в соответствии с требованиями Good clinical practice (надлежащая клиническая практика) на основании протокола, одобренного независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, и при консультативной поддержке научного консорциума «КАРДИОНИС», организованного ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Уведомление

об инициации настоящего исследования и промежуточные результаты опубликованы ранее [9, 11].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали следующим критериям включения: возраст старше 18 лет, диагностированная ХСН II–IV функционального класса (ФК) (с подтверждением в ходе скрининга: ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии – ЭхоКГ менее 50%; показатели теста 6-минутной ходьбы – 6МТХ менее 425 м), достигнутая стабилизация ОМТ ХСН (дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторов или диуретиков дотитрованы до оптимальных). Критерии исключения: противопоказания к использованию ЭФ в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению, активные злокачественные онкологические заболевания, острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 мес перед включением в исследование, запланированные хирургические вмешательства, участие в других клинических исследованиях, беременность и кормление грудью, любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

В зависимости от состояния пациента врач-исследователь назначал лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению, включая возможность начать лечение «ударными» дозами по 5–10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) внутривенно капельно со скоростью 4–5 г/ч в течение 3–5 дней с последующим переходом на внутривенное капельное введение (длительность инфузии не менее 30 мин) 1–2 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза в сутки в течение 2–6 нед либо сразу начать внутривенное капельное введение поддерживающих доз препарата (1–2 г в 50 мл воды для инъекций 2 раза в сутки в течение 2–6 нед).

В исследовании предусматривалось 4 визита: 1-й визит включения (В1), 2-й визит (В2) – по завершении курса (2–6 нед после В1 лечения ЭФ), 3-й визит – через 3 мес по завершении курса лечения (В3), 4-й визит – через 6 мес по завершении курса терапии препаратом (В4). У всех больных во время проводимых визитов врач-исследователь регистрировал демографические данные, сведения о состоянии пациентов (симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния – ШОКС), лабораторные показатели – только на В1 и В2 (NT-proBNP и скорость клубочковой фильтрации – СКФ), ФК ХСН (NYHA), качество жизни по MLHFQ [12], показатели 6МТХ, ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ только на В1 и В2, данные о сопутствующем лечении, а также детали назначенной лечащим врачом терапии ЭФ (продолжительность, средняя суточная доза, условия проведения курса терапии: стационар/дневной стационар/амбулаторно по усмотрению врача), включая переносимость, нежелательные явления и коррекцию курса лечения (если имели место).

## Статистическая обработка данных

Для сбора и обработки данных исследования применялась система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа «Энроллми.ру» (проект Сколково, Россия) [13]. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения ( $M$ ) и

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов****Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients**

Показатель	Общая группа, n=842	Группа А, n=418	Группа Б, n=424
Возраст, годы	62,4±12,2	62,4±12,2	62,4±12,2
Мужчины/женщины, абс. (%)	510 (60,6)/332 (39,4)	245 (58,6)/173 (41,4)	265 (62,5)/159 (37,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0±4,3	29,1±4,2	29,0±4,4
ФК ХСН (NYHA) II, абс. (%)	388 (46,1)	196 (46,9)	192 (45,9)
ФК ХСН (NYHA) III, абс. (%)	418 (49,6)	205 (49,0)	213 (51,0)
ФК ХСН (NYHA) IV, абс. (%)	36 (4,3)	17 (4,1)	19 (4,5)
ФВ ЛЖ сниженная (<40%), абс. (%)	257 (30,5)	117 (28,0)	140 (33,0)
ФВ ЛЖ умеренно сниженная (41–49%), абс. (%)	585 (69,5)	301 (72,0)	284 (67,0)

**Таблица 2. Этиологические причины ХСН у пациентов, включенных в исследование****Table 2. Etiological causes of chronic heart failure (CHF) in patients included in the study**

Пациенты, включенные в исследование, n=842	Диагноз, n=1556*	%
Ишемическая болезнь сердца	615	73,04
в том числе перенесенный инфаркт миокарда	332	39,43
Гипертоническая болезнь	326	38,72
Фибрилляция предсердий	106	12,59
Кардиомиопатия	82	9,74
Клапанные пороки сердца	54	6,41
Перенесенный миокардит	34	2,15
Ревматическая болезнь сердца	6	0,71
Химиотерапия и лучевая терапия	1	0,12

\*У пациента могло быть установлено более одного заболевания.

95% доверительного интервала (5–95%) при нормальном распределении, в виде медианы (*Med*) и значений 25% (нижнего) и 75% (верхнего) квартилей (Q 25–75%) – при ненормальном распределении. Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного *t*-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Категориальные переменные сравнивались с помощью теста  $\chi^2$  (хи-квадрат) или точного теста Фишера. Анализ первичных и вторичных конечных точек был проведен для полного набора данных (ITT – intention-to-treat – по намерению лечить). Числовое значение вероятности (*p*) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости, все значения *p* округлены до 3 знаков после запятой) демонстрировало статистическую значимость различий.

## Результаты

Анализ данных проводился для общей группы пациентов (*n*=842), а также групп пациентов А и Б, сформированных в зависимости от курса лечения ЭФ: группа А (*n*=418) – пациенты, получившие ЭФ<20 г на курс, и группа Б (*n*=424) – пациенты, получившие ЭФ≥20 г на курс.

Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование в общей популяции, группах А и Б, представлена в **табл. 1**.

**Таблица 3. Терапия пациентов во время наблюдения (n=827)****Table 3. Treatment of patients during follow-up (n=827)**

Препарат	Доля случаев назначения препарата, % (n)
ИАПФ/БРА/АРНИ	54,66 (452)/19,47 (161)/16,81 (115)
$\beta$ -Адреноблокаторы	81,99 (678)
АМКР	74,37 (615)
Диуретики	68,8 (569)

*Примечание.* БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Характеристика этиологических причин развития ХСН представлена в **табл. 2**.

Проанализирована терапия 827 пациентов, для 15 больных не было доступных данных о терапии СН. Пациенты, включенные в исследование, до начала терапии ЭФ получали ОМТ ХСН и находились в стабильном состоянии компенсации заболевания как минимум 30 дней. Подробная характеристика терапии ХСН представлена в **табл. 3**.

Анализ ОМТ ХСН показал, что лечение соответствовало клиническим рекомендациям и свидетельствовало о достаточной приверженности врача медикаментозной терапии. После проведенного курса лечения ЭФ у 73 (8,83%) больных были отменены петлевые диуретики и у 43 (5,19%) была снижена доза диуретиков.

Суммарный индекс по Миннесотскому опроснику КЖ у пациентов с ХСН (MLHFQ) регистрировался исследователями на каждом из 4 визитов исследования. В каждом из 21 вопроса пациентам предлагалось указать, насколько проявления ХСН мешают им жить так, как они хотели бы, используя шкалу: 0 (нет влияния), 1 (очень незначительно), 2 (мало), 3 (умеренно), 4 (значительно), 5 (очень сильно). Таким образом, суммарная оценка КЖ по опроснику MLHFQ варьирует от наивысшей (0 баллов) до наиболее низкой (105 баллов). Динамика суммарного индекса по Миннесотскому опроснику представлена в **табл. 4**. Согласно представленным данным на В2 после проведения курса терапии ЭФ по сравнению с В1 отмечалось статистически значимое снижение средних значений суммарного индекса в общей группе – с 61,52±18,54 до 45,48±17,88 (*p*<0,05), в группе А – с 61,01±17,22 до 45,77±17,80 (*p*<0,05), в группе Б – с 61,50±19,76 до 45,18±17,97 (*p*<0,05), что свидетельствует о повышении КЖ по самооценке пациента. Обращает на себя внимание, что в группе Б (16,32 балла) по

**Таблица 4.** Динамика суммарного индекса по Миннесотскому опроснику КЖ у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б**Table 4.** Dynamics of the total index according to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) in the total cohort, in groups A and B

Показатель	MLHFQ	B1	B2	p	B3	p*	B4	p**
Общая группа (n=842)		61,26±18,54	45,48±17,88	<0,05	36,78±17,14	<0,05	32,61±18,22	<0,05
Группа А (n=418)		61,01±17,22	45,77±17,80	<0,05	37,61±15,97	<0,05	32,30±15,40	<0,05
Группа Б (n=424)		61,50±19,76	45,18±17,97	<0,05	36,00±18,16	<0,05	32,90±20,52	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5: данные представлены в виде среднее±стандартное отклонения, p – сравнение B2 и B1; p\* – сравнение B3 и B1; p\*\* – сравнение B4 и B1. Парный критерий t-теста Стьюдента.

**Таблица 5.** Динамика суммарных баллов ШОКС у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б**Table 5.** Dynamics of total scores according to the Clinical Condition Assessment Scale in patients with CHF in the general cohort, in groups A and B

Показатель	ШОКС	B1	B2	p	B3	p*	B4	p**
Общая группа (n=842)		6,97±2,53	4,96±2,00	<0,05	4,66±1,88	<0,05	4,40±1,95	<0,05
Группа А (n=418)		6,96±2,69	4,91±2,05	<0,05	4,73±1,80	<0,05	4,36±1,94	<0,05
Группа Б (n=424)		6,98±2,37	5,00±1,96	<0,05	4,60±1,95	<0,05	4,44±1,96	<0,05

сравнению с группой А (15,24 балла) более выражена динамика в разнице баллов, что позволяет предположить большую эффективность курса лечения ЭФ≥20 г. При дальнейшем наблюдении на B3 и B4 также отмечалось достоверное снижение баллов по Миннесотскому опроснику как в общей группе, так и группах наблюдения. Таким образом, несмотря на то что после курса терапии прошло 3 и 6 мес, отмечалось улучшение КЖ пациентов, что, вероятнее всего, было обусловлено тщательным контролем со стороны врачей-исследователей над состоянием пациентов, а не только возможным долгосрочным эффектом препарата.

ШОКС при ХСН содержит 10 вопросов с указанием вариантов ответов и их балльной оценки. Максимально пациент может набрать 20 баллов (терминальная стадия ХСН), минимально – 0 баллов (полное отсутствие признаков ХСН). В отличие от Миннесотского опросника КЖ ШОКС имеет диагностическое значение, и оценка производится врачом-исследователем. В общей когорте больных, в группах А и Б на B2 после курса терапии ЭФ по сравнению с B1 отмечалось статистически значимое снижение баллов ШОКС, что говорит о снижении выраженности клинических симптомов ХСН. Последующая положительная динамика на B3 и B4 указывает на отсутствие ухудшения состояния у такой сложной категории пациентов с ХСН в течение 6 мес после проведения курса терапии препаратом. Результаты представлены в табл. 5.

Для оценки функционального статуса пациентов после курса терапии ЭФ проводился тест 6МТХ. Отмечалось статистически значимое увеличение расстояния, пройденного при 6МТХ, на B2 по сравнению с B1 как в общей группе, так и в группах А и Б, что указывает на существенное улучшение переносимости физической нагрузки. Следует отметить, что в группе Б отмечался больший прирост разницы дистанции 6МТХ по сравнению с группой А (61 и 53 м соответственно), что, возможно, связано с применением большей суммарной дозы ЭФ у пациентов в группе Б (≥20 г). Результаты представлены в табл. 6.

В качестве объективного критерия оценки течения ХСН после курса терапии ЭФ у пациентов исследовалась концентрация NT-proBNP. На B2 после курса терапии ЭФ

**Таблица 6.** Динамика дистанции 6МТХ у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б**Table 6.** Dynamics of distance during the 6-minute Walk Test in patients with CHF in the general cohort, in groups A and B

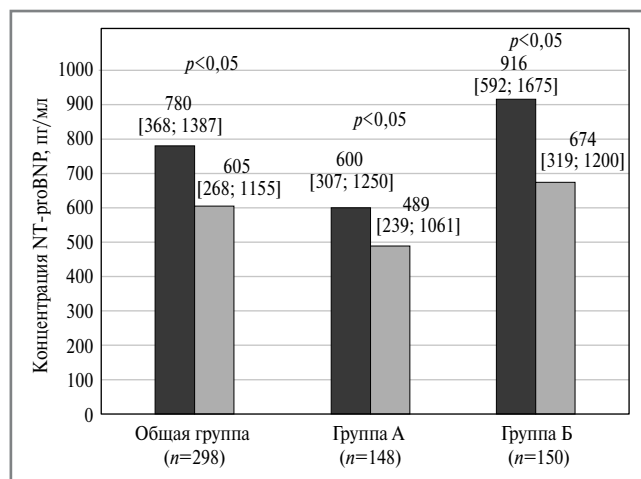
Показатель	6МТХ, м		p
	B1	B2	
Общая группа (n=842)	276±88	333±90	<0,05
Группа А (n=418)	277±89	331±88	<0,05
Группа Б (n=424)	274±87	335±92	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 7: данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение, парный критерий t-теста Стьюдента.

по сравнению с B1 отмечалось статистически значимое (p<0,05) снижение медианы концентрации NT-proBNP с 780 [368; 1387] до 606 [268; 1155] пг/мл в общей группе пациентов (n=298), аналогичная динамика наблюдалась и в группах А и Б (рис. 1). Положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP свидетельствует об улучшении течения ХСН и эффективности курса лечения ЭФ на фоне комплексной ОМТ у пациентов с СН.

Для оценки влияния ЭФ на ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН до проведения курса препаратом и после проводилась ЭхоКГ с определением ФВ ЛЖ по Симпсону. Анализ показал достоверное повышение ФВ ЛЖ как в общей группе, так и в группах А и Б после терапии препаратом. Данные представлены в табл. 7. Важно подчеркнуть, что в группе Б (2,12%) по сравнению с группой А (1,43%) более выражена динамика увеличения ФВ ЛЖ, что, возможно, обусловлено применением большей дозы ЭФ за курс лечения (≥20 г на курс).

Для оценки безопасности терапии ЭФ проводился динамический анализ СКФ у пациентов в исследовании, ухудшения почечной функции не было выявлено (n=842, СКФ на B2 67±18 по сравнению с B1 65±19; p<0,05).



**Рис. 1.** Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов в общей группе и в группах А и Б после курса лечения ЭФ.

*Примечание.* Темно-серый столбец – В1, светло-серый – В2. Данные представлены в виде медианы и квартилей [25; 75];  $p$  – сравнение В1 и В2, парный критерий Вилкоксона.

**Fig. 1.** Dynamics of NT-proBNP concentration in patients in the general group and in groups A and B after a course of treatment with exogenous phosphocreatine.

В исследовании не было зарегистрировано летальных исходов. Анализ повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН проводился по имеющимся данным: из 387 пациентов 10 (2,58%) имели повторную госпитализацию.

## Обсуждение

В настоящее время терапия ЭФ представлена в различных клинических рекомендациях, согласительных документах и методических пособиях с целью профилактики и лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Согласно мнению российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии ЭФ рекомендован для первичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности [14]. ЭФ в национальных клинических рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с ХСН рекомендован в качестве метаболического кардиопротективного препарата для снижения риска декомпенсации ХСН в связи с наличием наибольшей доказательной базы среди препаратов этого класса [15]. Кроме этого, ЭФ рекомендован при периоперационном ведении пациентов с ишемической болезнью сердца в случае развития ишемии миокарда и нарушений ритма сердца в интраоперационном и послеоперационном периодах. Медикаментозная терапия ЭФ направлена на профилактику повреждения миокарда, развития острого коронарного синдрома и жизнеугрожающих аритмий [15]. В методических рекомендациях «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» у пациентов с миокардитами и/или повреждением миокарда, ассоциированного с вирусной инфекцией, рекомендуется рассмотреть возможность применения в комплексной терапии ЭФ натрия соли из расчета 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 7–10 дней [16].

Результаты клинического исследования VУNEART демонстрируют положительное влияние проведенного курса терапии ЭФ пациентов с ХСН на КЖ, клинический статус и ремоделирование миокарда ЛЖ.

**Таблица 7.** Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б после курса лечения ЭФ  
**Table 7.** Dynamics of the left ventricular ejection fraction in patients with CHF in the general cohort, in groups A and B after a course of treatment with exogenous phosphocreatine

Показатель, ФВ ЛЖ по Симпсону	Общая группа (n=842)	Группа А (n=418)	Группа Б (n=424)
В1	42,16±6,32	42,50±6,38	41,83±6,25
В2	44,15±6,18	43,97±6,58	44,34±5,74
$p$	<0,05	<0,05	<0,05

Повышение КЖ является одной из важнейших задач лечения пациентов с ХСН, и в исследовании было доказано улучшение данного показателя после терапии ЭФ. Необходимо подчеркнуть, что часть пациентов ( $n=203$ ) включены в исследование в эпоху COVID-19, когда амбулаторная и стационарная медицинская помощь в силу сложившихся обстоятельств была ограничена. Больные, которые наблюдались в данном исследовании, имели возможность полноценной курации врачами-исследователями и при необходимости – коррекции терапии и госпитализации. Вероятнее всего, тщательное наблюдение за такой сложной категорией пациентов с ХСН в течение 6-месячного исследования и очные визиты обеспечили совместно с проведенным курсом ЭФ значимое повышение КЖ. Кроме этого выявлены достоверное снижение концентрации NT-proBNP, повышение ФВ ЛЖ и толерантности к физическим нагрузкам после завершения терапии, что согласуется с ранее проведенными работами у пациентов с ХСН [17–21].

Интересные данные были получены G. Landoni и соавт. по результатам метаанализа рандомизированных и сравнительных исследований, в которых изучался ЭФ в сравнении с плацебо или стандартным лечением у пациентов с ишемической болезнью сердца, ХСН, перенесших операцию на сердце. Проведенный анализ показал, что в общей популяции больных с заболеваниями сердца (более 3 тыс. клинических наблюдений) применение ЭФ приводит к снижению общей смертности в 3 раза, снижению частоты тяжелых аритмий и уменьшению потребности в назначении кардиотоников. Использование ЭФ было ассоциировано с более высокой ФВ ЛЖ и снижением уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы [22]. Однако КЖ и функциональный статус пациентов с ХСН не изучались в данном метаанализе.

В исследовании VУNEART выявлено, что пациенты, получавшие курс терапии ЭФ 20 г и более, достигли наибольшего улучшения КЖ, повышения ФВ ЛЖ и толерантности к физическим нагрузкам, в связи с чем можно предположить, что данная суммарная доза препарата является наиболее эффективной при ХСН.

Таким образом, можно заключить, что курс лечения ЭФ пациентов с ХСН в исследовании VУNEART улучшает клиническое состояние, переносимость физических нагрузок и ФВ ЛЖ.

## Заключение

Терапия ЭФ у пациентов с ХСН приводит:

- 1) к повышению КЖ пациентов с ХСН после курса терапии ЭФ и сохранению положительной динамики в течение 6 мес с даты завершения терапии;

- 2) улучшению симптомов ХСН по ШОКС по завершении курса лечения и сохранению данной динамики через 3 и 6 мес;
- 3) увеличению дистанции 6МТХ по завершении курса терапии;
- 4) снижению концентрации NT-proBNP по завершении курса лечения;
- 5) увеличению показателя ФВ ЛЖ в результате лечения.

Ограничения исследования: группы А и Б были сформированы ретроспективно, исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, поэтому статистический анализ проведен с учетом доступных данных.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Альфасигма Рус». Компания «Энролми.ру» осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании «Альфа-

сигма Рус» не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Alfasigma Rus. Enrollme.ru Company (SaaS) collected and processed the research data. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность: Айтековой Н.А., Андриенко О.А., Ануфриенко Е.В., Арефьеву Е.Ю., Атамановой М.А., Белову В.Н., Белокопытовой И.С., Белошиной О.Г., Биджиевой З.Н., Богомоловой Н.В., Бочоришвили М.Л., Былиной О.Л., Вершуте Е.В., Воллис Ю.А., Вороновой Н.А., Вяловой Т.А., Гамзаевой Д.М., Горбуновой М.Л., Горячевой А.А., Горячевой Е.И., Гридновой Е.А., Грушецкой И.С., Губернаторову А.Н., Данильченко Т.Г., Донецкой О.П., Енгальчевой Ю.И., Затонскому С.А., Иваненковой Е.Ю., Иванову С.Н., Ивановой А.Ю., Иванюшиной Н.И., Исмаиловой А.А., Испирьяну А.А., Калининой И.В., Кирдяпкиной А.В., Ключкиной М.Ю., Кольцовой С.Т., Компанцеву Е.В., Кононенко Е.А., Константинову С.Л., Коскиной И.В., Котовой Н.Н., Крышке А.А., Кузнецовой Т.Н., Кумбатовой А.В., Курьяновой Л.В., Лахину Д.И., Либову И.А., Мальцевой М.Н., Марковой М.М., Мельниковой Е.Г., Минасовой Е.Н., Миносян Л.В., Моисеевой Ю.Н., Момот Е.В., Морозовой Н.В., Набокину А.Ю., Орловой М.А., Останиной Ю.О., Петренко М.И., Пивушовой Т.С., Пилясовой О.В., Плитченко И.В., Поваровой Т.В., Поповкиной О.Е., Пудеевой С.П., Пулатовой С.Ю., Родионовой Н.Ю., Романенко Л.А., Романовой Т.А., Румбешт В.В., Рунковой О.М., Симкову А.А., Смирновой Е.А., Стрябковой Г.И., Сумскому М.А., Тахтамышевой М.М., Темирсултановой Т.Х., Тивону Я.В., Титовой Т.С., Тюриной И.А., Хайдаровой Ф.Р., Хишовой Н.Н., Хованской М.Н., Цверкуновой О.В., Черненко О.А., Чикановой Н.А., Чугаевой И.А., Чухловой С.Ю., Шариповой Г.Ф., Щегловой Е.В., Яковенко А.Г., Яковлеву А.А.

#### Список сокращений

КЖ – качество жизни  
ЛЖ – левый желудочек  
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
ФВ – фракция выброса  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ФК – функциональный класс  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ЭФ – экзогенный фосфокреатин  
6МТХ – тест 6-минутной ходьбы  
NT-proBNP – натрийуретический N-концевой пептид  
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–56. DOI:10.1002/ejhf.1858
3. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, et al. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):94–102. DOI:10.1093/eurjhf/hfs148
5. Ba H. Medical sports rehabilitation deep learning system of sports injury based on MRI image analysis. *J Med Imaging Heal Informatics*. 2020;10(5):1091–97. DOI:10.1166/jmhi.2020.2892
6. Mao GX, Cao YB, Yang Y, et al. Additive benefits of twice forest bathing trips in elderly patients with chronic heart failure. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2018;31(2):159–62. DOI:10.3967/bes2018.020
7. Yu H, Jing C, Zhong W, Ye P. Characteristics of clinical drugs for elderly chronic heart failure complicated with different degrees of renal insufficiency. *Pakistan J Med Sci*. 2018;34(1):135–8. DOI:10.12669/pjms.341.13600
8. Cui H, Chang C. Deep learning based advanced spatio-temporal extraction model in medical sports rehabilitation for motion analysis and data processing. *IEEE Access*. 2020;8(99):1.
9. Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А., и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования ВУНЕАТ: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни паци-

- ентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(7):22-7 [Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA, et al. Interim Results of the BYHEART Observational Study: Exogenous Phosphocreatine Effect on the Quality of life of Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologia*. 2021;61(7):22-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.7. n1649
10. Strumia E. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Ther*. 2012;29(2):99-123. DOI:10.1007/s12325-011-0091-4
11. Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А. Наблюдательное исследование BYHEART по оценке влияния экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):168-70 [Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA. BYHEART observational trial of assessing exogenous phosphocreatine influence on the quality of life in patients with congestive heart failure. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):168-70 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio202013021168
12. Rector T. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J*. 1992;124(4):1017-24.
13. ООО «Энроллми.ру». Система управления клиническими и наблюдательными исследованиями. Режим доступа: <https://enrollme.ru>. Ссылка активна на 27.02.2022 [LLC "Enrollme.ru". Clinical and observational research management system. Available at: <https://enrollme.ru/> Accessed: 27.02.2022 (in Russian)].
14. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703 [Vasyuk YuA, Gendlin GE. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703
15. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., и др. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3(3):5-24 [Zabolotskikh IB, Bautin AE, Zamyatin MN, et al. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;34(3):5-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20190315
16. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;S1:9-120 [Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Lebedinsky KM, et al. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators". *Saltanov Bulletin of Intensive Care*. 2020;S1:9-120 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120
17. Du XH, Liang FY, Zhao XW. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Journal of Southern Medical University*. 2009;29(1):154-5.
18. Wang FR, 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, 2008.
19. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Therap Res*. 1992;52:271-80.
20. Симаков А.А., Поляева Л.В., Рязанова Е.И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(5):20-3 [Simakov AA, Polyayeva LV, Ryazanova EI. Ways of optimizing the treatment of patients with chronic heart failure against the background of coronary heart disease. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;7(5):20-3 (in Russian)].
21. Михин В.П., Николенко Т.А., Громнацкий Н.И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело*. 2020;1:64-70 [Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatsky NI. Efficacy of creatine phosphate as part of complex therapy in patients with chronic heart failure after myocardial infarction with ST segment elevation. 2020;1:64-70 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2020-12194
22. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov V, et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-46. DOI:10.1093/icvts/ivw171

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2022

