

Эффективность неона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART

Терещенко С. Н.¹, Черемисина И. А.², Сафиуллина А. А.¹

Цель. Изучить эффективность терапии экзогенным фосфокреатином (ЭФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной и умеренно-сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART было включено 842 пациента, которым был проведен курс лечения ЭФ. До курса терапии ЭФ и после проводились следующие исследования: анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ) и шкала оценки клинического состояния (ШОКС), трансторакальная эхокардиография с оценкой ФВ ЛЖ, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP). Все пациенты до курса ЭФ получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Анализ данных проводился для пациентов в группах с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ (СНнФВ) и с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ), внутри группы в зависимости от курса лечения ЭФ: подгруппа А — пациенты, получившие курс лечения ЭФ <20 г/курс, и подгруппа Б — пациенты, получившие курс лечения ЭФ ≥20 г/курс. Полученные результаты демонстрируют повышение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам, улучшение симптомов по шкале ШОКС, снижение концентрации NT-проBNP и улучшение систолической функции ЛЖ у пациентов как с СНнФВ, так и с СНунФВ на фоне курса внутривенной терапии ЭФ.

Заключение. Применение ЭФ является перспективным фармакологическим методом лечения в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН как со сниженной, так и сохраненной ФВ ЛЖ.

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

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энроллми.ру" осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании "Альфасигма Рус" не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва; ²ООО "Альфасигма Рус", Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Черемисина И. А. — к.м.н., руководитель медицинских проектов, ORCID: 0000-0003-1453-4591, Сафиуллина А. А.* — к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3483-4698.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a_safullina@mail.ru

БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭФ — экзогенный фосфокреатин, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, BNP — мозговой натрийуретический пептид, MHFLQ — Миннесотский опросник качества жизни больных, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 21.10.2022

Рецензия получена 01.11.2022

Принята к публикации 07.11.2022



Для цитирования: Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Эффективность неона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5276. doi:10.15829/1560-4071-2022-5276. EDN FILQZM

Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study

Tereshchenko S. N.¹, Cheremisina I. A.², Safullina A. A.¹

Aim. To study the effectiveness of exogenous phosphocreatine (EPCr) therapy in patients with heart failure (HF) with reduced and mildly reduce ejection fraction (EF).

Material and methods. The all-Russian prospective observational study BYHEART included 842 patients who underwent aEPCr therapy course. Before and after the course of EPCr therapy, the following studies were carried out: a questionnaire on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and the clinical assessment scale (CAS), transthoracic echocardiography with an assessment of the left ventricular EF, a 6-minute walk test, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). All patients before the EPCr course received long-term optimal therapy for HF.

Results. Data analysis was carried out for patients in groups with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) within the group depending on the course of EPCr treatment: subgroup A — patients who received EPCr therapy less than 20 g/course and

subgroup B — patients who received EPCr therapy ≥20 g/course. The results obtained demonstrate an increase in the quality of life and exercise tolerance, an improvement according to the CAS, a decrease in NT-proBNP levels, and an improvement in left ventricular systolic function in patients with both HFrEF and HFmrEF during the course of intravenous EPCr therapy.

Conclusion. The use of EPCr is a promising tool in addition to optimal therapy in patients with HFrEF and HFmrEF.

Keywords: observational study, exogenous phosphocreatine, heart failure, quality of life, CARDIONIS consortium, Enrollmi.ru digital platform.

Relationships and Activities. The material was financially supported by Alfa-sigma Rus. The Enrollmi.ru company collected and processed the research data.

Representatives of Alfasigma Rus did not have any influence on the analysis and interpretation of the data. In preparing the article, the authors maintained their independence of opinion.

*Corresponding author:
a_safullina@mail.ru

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow; ²ООО Alfasigma Rus, Moscow, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Cheremisina I. A. ORCID: 0000-0003-1453-4591, Safiullina A. A. * ORCID: 0000-0003-3483-4698.

Received: 21.10.2022 Revision Received: 01.11.2022 Accepted: 07.11.2022

For citation: Tereshchenko S. N., Cheremisina I. A., Safiullina A. A. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5276. doi:10.15829/1560-4071-2022-5276. EDN FILQZM

Ключевые моменты

- Назначение экзогенного фосфокреатина дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью существенно улучшает клинико-функциональный статус, качество жизни и обратное ремоделирование миокарда левого желудочка независимо от фракции выброса.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальной стадией сердечно-сосудистого континуума [1, 2]. По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН наблюдается рост распространенности ХСН на 22% в течение 20-летнего наблюдения (от 6,7% до 8,2%) [3]. Применение современных фармакологических, хирургических и интервенционных методов лечения в кардиологии привело к увеличению выживаемости и уменьшению количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, но тем не менее прогноз при ХСН остается неблагоприятным и имеет тенденцию к росту [1-3]. В наше общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART были включены пациенты с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), которые получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) согласно действующим в 2019г клиническим рекомендациям (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики). С целью улучшения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни и облегчения симптомов сердечной недостаточности (СН) к ОМТ мы добавили препарат на основе экзогенного фосфокреатина (ЭФ). Лекарственные средства, включающие в состав ЭФ, в т.ч. препарат Неотон ("Альфасигма Рус", Италия), зарегистрированы в Российской Федерации и успешно применяются для лечения пациентов с ХСН. Ранее нами были опубликованы результаты исследования BYHEART, которые продемонстрировали положительное влияние курса терапии ЭФ у пациентов с ХСН на ка-

Key messages

- The appointment of exogenous phosphocreatine in addition to standard therapy for heart failure significantly improves the clinical and functional status, quality of life and left ventricular reverse, regardless of ejection fraction.

чество жизни, обратное ремоделирование ЛЖ, функциональный класс (ФК) ХСН, концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), особенно, в группе больных, получивших 20 г или более препарата, а также его безопасность у такой сложной категории пациентов [4]. В настоящей статье мы представляем результаты субанализа эффективности терапии ЭФ у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (СН со сниженной (СНнФВ) и умеренно сниженной ФВ (СНунФВ)) и дозы препарата в анализируемых подгруппах в исследовании BYHEART.

Материал и методы

В российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование BYHEART включено 842 пациента из 126 центров в 34 городах Российской Федерации. Данное исследование было проведено в соответствии с требованиями Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика) и на основании протокола, одобренного Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, и при консультативной поддержке научного консорциума "КАРДИОНИС", организованного ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.

Уведомление об инициации настоящего исследования, критерии включения, подробная характеристика материалов и методов, промежуточные и основные результаты были опубликованы ранее [4-6].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали следующим критериям включения: мужчины или женщины старше 18 лет, диагностированная ХСН II-IV ФК (с подтверждением в ходе скрининга: ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии <50%); показатели теста 6-минутной ходьбы (6МТХ) <425 м, ОМТ ХСН. В за-

Таблица 1

Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	СНунФВ			p	СНнФВ			p	p
	А+Б	Группа А	Группа Б		А+Б	Группа А	Группа Б		
n	585	301	284		257	117	140		
Возраст, лет	62,8±11,6	64,0±11,9	61,6±11,1	0,012	65,5±11,5	65,8±11,9	65,2±11,2	0,703	0,002
Мужчины, n (%)	332 (56,8%)	165 (54,8%)	167 (58,8%)	0,330	178 (69,3%)	80 (68,4%)	98 (70,0%)	0,778	<0,001
Женщины, n (%)	253 (43,2%)	136 (45,2%)	117 (41,2%)		79 (30,7%)	37 (31,6%)	42 (30,0%)		
ИМТ, кг/м ²	29,2±4,3	28,9±4,1	29,4±4,6	0,211	28,7±4,2	29,4±4,5	28,1±3,9	0,019	0,129
6МТХ, м	295,8±83,4	301,8±81,0	289,4±85,5	0,071	231,3±83,1	215,7±79,6	244,2±84,0	0,005	<0,001
ШОКС, баллы	6,4±2,1	6,4±2,3	6,5±1,9	0,574	8,3±2,9	8,5±3,0	8,1±2,8	0,177	<0,001
MLHFQ, баллы	59,0±16,2	57,9±15,0	60,1±17,4	0,108	66,5±22,1	69,0±19,9	64,4±23,6	0,091	<0,001
n для ФК ХСН	585	301	284		257	117	140		
ФК ХСН (НУНА) II, n (%)	332 (56,8%)	178 (59,1%)	154 (54,2%)	0,199	56 (21,8%)	18 (15,4%)	38 (27,1%)	0,107	<0,001
ФК ХСН (НУНА) III, n (%)	244 (41,7%)	118 (39,2%)	126 (44,4%)		174 (67,7%)	87 (74,4%)	87 (62,1%)		
ФК ХСН (НУНА) IV, n (%)	9 (1,5%)	5 (1,7%)	4 (1,4%)		27 (10,5%)	12 (10,3%)	15 (10,7%)		
ФК ХСН В1	2,5±0,5	2,4±0,6	2,5±0,5	0,188	2,8±0,6	2,9±0,5	2,7±0,6	0,071	<0,001
ФК ХСН В2	2,3±0,6	2,3±0,5	2,3±0,7	0,978	2,5±0,6	2,5±0,5	2,4±0,6	0,279	0,001
ФК ХСН В3	2,1±0,8	2,0±0,8	2,1±0,8	0,418	2,2±0,8	2,2±1,0	2,2±0,7	0,913	0,107
ФК ХСН В4	1,9±0,8	1,8±0,8	2,0±0,8	0,051	2,1±0,8	2,1±1,0	2,1±0,7	0,759	0,027
n для NT-proBNP	198	102	96		100	46	54		
NT-proBNP, пг/мл	693 [312; 1170]	490 [255; 923]	862 [590; 1372]	0,026	1099 [673; 2170]	1096 [584; 1592]	1099 [696; 2500]	0,883	<0,001

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни больных, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

висимости от состояния пациента врач-исследователь назначал лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению [4].

В исследовании предусматривалось 4 визита наблюдений — 1 визит включения (В1), 2 визит (В2) после завершения курса (2-6 нед. после В1 лечения), 3 визит через 3 мес. лечения (В3), 4 визит через 6 мес. после завершения курса терапии препаратом (В4). Всем пациентам во время проводимых визитов врач-исследователь регистрировал демографические данные, сведения о состоянии пациентов (симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС)), ФК ХСН (НУНА), качество жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), показатели 6МТХ, NT-proBNP и ФВ ЛЖ только на В1 и В2.

Статистическая обработка данных. Для сбора и обработки данных исследования применялась система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа "Энроллми.ру"¹ (проект Сколково, Россия). Описательная статистика представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала через дефис (95% доверительный интервал 5-95) и в виде медианы (Md) и значе-

ний 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q 25-75). 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 χ^2 (кси-квадрат) или точного теста Фишера. Числовое значение вероятности (p) <0,05 (двухсторонняя проверка значимости, все значения p округлены до трех знаков после запятой) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

Статистический анализ данных проводился для пациентов в группах СНнФВ и СНунФВ, внутри группы в зависимости от курса лечения фосфокреатином: подгруппа А — пациенты, получившие курс лечения фосфокреатином <20 г/курс, и подгруппа Б — пациенты, получившие курс лечения фосфокреатином ≥20 г/курс. Пациентам в группе СНунФВ доза >20 г/курс назначалась с более высоким NT-proBNP (p=0,026), при СНнФВ доза >20 г/курс назначалась чаще, чем <20 г/курс (p=0,000). Подробная сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

¹ LLC "Enrollme.ru". Clinical and observational research management system. Av. At: <https://enrollme.ru/>. Russian: ООО "Энроллми.Ру". Система управления клиническими и наблюдательными исследованиями. Доступно на: <https://enrollme.ru>.

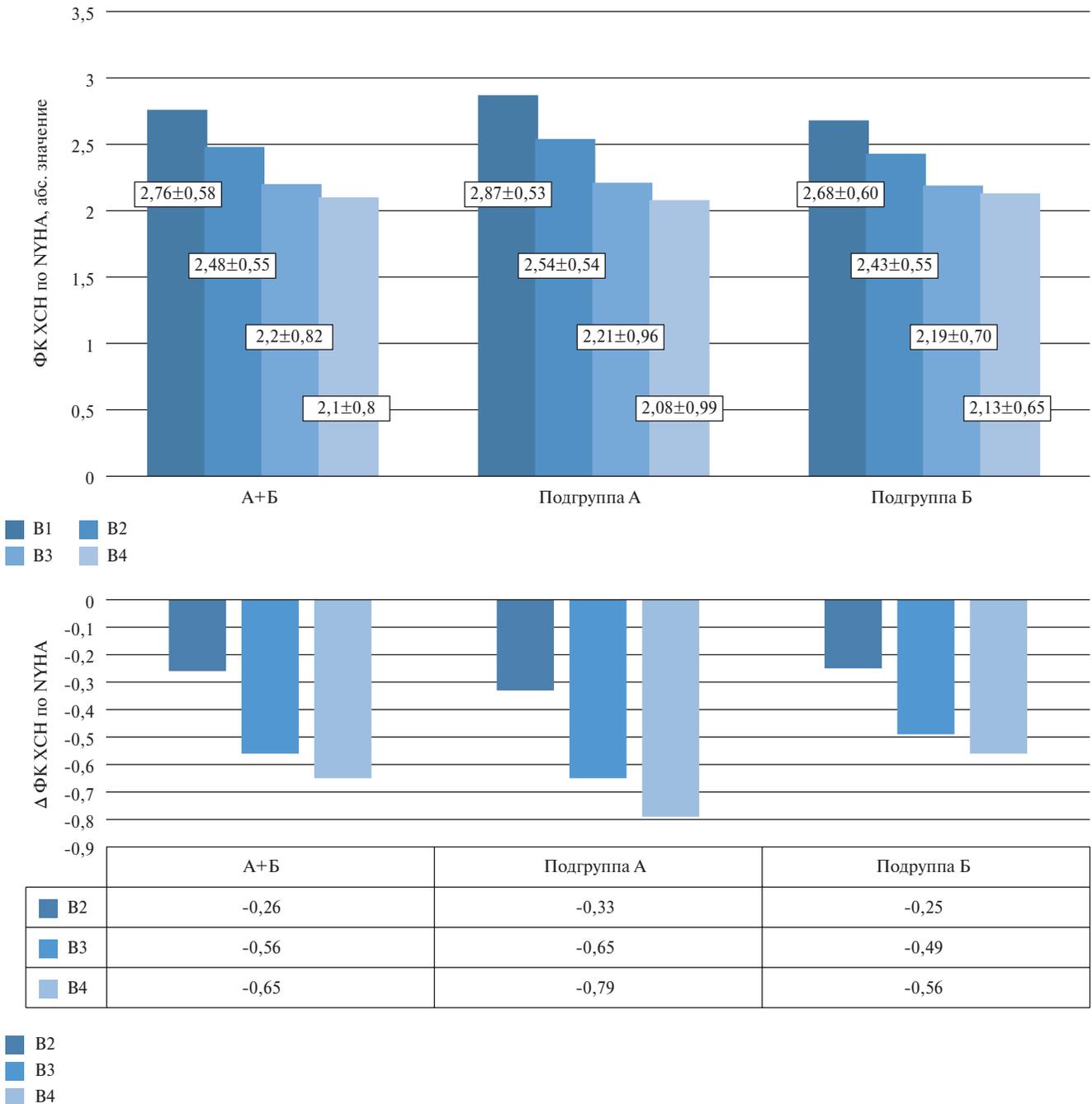


Рис. 1. Динамика ФК ХСН по NYHA у пациентов группы СНнФВ в общей когорте, подгруппах лечения фосфокреатином А и Б ($p < 0,05$ между визитами В1 и В3, В1 и В4, кроме $p > 0,05$ между В1 и В2 в общей группе и подгруппах А и Б).

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Изменение показателей клинико-функционального статуса и качества жизни на фоне инфузии фосфокреатина

После проведения инфузии ЭФ у пациентов как в группе с СНнФВ (рис. 1), так и в группе СНунФВ (рис. 2) отмечалось статистически значимое снижение ФК ХСН по NYHA начиная с В3 (через 3 мес.) и сохранялась данная динамика на В4 (через 6 мес.)

по сравнению с исходным В1. Улучшение ФК ХСН наблюдалось независимо от суммарной дозы ЭФ в группах исследования.

Улучшение функционального статуса пациентов также было подтверждено увеличением дистанции, пройденной во время выполнения 6МТХ в наблюдаемых группах при контрольных визитах. На фоне проведенного лечения фосфокреатином наблюдалось



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

НЕОТОН

ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным метаанализа¹
- Предупреждает развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности²
- Входит в клинические рекомендации³



Информация о препарате НЕОТОН®. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. **Фармакокинетика:** после однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. **Показания к применению:** Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/сут); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). **Побочное действие:** повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). **Передозировка:** в настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Производитель:** «Альфасигма С.п.А.», Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия, «Alfasigma S.p.A.», Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

¹ Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата или обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», РФ, 115054, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье, пл. Павелецкая д. 2, стр.2, этаж 10, +7(495) 150 01 23, www.alfasigma.ru.

² 1. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantsev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominskiy Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2016; 1-10. Advance Access published June 17, 2016. 2. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. Adv Therapy. 2012; 29: 99-3. Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 5-18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус»,
РФ, 115054, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье,
пл. Павелецкая, д. 2, стр.2, этаж 10, +7(495) 150 01 23. www.alfasigma.ru

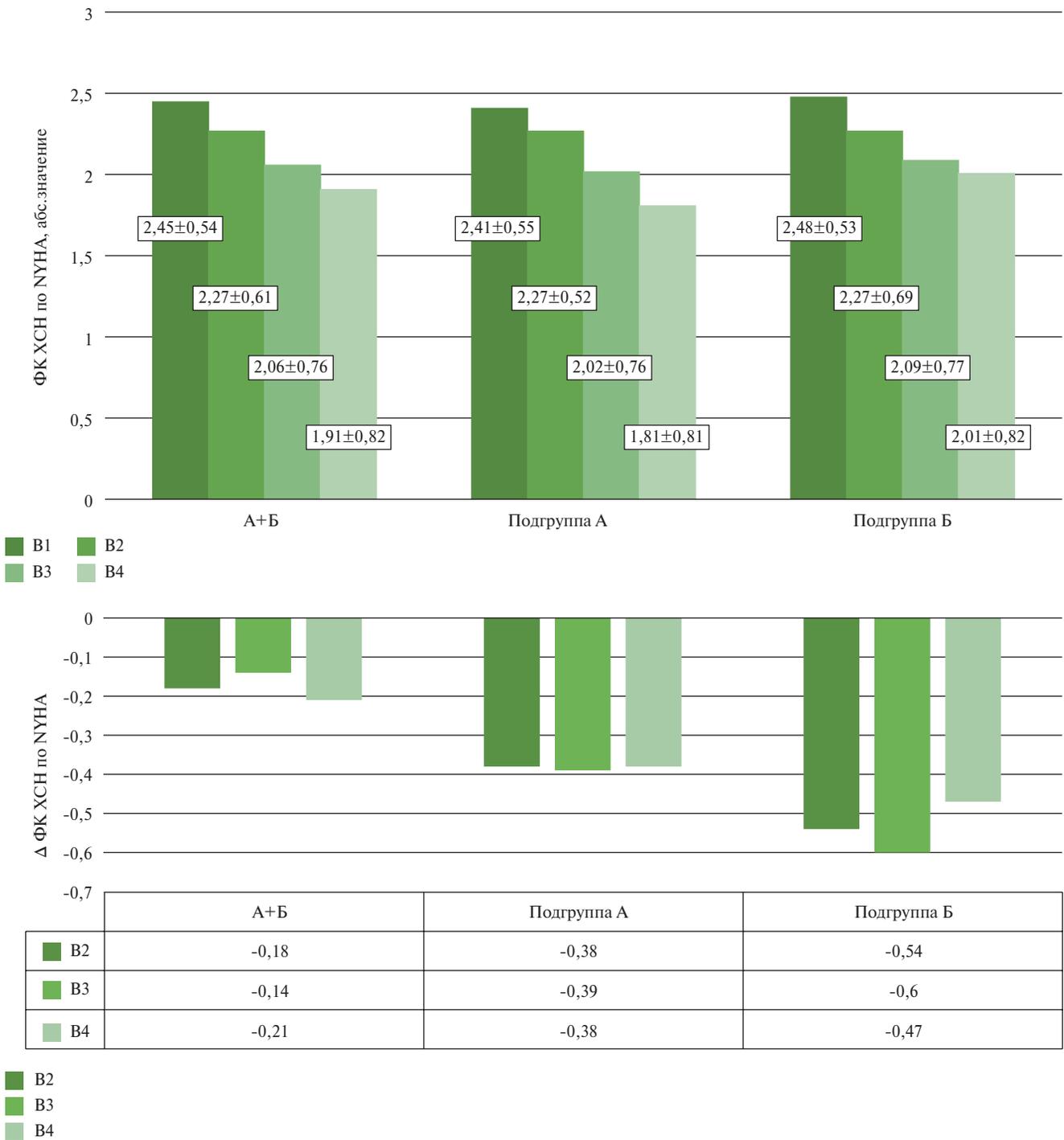


Рис. 2. Динамика ФК ХСН по NYHA у пациентов группы СНуФВ в общей когорте, подгруппах лечения фосфокреатином А и Б ($p < 0,05$ между визитами В1 и В3, В1 и В4, кроме $p > 0,05$ между В1 и В2 в общей группе и подгруппах А и Б).
Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

улучшение клинического состояния у пациентов как с СНнФВ, так и с СНуФВ. Всем пациентам до лечения, на В2, В3 и В4 проводился 6МТХ. На В2 пациенты с СНнФВ проходили в среднем 288 ± 83 м ($\Delta + 57$ м), а больные с СНуФВ — 353 ± 87 м ($\Delta + 58$ м), что было значимым по сравнению с исходными показателями

231 ± 83 и 296 ± 83 м, соответственно ($p < 0,05$). Через 3 (В3) и 6 (В4) мес. наблюдения в обеих группах отмечался значимый прирост пройденной дистанции на +95 и +110 м, соответственно, в группе СНнФВ, и на +68 и +84 м, соответственно, в группе СНуФВ ($p < 0,05$). При анализе пройденной дистанции при

Таблица 2

Динамика дистанции теста 6МТХ у пациентов с СНнФВ и СНнФВ в общей когорте и подгруппах А и Б

Визиты	СНунФВ			СНнФВ		
	А+Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	А+Б	Подгруппа А	Подгруппа Б
	n=585	n=301	n=284	n=257	n=117	n=140
В1	296±83	301±81	289±85	231±83	216±80	244±84
В2	353±87	354±80	353±94	288±83	274±85	300±80
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Δ	+58	+52	+64	+57	+58	+56
В3	364±108	365±84	362±127	327±93	308±81	339±98
p*	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Δ*	+68	+63	+73	+95	+93	+94
В4	379±105	384±85	375±121	342±90	335±89	346±91
p**	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Δ**	+84	+82	+86	+110	+119	+102

Примечание: данные представлены в виде средней ± стандартного отклонения, p — сравнение В2 и В1; p* — сравнение В3 и В1; p** — сравнение В4 и В1. Парный t-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Δ — изменение параметра между исходными значениями и значениями на В2; Δ* — изменение параметра между исходными значениями и значениями на В3; Δ** — изменение параметра между исходными значениями и значениями на В4.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

Таблица 3

Динамика суммарного индекса по МНФЛQ у пациентов с СНнФВ и СНунФВ в общей когорте и подгруппах А и Б

Группы	МНФЛQ, баллы	В1	В2	p	В3	p*	В4	p**
		СНнФВ	А+Б	66,49±22,12	49,93±21,76	<0,05	39,77±18,54	<0,05
	Подгруппа А	69,00±19,95	54,86±21,52	<0,05	45,06±17,00	<0,05	36,69±15,82	<0,05
	Подгруппа Б	64,39±23,65	45,80±21,17	<0,05	35,61±18,69	<0,05	32,00±19,91	<0,05
СНунФВ	А+Б	58,96±16,22	43,53±15,50	<0,05	35,52±16,36	<0,05	32,05±18,12	<0,05
	Подгруппа А	57,91±14,97	42,25±14,72	<0,05	34,87±14,68	<0,05	30,65±14,93	<0,05
	Подгруппа Б	60,01±17,41	44,88±16,20	<0,05	36,19±17,94	<0,05	33,46±20,77	<0,05

Примечание: данные представлены в виде средней ± стандартного отклонения, p — сравнение В2 и В1; p* — сравнение В3 и В1; p** — сравнение В4 и В1. Парный t-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Суммарный индекс качества жизни отражает тяжесть ограничения жизнедеятельности из-за СН. Его уменьшение свидетельствует об улучшении качества жизни.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, МНФЛQ — Миннесотский опросник качества жизни больных.

6МТХ в зависимости от введенной суммарной дозы ЭФ подгруппах А и Б у пациентов как со сниженной, так и с умеренно-сниженной ФВ ЛЖ независимо от дозы препарата было статистически значимое увеличение данного параметра (табл. 2).

Изменение качества жизни пациентов, согласно МНФЛQ, также оказалось статистически значимым у пациентов в группах наблюдения СНнФВ и СНунФВ с разными суммарными дозами введения ЭФ начиная с В2, и данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (через 3 и 6 мес.) (табл. 3).

На рисунке 3 представлена динамика разницы суммарного индекса МНФЛQ в наблюдаемых группах.

Согласно ШОКС у пациентов в обеих группах наблюдения с СНнФВ и СНунФВ после инфузии

ЭФ отмечалась статистически значимая динамика уменьшения баллов изучаемой шкалы, начиная с первого контрольного визита (В2), и сохранялась в течение всего периода наблюдения. Результаты представлены в таблице 4 и рисунке 4.

Изменение концентрации NT-проBNP на фоне инфузии фосфокреатина

У 298 пациентов исходно и после курса инфузии фосфокреатина на В2 определялась концентрация NT-проBNP сыворотки крови. При исследовании NT-проBNP в сыворотке крови как в группе СНнФВ, так и с СНунФВ исходно была получена высокая концентрация биомаркера. При сравнении групп по уровню NT-проBNP наблюдалось значимо более высокая концентрация показателя в группе СНнФВ по отношению к группе СНунФВ, что свидетельствует

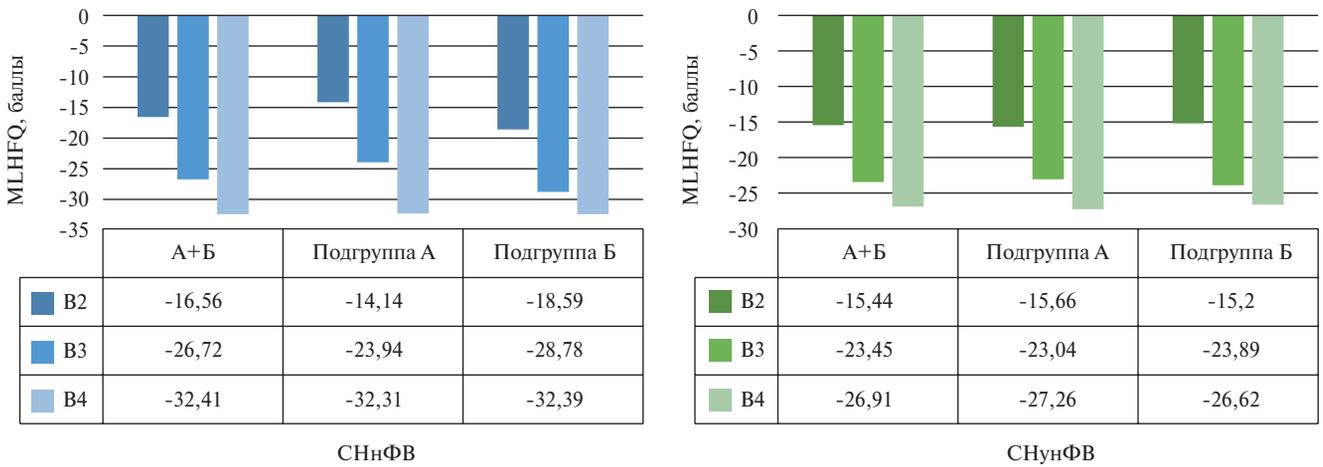


Рис. 3. Динамика разницы суммарного индекса качества жизни (MLHFQ) у пациентов в группах наблюдения на В2, В3 и В4 (Δ, баллы).

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни больных.

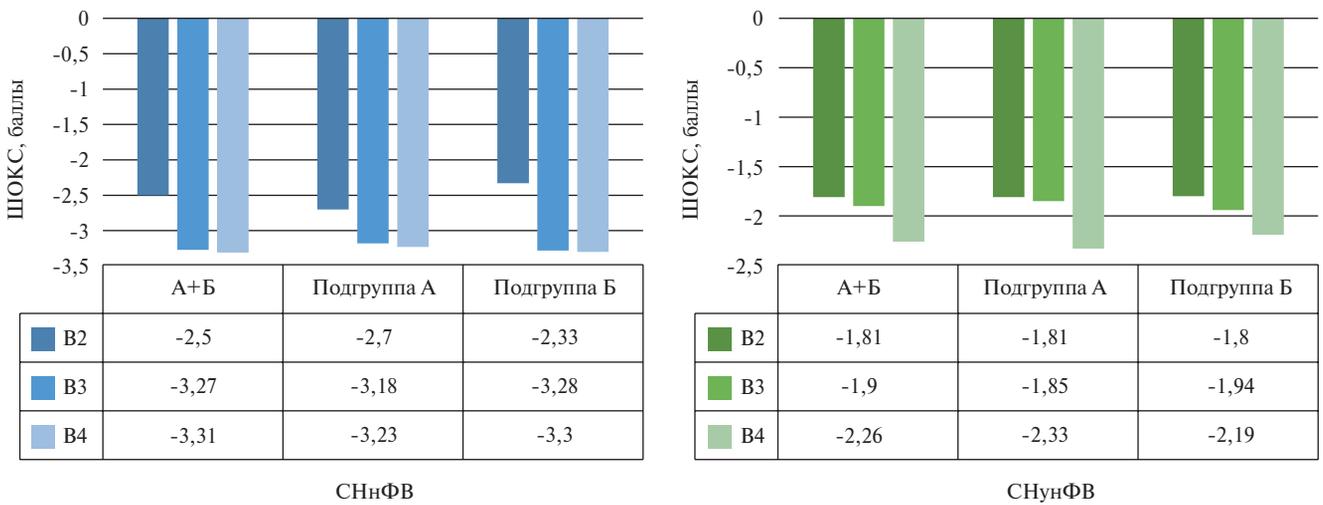


Рис. 4. Динамика разницы баллов ШОКС у пациентов в группах наблюдения на В2, В3 и В4 (Δ, баллы).

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Таблица 4

Динамика баллов ШОКС у пациентов с СНнФВ и СНунФВ в общей когорте и подгруппах А и Б

Группы		ШОКС, баллы	V1	V2	p	V3	p*	V4	p**
СНнФВ	A+B		8,28±2,88	5,78±2,16	<0,05	5,00±1,86	<0,05	4,97±2,04	<0,05
	Подгруппа А		8,54±2,96	5,84±2,13	<0,05	5,37±1,77	<0,05	5,32±2,23	<0,05
	Подгруппа Б		8,06±2,80	5,72±2,18	<0,05	4,77±1,89	<0,05	4,76±1,89	<0,05
СНунФВ	A+B		6,40±2,14	4,59±1,83	<0,05	4,51±1,88	<0,05	4,15±1,87	<0,05
	Подгруппа А		6,35±2,31	4,55±1,90	<0,05	4,50±1,77	<0,05	4,02±1,72	<0,05
	Подгруппа Б		6,45±1,92	4,65±1,74	<0,05	4,51±1,98	<0,05	4,26±1,99	<0,05

Примечание: данные представлены в виде средней ± стандартного отклонения, p — сравнение В2 и В1; p* — сравнение В3 и В1; p** — сравнение В4 и В1. Парный t-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

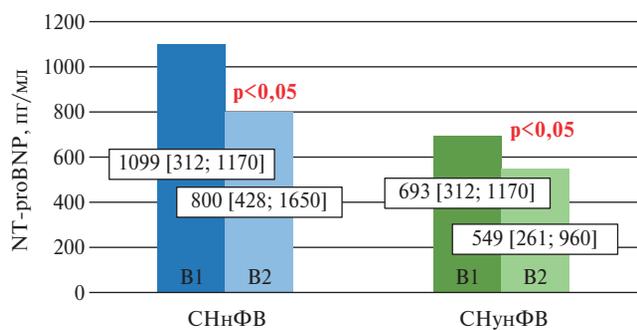


Рис. 5. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с СНнФВ и СНунФВ после курса лечения фосфокреатином.

Примечание: данные представлены в виде Медианы и квартилей [25; 75]. р — сравнение B1 и B2, парный критерий Вилкоксона.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

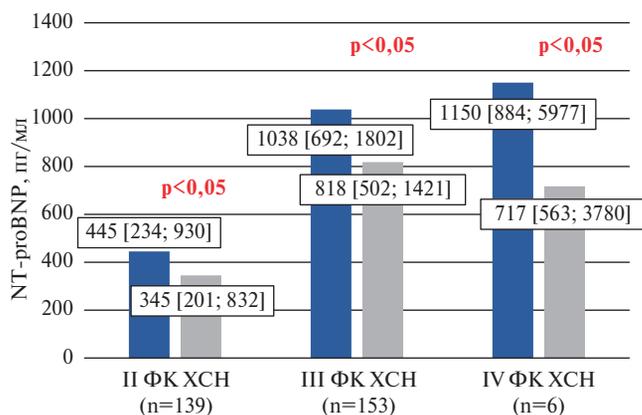
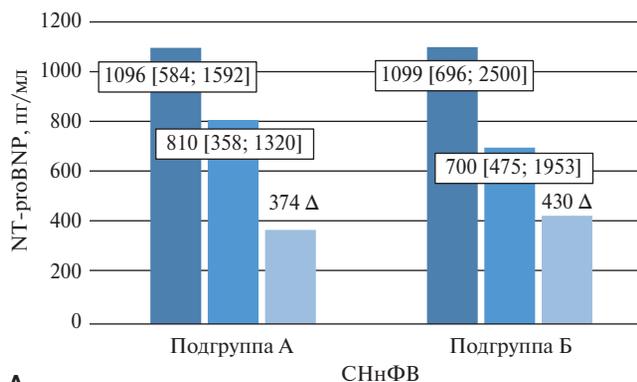


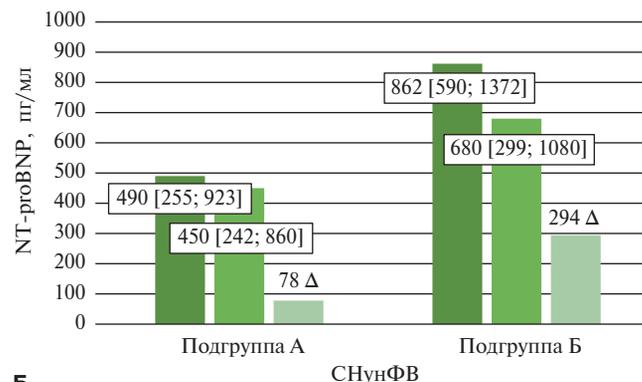
Рис. 7. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов в зависимости от ФК ХСН по NYHA после курса лечения фосфокреатином.

Примечание: темно-синий столбец — B1, светло-серый — B2. Данные представлены в виде Медианы и квартилей [25; 75]. р — сравнение B1 и B2, парный критерий Вилкоксона.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.



А
 ■ B1
 ■ B2
 ■ Разница



Б
 ■ B1
 ■ B2
 ■ Разница

Рис. 6. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с СНнФВ (А) и СНунФВ (Б) в подгруппах А и Б после курса лечения фосфокреатином.

Примечание: данные представлены в виде Медианы и квартилей [25; 75]. р — сравнение B1 и B2, парный критерий Вилкоксона.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

о более тяжелом течении СН в этой группе. Таким образом, проведенный курс лечения фосфокреатином способствовал статистически значимому снижению данного показателя в обеих группах пациентов, несмотря на исходно более высокий уровень NT-proBNP в группе больных с ФВ ЛЖ <40% (данные представлены на рисунках 5, 6). Положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP свидетельствует об эффективности курса терапии фосфокреатина у пациентов с ХСН.

Дополнительно для оценки эффективности терапии фосфокреатином был проведен анализ динамики концентрации NT-proBNP в различных ФК ХСН по NYHA. Было выявлено, что у пациентов незави-

симо от ФК ХСН, а значит и тяжести течения, отмечалась значимая положительная динамика в виде снижения уровня NT-proBNP, но необходимо отметить, что в группе IV ФК было небольшое количество пациентов (рис. 7).

Оценка изменения систолической функции миокарда ЛЖ на фоне инфузии ЭФ

Средняя ФВ ЛЖ пациентов в группе СНнФВ исходно составляла 34,27±4,75%. При оценке ФВ ЛЖ на B2 отмечалась значимая положительная динамика в виде прироста ФВ ЛЖ — 36,85±5,33%; Δ=+2,58; p<0,005. В группе СНунФВ исходный показатель ФВ ЛЖ составил 45,63±2,87, в дальнейшем на B2 наблюдалось также значимое повышение до

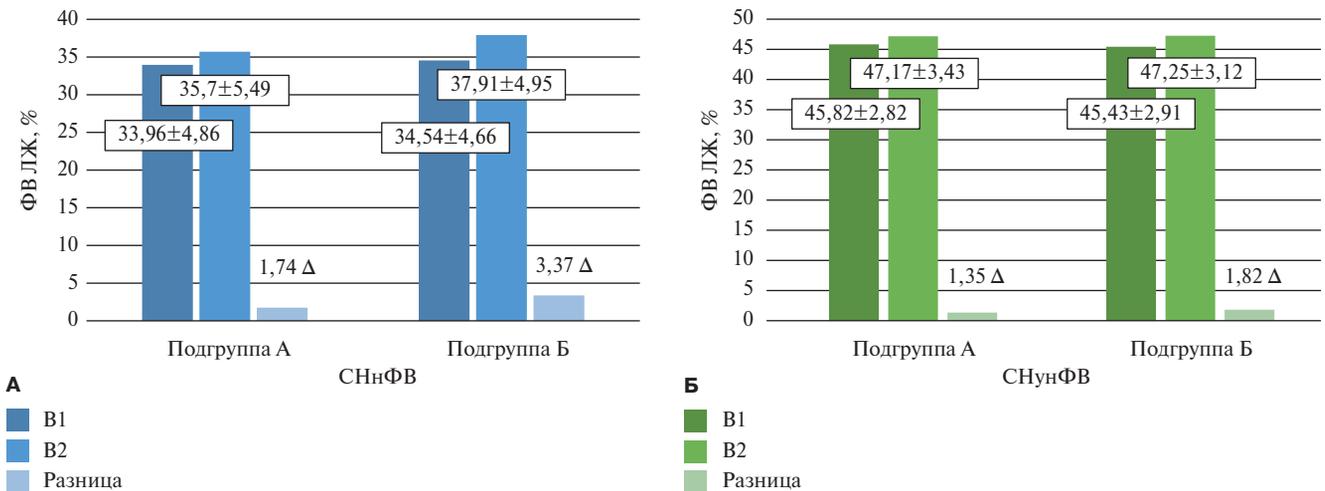


Рис. 8. Динамика ФВ ЛЖ и разницы в подгруппах А и Б у пациентов с СНнФВ (А) и СНунФВ (Б).
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса.

47,20 ± 3,28, Δ = +1,58; p < 0,005. У пациентов независимо от суммарной дозы ЭФ за курс лечения отмечалось повышение ФВ ЛЖ (p < 0,05) в группах СНнФВ и СНунФВ. Динамический анализ ФВ ЛЖ в группах СНнФВ и СНунФВ в зависимости инфузии ЭФ в суммарной дозе < 20 грамм или > 20 грамм за курс терапии представлен на рисунке 8.

Обсуждение

Исследование VUNEART является одним из крупнейших проспективных исследований в мире, в котором изучена эффективность ЭФ у пациентов с ХСН. В нашей работе показано положительное влияние курса терапии фосфокреатином на клинико-функциональный статус пациентов с ХСН, снижение концентрации NT-proBNP и улучшение систолической функции миокарда ЛЖ. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных клинических исследований. Одним из первых крупных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n = 1174) была работа Grazioli I, et al. [7], в которой наблюдалось улучшение симптомов и ФК ХСН через 6 нед. терапии ЭФ, назначенной к стандартному лечению (дигоксин, диуретики, нитраты). В другом РКИ Андреев Н. и др. [8] выявили улучшение ФК ХСН, увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение частоты желудочковых экстрасистол у пожилых пациентов с СН II-III классов по NYHA с ишемической этиологией (n = 67). В российском РКИ доказано улучшение функционального статуса, систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ишемической ХСН (n = 70) после курса внутривенной терапии ЭФ ("Неотон") [9]. Подобные результаты были получены в РКИ с участием пациентов, страдающих дилатационной кардиомио-

патией (n = 79), у которых после курса терапии ЭФ отмечалось уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, прирост ФВ ЛЖ, улучшение клинического состояния по сравнению с группой контроля [10].

В работе Wang FR, et al. [11] пациенты с ишемической и неишемической СН были рандомизированы в 2 группы: 1 группа (n = 32) получала стандартную терапию ХСН (дигоксин, иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, БАБ, нитраты), во 2 группе (n = 32) к терапии ХСН был проведен курс внутривенных инфузий ЭФ в течение 2 нед. Авторы показали значимое снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и улучшение систолической функции ЛЖ, ударного объема и сердечного выброса по сравнению с исходными после курса лечения. Схожие результаты получены в РКИ [12], в котором участвовали пожилые пациенты с ХСН (n = 40), где в группе лечения после проведения курса внутривенной инфузии ЭФ в течение 8 нед. значимо снизился уровень BNP, сократился КДР и конечно-систолический размер и увеличилась ФВ ЛЖ, что сопровождалось улучшением клинического состояния. В крупном РКИ [13] (n = 180) у пациентов с ХСН и сахарным диабетом после курса внутривенной инфузии ЭФ к ОМТ ХСН (иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики) через 30 дней доказано значимое повышение ФВ ЛЖ, сокращение КДР и конечно-систолического размера, снижение концентрации BNP и улучшение качества жизни. В работе Симакова А. А. и др. [14] пациенты с СН и ишемической болезнью сердца (n = 105) были рандомизированы в группу (n = 50) внутривенной терапии ЭФ ("Неотон") и контрольную

группу (n=55). Через 1 мес. после терапии ЭФ было доказано статистически значимое снижение конечных систолического и диастолического объемов, а также увеличение ФВ ЛЖ, снижение NT-proBNP и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В 2020г опубликованы результаты исследования [15], где изучалась эффективность применения сакубитрил/валсартан в сочетании с инфузией ЭФ у пациентов с ХСН (n=87). В группе лечения (n=43) по сравнению с контрольной группой (n=44) через 8 нед. было зарегистрировано значимое улучшение систолической функции ЛЖ, повышение толерантности к физическим нагрузкам и снижение уровней биомаркеров ХСН — NT-proBNP и N-FABP (белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа). В исследовании [16], где изучалась эффективность ЭФ у пожилых пациентов с ХСН, доказано, что после курса терапии ЭФ снизилась значимо концентрация NT-proBNP, галектина-3, ST2, копептина и улучшился ФК ХСН по сравнению с контрольной группой. Резюмируя, важно отметить, что многочисленные клинические исследования, в т.ч. плацебоконтролируемые РКИ, доказали положительное влияние проведенного курса ЭФ в сочетании с ОМТ ХСН на клиническое состояние, биомаркеры СН и обратное ремоделирование миокарда. Исследование BYHEART продемонстрировало, что

независимо от ФВ ЛЖ — СНнФВ и СНунФВ, и тяжести клинического состояния, курс внутривенной инфузии ЭФ на фоне ОМТ СН приводит к повышению качества жизни, улучшению симптомов по шкале ШОКС, повышает толерантность к физическим нагрузкам, снижает концентрацию NT-proBNP, улучшает систолическую функцию ЛЖ, и эффект сохраняется как минимум 6 мес.

Заключение

Включение в комплексное лечение ЭФ у пациентов с ХСН, согласно результатам исследования BYHEART, позволит существенно улучшить клинико-функциональный статус, качество жизни и обратное ремоделирование миокарда ЛЖ у такой сложной когорты больных. Очевидно, что применение ЭФ требует дальнейших исследований для оценки его прогностического значения у пациентов с ХСН.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энролли.ру" осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании "Альфасигма Рус" не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Литература/References

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Failure*. 2018;6(8):678-85. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
2. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-86. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. 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. *Therapeutic Archive*. 2022;94(4):517-23. (In Russ.) Терещенко 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):517-23. doi:10.26442/00403660.2022.04.201450.
5. 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. *Kardiologiya*. 2021;61(7):22-7. (In Russ.) Терещенко С. Н., Перепеч Н. Б., Черемисина И. А. и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования BYHEART: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(7):22-7. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1649.
6. 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 Russ.) 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. doi:10.17116/kardio202103021168.
7. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Therop Res*. 1992;52:271-80.
8. Andreev N, Andreeva T, Bichkov I. Effect of phosphocreatine in congestive heart failure. *Curr Ther Res*. 1992;51:649-60.
9. Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatskiy NI. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. *Lechebnoe delo*. 2020;(1):64-70. (In Russ.) 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. doi:10.24411/2071-5315-2020-12194.
10. Carmenini G. Controlled multicentric clinical study with placebo in patients with dilatative myocardiopathy functional class II-III N.Y.H.A. treated with oral phosphocreatinine. *Cuore rivista di cardiocirurgia e cardiologia*. 1994;11(2):187-93.
11. 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*. Published at PJCCPVD. August 2008;16:29-31.
12. Du XH, Liang FY, Zhao XW. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(1):154-5, 159. Chinese.
13. Peng W. Clinical effect of sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Medicine*. 2013;8(9). doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.013.09.004.
14. Simakov AA, Poliaeva LV, Riazanova EI. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014;7(5):20-3. (In Russ.) 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.
15. Jing Z. Efficacy of sacubitril valsartan combined with sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Journal of Practical Medicine*. Sep. 2020;47(18). doi:10.3760/cma.j.cn115689-20200604-02804.
16. Li X H, Xing Y Q, Zhang X, et al. Clinical efficacy of exogenous phosphocreatine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure and its impact on heart failure markers. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*. 2020;28(6):42-6.