

Терещенко С. Н.¹, Перепеч Н. Б.², Черемисина И. А.³, Белов В. Н.⁴, Воллис Ю. А.⁵, Испирьян А. А.⁴, Гриднева Е. А.⁵, Исмаилова А. А.⁶, Мальцева М. Н.⁷, Мельникова Е. Г.⁸, Моисеева Ю. Н.⁹, Петренко М. И.¹⁰, Тахтамышева М. М.¹¹, Титова Т. С.¹², Хайдарова Ф. Р.¹³, Савенкова А. Н.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Альфасигма Рус», Москва, Россия

⁴ БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 3», Воронеж, Россия

⁵ БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 4», Воронеж, Россия

⁶ ГБУ РД «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи», Махачкала, Россия

⁷ ООО «Клинический санаторий им. М. Горького», Воронеж, Россия

⁸ МБУЗ «Центральная городская больница», Азов, Россия

⁹ ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия

¹⁰ МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи им. В. И. Ленина», Шахты, Россия

¹¹ Медицинский центр «Семья», Ростов-на-Дону, Россия

¹² ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

¹³ ГБУ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Грозный, Россия

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ BYHEART: влияние экзогенного ФОСФОКРЕАТИНА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Повышение качества жизни является одной из важнейших задач лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Цель проводимого исследования заключается в поиске способов повышения эффективности методов лечения ХСН на основе изучения показателей качества жизни пациентов с ХСН в ходе и после завершения курса лечения экзогенным фосфокреатином (ЭФ).
Материал и методы	В рамках общероссийского проспективного наблюдательного исследования BYHEART изучается влияние однократного курса лечения ЭФ на качество жизни пациентов с ХСН II–IV функционального класса (ФК) со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Наличие ХСН II–IV ФК и фракция выброса левого желудочка <50% подтверждаются результатами теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ) и данными эхокардиографии после стабилизации базовой терапии.
Результаты	В промежуточном анализе полученных данных было обнаружено, что после проведения курса лечения препаратом ЭФ показатели качества жизни пациентов, полученные на основе суммарной оценки по Миннесотскому опроснику качества жизни больных ХСН (MLHFQ), достоверно повышались и сохранялись на удовлетворительном уровне в течение 6 мес после окончания курса лечения. Также было обнаружено статистически значимое положительное влияние лечения на клиническое состояние пациентов (по шкале оценки тяжести сердечной недостаточности), на результаты теста 6МТХ, и на увеличение фракции выброса левого желудочка.
Заключение	Сделанные на основе промежуточного анализа выводы требуются подтвердить по итогам всего исследования. Полные результаты, как планируется, будут опубликованы в 2022 году.
Ключевые слова	Наблюдательное исследование: экзогенный фосфокреатин; хроническая сердечная недостаточность; качество жизни; консорциум КАРДИОНИС; цифровая платформа Энролми.ру
Для цитирования	Tereschenko S.N., Perepech N.B., Cheremisina I.A., Belov V.N., Vollis Y.A., Ispiriyan A.A. et al. Interim Results of the BYHEART Observational Study: Exogenous Phosphocreatine Effect on the Quality of life of Patients With Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):22–27. [Russian: Терещенко С. Н., Перепеч Н. Б., Черемисина И. А., Белов В. Н., Воллис Ю. А., Испирьян А. А. и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования BYHEART: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):22–27].
Автор для переписки	Черемисина Ирина Александровна. E-mail: irina.cheremisina@alfasigma.com

Введение

Увеличение продолжительности жизни населения индустриальных стран связано главным образом с увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста. Наряду с успехами в лечении острых заболеваний сердечно-сосудистой системы изменение возрастной структуры населения служит важнейшей причиной роста заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН). По имеющимся оценкам, около 64,3 млн человек во всем мире страдают ХСН [1]. В экономически развитых странах распространенность ХСН составляет 1–2% от общей численности взрослого населения [2]. В Российской Федерации распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%, распространенность клинически выраженной ХСН (III–IV функционального класса – ФК) – 4,5% [3]. По данным метаанализа, включающего более 1,5 млн пациентов с сердечной недостаточностью всех типов, выживаемость в течение 1, 2, 5 и 10 лет составила 87, 73, 57 и 35% соответственно [4]. В Российской Федерации смертность пациентов с ХСН в 10 раз больше, чем в популяции. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II ФК составляет 7,8 года, пациентов с ХСН III–IV ФК – 4,8 года [5]. Высокая смертность и высокая частота госпитализации ассоциируются с низким качеством жизни (КЖ) пациентов [6]. КЖ пациентов с ХСН снижается не только в связи с симптомами, непосредственно обусловленными нарушением гемодинамики, но и в связи с рядом дополнительных симптомов, таких как боль, диссомния, депрессия и тревога, которые ограничивают их жизнедеятельность [7]. Тема изучения КЖ пациентов с ХСН привлекает возрастающее внимание исследователей, так как его результаты позволяют не только оценить эффективность лечения, но и сделать определенные выводы организационного характера. Так, в недавнем систематическом обзоре, основанном на результатах метаанализа 70 исследований, проведенных в разных странах мира с общим числом в 25180 участников, авторы делают вывод, что скрининг показателей КЖ может иметь большое значение для планирования медицинской помощи и определения прогноза при сердечной недостаточности [8]. Улучшение КЖ пациентов с ХСН – не менее важная клиническая задача, чем увеличение продолжительности жизни. Значительное внимание воздействию на КЖ пациентов с ХСН уделяется в Национальных клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» [3].

Препараты на основе фосфокреатина, в том числе препарат Неотон («Альфасигма Рус», Италия), зарегистрированы в Российской Федерации и успешно применяются для лечения пациентов с ХСН. Экзогенный фосфокреатин (ЭФ) обладает способностью уменьшать

выраженность ишемического и реперфузионного повреждений миокарда [9], предотвращать снижение сократимости сердечной мышцы и возникновение нарушений ритма сердца [10]. Гипотезой исследования BYHEART предполагается, что применение данного препарата окажет влияние на показатели КЖ пациентов с ХСН.

Материал и методы

Российское общенациональное проспективное наблюдательное исследование по оценке влияния ЭФ на КЖ пациентов с ХСН BYHEART организовано и проводится в соответствии с международными требованиями, предъявляемыми к наблюдательным неинтервенционным исследованиям 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. Информация об исследовании опубликована ранее [11].

В соответствии с критериями в исследование включаются мужчины и женщины старше 18 лет с диагностированной ХСН II–IV ФК, подтвержденной результатами теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ) – пройденное расстояние менее 425 м, и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50% по данным эхокардиографии, с достигнутой стабилизацией базовой терапии (дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов и диуретиков доведены до оптимальных). Курс ЭФ должен быть назначен лечащим врачом по показаниям независимо от исследования.

Настоящий промежуточный анализ результатов был проведен на основании полученных данных после завершения набора 465 пациентов в 29 городах Российской Федерации. В исследовании принимают участие 74 врача-кардиолога.

В исследовании предусматриваются 4 визита наблюдений – 1-й визит включения (B1), 2-й визит после завершения курса лечения ЭФ (B2), 3-й визит через 3 мес после завершения курса лечения (B3), 4-й визит через 6 мес после завершения курса лечения (B4). Визиты B3 и B4 проводятся посредством телефонного опроса пациентов.

В зависимости от состояния пациента врач назначает 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, введенного 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 ходе наблюдений на визитах врачи-исследователи регистрируют следующие данные: показатель КЖ больных с ХСН на основе использования Миннесотского опросника КЖ больных ХСН (MLHFQ). Дополнительно на визитах В1 и В2 (госпитализация и выписка из стационара) регистрируются симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС), результаты БМТХ, а также некоторые лабораторные показатели (уровень натрийуретического пептида В-типа и скорость клубочковой фильтрации). Кроме того, изучаются возможные нежелательные явления, связанные с проведением курса лечения ЭФ.

Для сбора и обработки данных исследования используется система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа «Энроллами.ру» (проект Сколково, Россия) [12].

В промежуточный статистический анализ вошли фактические данные пациентов, для которых имеется оценка эффективности вмешательства хотя бы на двух визитах, позволяющая провести запланированное сравнение.

С целью описания параметров эффективности вмешательства для общей популяции и для подгрупп в соответствии с выделенными ковариатами представлены описательные статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й процентиля, минимум, максимум).

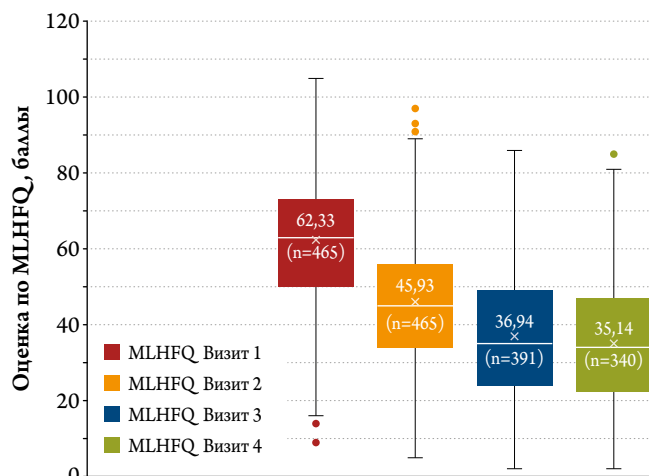
Для статистического вывода использовались параметрические методы (парный t-критерий Стьюдента). Анализ в подгруппах по полу, ФК ХСН (II, III, IV) и индексу массы тела – ИМТ (<25, 25–30, >30 кг/м²) выполнен с использованием того же подхода. В исследовании использован односторонний уровень значимости (p), равный 0,025.

Результаты

В промежуточный анализ были включены данные, полученные у 465 пациентов, в том числе 267 (57,4%) мужчин и 198 (42,6%) женщин. На дату выгрузки базы данных, 1-й и 2-й визиты (В1, В2) завершили 465 пациентов, 3-й визит (В3) – 391 пациент, 4-й визит (В4) – 340 пациентов. Медиана возраста пациентов исследования составила 64 (37–95) года. Медиана ИМТ в общей группе пациентов исследования составила 28,9 (18,5–61,0) кг/м². Распределение по ФК ХСН составило: II ФК – 197 (42,4%) человек, III ФК ХСН – 240 (51,6%), IV ФК – 28 (6,0%).

КЖ пациентов оценивалось на каждом из 4 визитов на основе суммарной оценки по MLHFQ. Исследователи просили участвующих пациентов заполнить опросник MLHFQ на исходном уровне, до начала лечения ЭФ (В1), сразу после завершения курса лечения (В2), через 3 мес (В3) и через 6 мес (В4) после окончания курса лечения.

Рисунок 1. Динамика суммарной оценки по Миннесотскому опроснику КЖ у больных с ХСН (MLHFQ) в общей популяции по визитам 1–4



Данные представлены в виде диаграммы размаха.

КЖ – качество жизни; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В каждом из 21 вопроса пациентам предлагалось указать, насколько проявления ХСН мешают им жить так, как они хотели, используя шкалу от 0 (нет влияния), 1 (очень незначительно), 2, 3, 4 и до 5 (очень сильно). Таким образом, суммарная оценка КЖ по опроснику MLHFQ варьирует от наивысшей (0 баллов), до наиболее низкой (105 баллов).

Базовый уровень КЖ в общей популяции до начала лечения составил 62,33±16,18 балла (n=465). После применения ЭФ суммарная оценка по MLHFQ достоверно снизилась, что свидетельствует о повышении оценки пациентами КЖ на каждом последующем визите (В2–В4). Наиболее выраженное снижение оценки до 45,93±17,87 балла (В2 к В1: n=465; p<0,0001) предсказуемо произошло по завершении курса лечения. Через 3 и 6 мес показатели КЖ пациентов сохранялись или продолжали расти: до 36,94±16,79 балла (В3 к В2: n=391; p<0,0001) и до 35,14±18,15 балла (В4 к В3: n=340; p<0,0001) соответственно. Динамика суммарной оценки по MLHFQ в общей популяции представлена на рис. 1.

Дополнительно был проведен анализ в группах по признакам пола (2 группы), ИМТ (3 группы) и ФК ХСН (3 группы). Анализ показал, что при сохранении общей картины улучшения КЖ в каждой группе на каждом визите у женщин изменение показателя КЖ статистически незначимо при сравнении В4 к В3 (p>0,025). Такой же результат статистической незначимости изменений для сравнения В4 к В3 был получен у пациентов с ИМТ >30 кг/м² (ожирение). Однако в группе пациентов с IV ФК ХСН наблюдается достоверное снижение показателя только для сравнения В2 к В1, при этом последующие изменения между визитами В2, В3, В4 статистически незначимы.



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

НЕОТОН

ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным мета-анализа [1]
- Предупреждает развитие осложнений острого инфаркта миокарда и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [2]
- Входит в клинические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов с ИБС» [3]



Информация о препарате НЕОТОН*

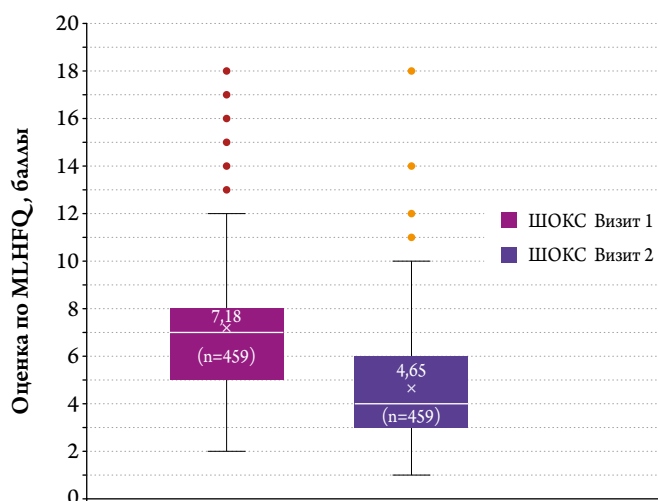
Регистрационный номер: П N0140030/01. **Международное непатентованное название (МНН):** фосфокреатин. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий. **Фармакокинетика.** После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется 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/день); 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° С. 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 Alfisigma S.p.A., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. *Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению или обращайтесь в ООО Альфасигма Рус. Россия, 125009, г. Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfisigma.com

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. Периоперационное 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, 125009, Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1,
4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс (495) 225-36-26
www.alfisigma.com.ru

Рисунок 2. Динамика оценок по ШОКС на 1-м и 2-м визитах в общей популяции



Данные представлены в виде диаграммы размаха. ШОКС – шкала оценки тяжести клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью

Вторичные конечные точки исследования регистрировались только в ходе очных визитов В1 и В2.

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). Было показано, что после курса лечения ЭФ балльная оценка по ШОКС достоверно снижалась с $7,18 \pm 2,64$ (В1) до $4,65 \pm 1,99$ (В2) балла ($n=459$; $p<0,0001$). Динамика оценок по шкале ШОКС на 1-м и 2-м визитах в общей популяции представлена на рис. 2.

В повседневной клинической практике для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных с ХСН широко используется 6МТХ. Для проведения теста пациент должен пройти в приемлемо быстром темпе максимальное расстояние за 6 мин (если больной остановится для отдыха, затраченное на это время включается в общий зачет). Доказана тесная корреляция результатов 6МТХ с ФК ХСН и прогнозом: пройденное расстояние <300 м соответствует неблагоприятному прогнозу.

6МТХ проводился у всех пациентов на В1 и В2. Увеличение среднего результата теста с $274,03 \pm 89,42$ м (В1) до $338,17 \pm 91,06$ м (В2) достоверно свидетельствует об успешности курса лечения ЭФ ($n=465$; $p<0,0001$).

Дополнительно в ходе исследования было отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $42,65 \pm 6,04\%$ (В1) до $44,35 \pm 6,30\%$ (В2) ($n=459$; $p<0,0001$).

Обсуждение

Полученные результаты исследования КЖ пациентов с ХСН II–IV ФК и сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ согласуются с данными литературы. Так, в различных современных работах базовый уровень суммарной оценки по MLHFQ находится в интервале от 43,10 до 53,21 балла [13, 14]. Считается, что оценка <24 баллов свидетельствует о хорошем КЖ, оценка от 24 до 45 баллов – об удовлетворительном КЖ, а оценка >45 баллов – о плохом КЖ и неблагоприятном прогнозе [15, 16]. В некоторых работах отмечается связь между снижением суммарной оценки по MLHFQ и повышением ожидаемой продолжительности жизни пациентов [13].

Заключение

Промежуточный анализ данных, полученных в исследовании ВУНЕАТ, свидетельствует о достоверном повышении качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью после прохождения курса лечения экзогенным фосфокреатином и сохранении показателя на удовлетворительном уровне в течение 6 мес после завершения курса лечения. Этот результат коррелирует с положительными изменениями по шкале оценки тяжести сердечной недостаточности, результатами теста с 6-минутной ходьбой, а также с увеличением фракции выброса левого желудочка.

Исследование спонсировано компанией «Альфасигма Рус». Сбор и обработка данных исследования проводилась компанией «Энроллми.ру». Представители компании «Альфасигма Рус» не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных.

Статья поступила 13.04.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N 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. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342–56. DOI: 10.1002/ehf.1858
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306–25. DOI: 10.1002/ehf.1594

5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
6. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(1):94–102. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs148
7. Mastenbroek MH, Versteeg H, Zijlstra WP, Meine M, Spertus JA, Pedersen SS. Disease-specific health status as a predictor of mortality in patients with heart failure: a systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(4):384–93. DOI: 10.1002/ejhf.55
8. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2020;25(6):993–1006. DOI: 10.1007/s10741-019-09890-2
9. Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Advances in Therapy*. 2012;29(2):99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4
10. Horjus DL, Oudman I, van Montfrans GA, Brewster LM. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2011(11):CD005184. DOI: 10.1002/14651858.CD005184.pub2
11. Tereshchenko S.N., Perepech N.B., Cheremisina I.A. 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. [Russian: 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
12. 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/>]
13. Chen X, Xin Y, Hu W, Zhao Y, Zhang Z, Zhou Y. Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges. *PLOS ONE*. 2019;14(6):e0218983. DOI: 10.1371/journal.pone.0218983
14. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Gosset C et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circulation Research*. 2017;121(10):1192–204. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712
15. Bilbao A, Escobar A, García-Pérez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14:23. DOI: 10.1186/s12955-016-0425-7
16. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(3):359–67. DOI: 10.1007/s10741-013-9394-7