

## Эффективность неона у больных хронической сердечной недостаточностью, получающих сакубитрил+валсартан. Субанализ исследования BYHEART

Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А.

**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), получающих сакубитрил+валсартан.

**Материал и методы.** В общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART всего было включено 842 пациента, которым был выполнен внутривенный курс лечения ЭФ. Для выполнения поставленной цели была выделена группа пациентов, которая получала сакубитрил+валсартан (n=139). До курса терапии ЭФ и после проводились следующие исследования: анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ), оценка шкалы клинического состояния (ШОКС), трансторакальная эхокардиография с оценкой ФВ ЛЖ, тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

**Результаты.** Из 139 пациентов, включенных в исследование, 69,06% (n=96) были мужского пола. Средний возраст составил 62,89±12,2 лет. Из всей когорты больных ХСН 50 пациентов имели II функциональный класс (ФК) (35,97%), 80 — III ФК (57,56%), IV ФК — 9 (6,47%). На фоне проведенного курса инфузии ЭФ отмечено значимое улучшение качества жизни (с 67±17 баллов до 49±16 баллов, p<0,01, дельта -16,7 баллов), снижением баллов ШОКС (с 7,7±2,8 баллов до 5,6±2,1 баллов, p<0,01, дельта -2,2 баллов), увеличение дистанции 6МТХ (с 261±85 м до 310±74 м, p<0,01, дельта 49 м), ФВ ЛЖ (с 38,5±7,01% до 40,25±6,58%, p<0,01, дельта 1,75%), снижение концентрации NT-proBNP (с 1000 [602; 1869] пг/мл до 832 [469; 1614] пг/мл, p<0,01).

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют, что адьювантная внутривенная митохондриальная терапия ЭФ у пациентов с ХСН, которые находятся на терапии сакубитрилом+валсартаном, ассоциирована с улучшением качества жизни, снижением баллов ШОКС, приростом дистанции, пройденной при 6МТХ, повышением ФВ ЛЖ и снижением концентрации NT-proBNP.

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

**Отношения и деятельность.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энроллме.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.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Сафиуллина А. А.\* — д.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3483-4698.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
a\_safiulina@mail.ru

АТФ — аденозинтрифосфат, ДИ — доверительный интервал, КМЦ — кардиомиоцит, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭФ — экзогенный фосфокреатин, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, MLHFQ — Миннесотский опросник, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 24.04.2024

Рецензия получена 01.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



**Для цитирования:** Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А. Эффективность неона у больных хронической сердечной недостаточностью, получающих сакубитрил+валсартан. Субанализ исследования BYHEART. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5917. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5917. EDN JYCHKW

## Effectiveness of neoton in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan. Sub-analysis of the BYHEART study

Tereshchenko S. N., Safiullina A. A.

**Aim.** To study the effectiveness of exogenous phosphocreatine (EP) therapy in patients with heart failure (HF) with reduced and mildly reduced ejection fraction (EF) receiving sacubitril/valsartan.

**Material and methods.** The nationwide prospective observational study BYHEART included a total of 842 patients who underwent intravenous EP therapy. To achieve this goal, a group of patients was identified that received sacubitril/valsartan (n=139). Before and after the EP course, the following methods were used: the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), Rating Scale of Clinical State, transthoracic echocardiography assessing left ventricular EF (LVEF), 6-minute walk test (6MWT), assessment of NT-proBNP level.

**Results.** Of the 139 patients included in the study, 69,06% (n=96) were male. The mean age was 62,89±12,2 years. Of the entire cohort of patients with HF, 50 patients had class II (35,97%), 80 — class III (57,56%), 9 — class IV (6,47%). EP therapy led to a significant improvement in the quality of life (from 67±17 to 49±16, p<0,01, delta -6,7), a decrease in the Rating Scale of Clinical State score (from 7,7±2,8

to 5,6±2,1, p<0,01, delta -2,2), an increase in 6MWT distance (from 261±85 m to 310±74 m, p<0,01, delta 49 m), LVEF (from 38,5±7,01% to 40,25±6,58%, p<0,01, delta 1,75%), decreased NT-proBNP concentration (from 1000 [602; 1869] pg/ml to 832 [469; 1614] pg/ml, p<0,01).

**Conclusion.** The results obtained demonstrate that adjuvant intravenous mitochondrial EP therapy in patients with HF receiving sacubitril/valsartan improves quality of life, decrease the Rating Scale of Clinical State score and NT-proBNP concentration, as well as increase 6MWT distance and LVEF.

**Keywords:** observational study, exogenous phosphocreatine, sacubitril/valsartan, heart failure, quality of life, CARDIONIS consortium, Enrollme.ru digital platform.

**Relationships and Activities.** The material was financially supported by the Alfisigma Rus. The Enrollme.ru company collected and processed the research

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

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Safiullina A. A.\* ORCID: 0000-0003-3483-4698.

\*Corresponding author: a\_safiullina@mail.ru

Received: 24.04.2024 Revision Received: 01.05.2024 Accepted: 08.05.2024

**For citation:** Tereshchenko S. N., Safiullina A. A. Effectiveness of neoton in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5917. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5917. EDN JYCHKW

### Ключевые моменты

- Назначение экзогенного фосфокреатина дополнительно к сакубитрилу+валсартану у пациентов с хронической сердечной недостаточностью улучшает клинико-функциональный статус, качество жизни, и ассоциировано с повышением фракции выброса левого желудочка.

### Key messages

- Adjuvant exogenous phosphocreatine therapy in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan further improves clinical and functional status, quality of life and is associated with an increase in left ventricular ejection fraction.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения, которой страдают >64 млн человек во всем мире [1]. Применение современных фармакологических методов лечения ХСН, направленных на блокирование нейрогормональной активации систем ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, а также на процессы ремоделирования миокарда, привело к уменьшению количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, но смертность у данной категории больных остается высокой [2]. По данным крупного метаанализа, включающего 60 исследований с общим количеством 1,5 млн пациентов, выживаемость у пациентов с ХСН через 1, 2, 5 и 10 лет, соответственно, составила 95,7%, 72,6%, 56,7% и 34,9% [3]. Таким образом, с учетом вышеперечисленного возникает острая необходимость воздействия на иные патофизиологические механизмы и определения новых методов лечения. Ведущая роль в развитии ХСН на клеточном уровне принадлежит развитию энергетической дисфункции кардиомиоцита (КМЦ). В основе энергетической недостаточности при ХСН лежит повреждение митохондрий или митохондриальная дисфункция, т.к. митохондрии являются энергетическими станциями клетки. Энергетическая недостаточность представляет собой несоответствие между потребностью клетки в энергии и ограниченным количеством макроэнергетических субстратов (аденозинтрифосфат (АТФ)). В КМЦ митохондрии занимают примерно 30% пространства и локализируются в непосредственной близости к миофиламентам, и соединяются между собой хорошо развитой системой межмитохондриальных контактов [4]. Сердечная мышца — это ткань с высокой

степенью окисления, которая вырабатывает >90% своей энергии за счет митохондриального дыхания [5]. АТФ в здоровом сердце образуется в основном в результате окисления жиров (60-70%) и глюкозы (30-40%), хотя небольшой вклад в этот процесс вносят лактат, кетоны и аминокислоты [5]. В здоровом миокарде почти все (95%) образование АТФ происходит в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях, а оставшаяся часть образуется в результате гликолиза и образования гуанозинтрифосфата в митохондриях в цикле Кребса [6]. При ишемии нарушается адекватный синтез АТФ, снижается его внутриклеточная концентрация, нарушается гомеостаз между окислением глюкозы и жирных кислот, и КМЦ переходит с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз в митохондриях. Переключение на анаэробные метаболические пути приводит к истощению запасов АТФ в КМЦ, т.к. АТФ превращается в аденозиндифосфат и аденозинмонофосфат с ограниченной возможностью рефосфорилирования [6]. Поддержание митохондриальной функции имеет решающее значение для КМЦ с высокими требованиями к обеспечению энергией. Адьювантная митохондриальная терапия на основе неотона дополнительно к оптимальному медикаментозному лечению сердечной недостаточности (СН) может стать современным альтернативным подходом для предотвращения митохондриальной недостаточности и улучшения энергетического метаболизма в КМЦ в условиях ишемического повреждения и ХСН любой этиологии. Неотон ("Альфасигма Рус", Италия) — это лекарственное средство на основе экзогенного фосфокреатина (ЭФ), зарегистрированное в Российской Федерации. Ранее нами были опубликованы результаты исследования BYHEART,

которые продемонстрировали положительное влияние курса терапии неотоном у пациентов с ХСН на качество жизни, обратное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН, концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ (низкой или умеренно-сниженной) и дозы препарата в анализируемых подгруппах [7-10].

В настоящее время согласно современным европейским и национальным рекомендациям пациентам с ХСН и низкой ФВ назначается квадротерапия, включающая в себя: блокаторы РААС, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. В качестве блокаторов РААС назначаются ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эта группа включает препарат сакубитрил+валсартан. Сакубитрил+валсартан (зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат Юперо) является современным препаратом для лечения пациентов с ХСН с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность адьювантного применения неотона у пациентов с ХСН, получающих в качестве блокатора РААС сакубитрил+валсартан.

### Материал и методы

В российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование ВУНЕАRT всего было 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 материала и методов, промежуточные и основные результаты были опубликованы ранее [9-12].

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, оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) ХСН. В зави-

симости от состояния пациента врач-исследователь назначал лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению.

В настоящей статье представлены результаты субанализа оценки влияния инфузии ЭФ у пациентов, получающих сакубитрил валсартан (n=139). Важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование, находились длительное время на подобранной ОМТ ХСН (в т.ч. сакубитрил+валсартан) и были в стабильном состоянии на момент включения.

Субанализ выполнен на основании 2 визитов: 1 визит включения, 2 визит после завершения курса (2-6 нед. после визита 1). Всем пациентам во время проводимых визитов врач-исследователь регистрировал демографические данные, сведения о состоянии (симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС)), качество жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), показатели 6МТХ, NT-proBNP и ФВ ЛЖ.

**Статистическая обработка данных.** Для сбора и обработки данных исследования применялась система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа "Энроллми.ру" (проект Сколково, Россия). Описательная статистика представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (ДИ) через дефис (95% ДИ 5%-95%) и в виде медианы (Md) и 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. Числовое значение вероятности (p) <0,05 (двухсторонняя проверка значимости, все значения p округлены до трех знаков после запятой) демонстрировало статистическую значимость различий.

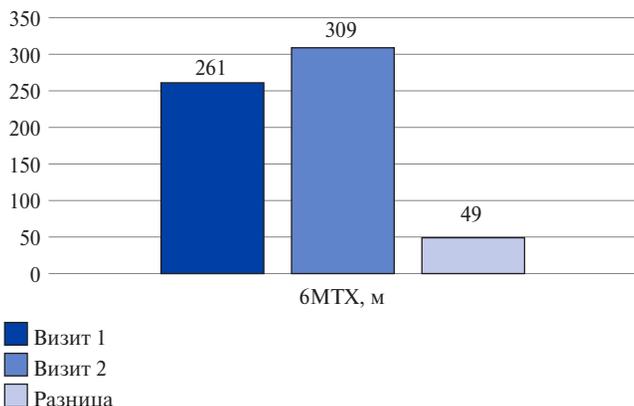
### Результаты

В настоящем субанализе российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования ВУНЕАRT выполнена оценка влияния инфузии ЭФ на параметры клинико-функционального статуса, качества жизни, концентрации NT-proBNP, ФВ ЛЖ у пациентов, которые находились на ОМТ, включающей в себя в качестве блокатора РААС сакубитрил+валсартан.

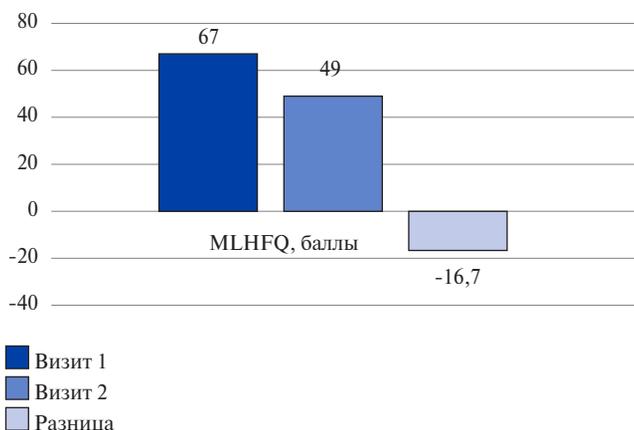
Из 139 пациентов, включенных в исследование, 69,06% (n=96) были мужского пола. Средний возраст составил 62,89±12,2 лет. Из всей когорты больных ХСН 50 пациентов имели II ФК (35,97%), 80 — III ФК (57,56%), IV ФК — 9 (6,47%).

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

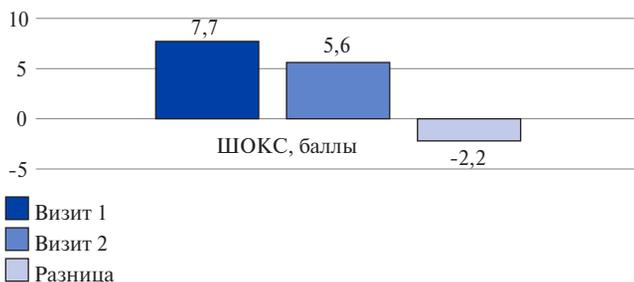
По результатам 6МТХ на фоне проведенного инфузионного лечения ЭФ отмечалось значимое улучшение функционального статуса пациентов. По сравнению



**Рис. 1.** Динамика 6MTX у пациентов после инфузии ЭФ.  
**Сокращение:** 6MTX — тест 6-минутной ходьбы.



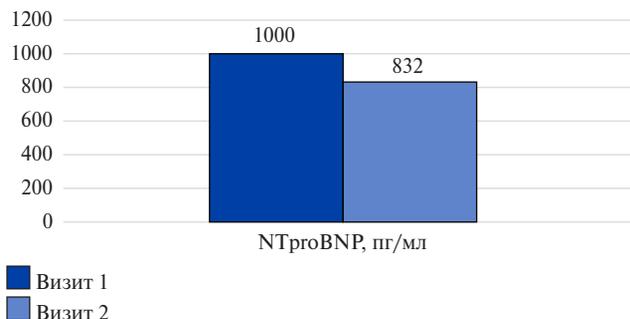
**Рис. 2.** Динамика качества жизни у пациентов после инфузии ЭФ.  
**Сокращение:** MLHFQ — Миннесотский опросник.



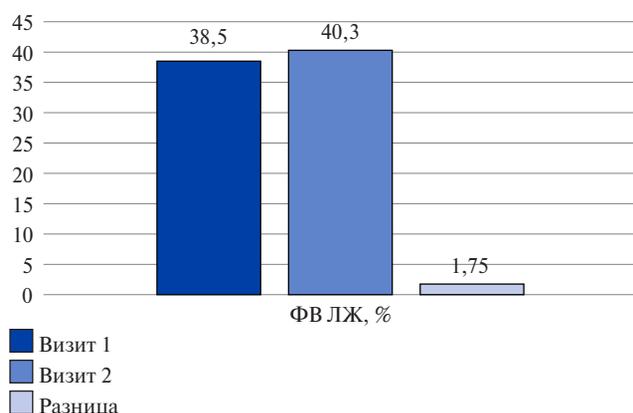
**Рис. 3.** Динамика ШОКС у пациентов после инфузии ЭФ.  
**Сокращение:** ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

с исходными данными дистанция 6MTX с  $261 \pm 85$  м значимо увеличилась до  $310 \pm 74$  м,  $p < 0,01$ . Прирост пройденной дистанции на В2 составил 49 м (рис. 1).

На фоне проведенного курса инфузии ЭФ отмечено статистически значимое улучшение качества жизни пациентов согласно MLHFQ (с  $67 \pm 17$  баллов до  $49 \pm 16$  баллов,  $p < 0,01$ , дельта -16,7 баллов). На рисунке 2 представлена динамика качества жизни и ди-



**Рис. 4.** Динамика концентрации NT-proBNP после инфузии ЭФ.  
**Сокращение:** NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.



**Рис. 5.** Динамика ФВ ЛЖ у пациентов после инфузии ЭФ.  
**Сокращение:** ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

намика разницы суммарного индекса MLHFQ у пациентов (рис. 2).

Согласно данным ШОКС у пациентов после инфузии ЭФ отмечалась статистически значимая динамика уменьшения баллов изучаемой шкалы к визиту 2 (с  $7,7 \pm 2,8$  баллов до  $5,6 \pm 2,1$  баллов,  $p < 0,01$ , дельта -2,2 баллов). Результаты представлены на рисунке 3.

### Изменение концентрации NT-proBNP на фоне инфузии ЭФ

Медиана концентрации NT-proBNP исходно до инфузии ЭФ составила 1000 [602; 1869] пг/мл, на 2 визите после инфузии фосфокреатина отмечалось снижение маркера СН и значение его составило 832 [469; 1614] пг/мл, что было статистически значимым по сравнению с исходными данными ( $p < 0,01$ ) (рис. 4).

### Улучшение систолической функции миокарда ЛЖ на фоне инфузии ЭФ

Средняя ФВ ЛЖ пациентов на визите 1 составляла  $38,5 \pm 7,01\%$ . При оценке ФВ ЛЖ на визите 2 отмечалась значимая положительная динамика в виде прироста ФВ ЛЖ до  $40,25 \pm 6,58\%$ ; дельта +1,75%;  $p < 0,01$  (рис. 5).

### Обсуждение

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению ЭФ в качестве адьювантного препарата у пациентов с ХСН, было доказано его влияние на улучшение качества жизни, клинический статус, снижение концентрации маркеров ХСН (BNP, NT-proBNP), повышение ФВ ЛЖ и уменьшение размеров камер ЛЖ [11-15]. По результатам опубликованного в 2022г метаанализа эффективности адьювантного применения ЭФ при лечении ХСН также было показано значимое улучшение ФВ ЛЖ, снижение уровня BNP и клиническая эффективность препарата [16].

Особенностью нашей работы является то, что мы провели субанализ оценки влияния адьювантного применения ЭФ в группе пациентов, принимающих сакубитрил+валсартан. Дополнительное внутривенное назначение инфузии ЭФ к приему ОМТ, включающей сакубитрил+валсартан, ассоциировано с улучшениями качества жизни, баллов ШОКС, дистанции, пройденной при 6МТХ и ФВ ЛЖ и снижением концентрации NT-proBNP. Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированного клинического исследования, в котором 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 H-FABP (белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа) [14].

В рандомизированном клиническом исследовании PARADIGM-HF сакубитрил+валсартан по срав-

нению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента — эналаприлом значимо улучшает сократимость ЛЖ, симптомы СН и снижает риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [17]. Метаанализ клинических исследований у пациентов с ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ показал, что сакубитрил+валсартан улучшает качество жизни данных пациентов [18]. Таким образом, эффективность сакубитрил+валсартана у пациентов с ХСН установлена в крупных исследованиях и метаанализах, при этом в нашей работе было показано, что дополнительное назначение ЭФ за счет иного механизма действия позволило улучшить клиническое состояние у пациентов с ХСН.

### Заключение

Адьювантная митохондриальная терапия на основе 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, в т.ч. у пациентов, получающих в качестве блокатора РААС сакубитрил+валсартан.

**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.

### Литература/References

- 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.
- 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.
- Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25. doi:10.1002/ehfj.1594.
- Uspenskaya YuA, Malinovskaya NA, Salmina AB. Intercellular transport of mitochondria: molecular mechanisms and role in maintaining energy homeostasis in tissues. *Cytology*. 2021;63(6):513-30. (In Russ.) Успенская Ю.А., Малиновская Н.А., Салмина А.Б. Межклеточный транспорт митохондрий: молекулярные механизмы и роль в поддержании энергетического гомеостаза в тканях. *Цитология*. 2021;63(6):513-30. doi:10.31857/S0041377121060110.
- Li A, Gao M, Jiang W, et al. Mitochondrial Dynamics in Adult Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:584800. doi:10.3389/fcell.2020.584800.
- Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487-513. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318241.
- 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. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 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.
- 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. *Kardiologija*. 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.
- 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/kardio202013021168.
- Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. 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. (In Russ.) Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафиуллина А.А. Эффективность неотона 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.
- 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. *Medical Matter*. 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.
12. 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.
  13. 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.
  14. Jing Z. Efficacy of sacubitril valsartan combined with sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Journal of Practical Medicine*. 2020;47(18). doi:10.3760/cma.j.cn115689-20200604-02804.
  15. Li XH, Xing YQ, 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.
  16. Mazin PV, Khafizyanova RF, Mazin VP, Krasnova VV. Meta-analysis of the effectiveness of adjuvant use of phosphocreatin in the treatment of chronic heart failure. *Vyatka Medical Bulletin*. 2022;4(76):92-9. (In Russ.) Мазин П.В., Хафизьянова Р.Ф., Мазин В.П., Краснова В.В. Мета-анализ эффективности адьювантного применения фосфокреатина при лечении хронической сердечной недостаточности. *Вятский медицинский вестник*. 2022;4(76):92-9. doi:10.24412/2220-7880-2022-4-92-99.
  17. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
  18. Huang Y, Wu X, Li X, et al. Effect on the Quality of Life of Patients with Heart Failure and Reduced/Preserved Ejection Fraction Using Sacubitril/Valsartan. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(8):e20220611. doi:10.36660/abc.20220611.