

Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А.

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО ФОСФОКРЕАТИНА У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В статье представлен клинический случай успешного применения неотона у пациентки с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Инфузия неотона продемонстрировала улучшение клинко-функционального статуса, снижение концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и улучшение диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность; левый желудочек; сохраненная фракция выброса; экзогенный фосфокреатин

Для цитирования Tereshchenko S.N., Safiullina A.A. The Article Presents a Clinical Case of Successful Use of Neoton in a Patient With Decompensated Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2023;63(8):62–67. [Russian: Терещенко С.Н., Сафиуллина А.А. Клинический случай применения экзогенного фосфокреатина у пациентки с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2023;63(8):62–67].

Автор для переписки Сафиуллина Альфия Ахатовна. E-mail: a_safiullina@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) составляет важную проблему общественного здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. ХСН характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом, несмотря на применение современных фармакологических, хирургических и интервенционных методов лечения в кардиологии, а также значительным ухудшением качества жизни пациентов в связи с повторными госпитализациями по причине декомпенсации ХСН [2, 3]. Распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в настоящее время прогрессивно увеличивается, что обусловлено ростом продолжительности жизни, увеличением распространенности ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) [4]. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению СН терапевтические подходы в первую очередь направлены на контроль сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ожирение, ишемической болезни сердца – ИБС, лечение амилоидоза) и устранение симптомов СН (диуретическая терапия у больных с признаками застоя) [5]. У пациентов с СНсФВ предпочтительны петлевые диуретики, хотя тиазидные диуретики также могут быть эффективны для лечения АГ [5]. Результаты исследования EMPEROR-Preserved с эмпагифлозином продемонстрировали статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации из-за декомпенсации СН на 21% у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 40\%$ [6]. Согласно рекомендациям по ХСН 2022 г. ACC/ANA/HFSA (American College of Cardiology/

American Heart Association/Heart Failure Society of America – Американская ассоциация сердца/Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация по изучению сердечной недостаточности) пациентам с СНсФВ рекомендованы ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (уровень доказательности IIa) [7]. Консенсус экспертов Американской коллегии кардиологов всем пациентам с СНсФВ рекомендует в отсутствие противопоказаний ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализации в связи с декомпенсацией СН [8].

В патогенезе СНсФВ ключевую роль играет диастолическая дисфункция ЛЖ. Патофизиологические изменения у пациентов с СНсФВ, приводящие к развитию диастолической дисфункции, многогранные и многофакторные. В патогенезе СНсФВ важно выделить собственно патофизиологические изменения в кардиомиоцитах, обусловленные дисфункцией митохондрий, приводящей к нарушению энергетического обмена, нарушению гомеостаза кальция, запуску окислительного стресса, а также изменения во внеклеточном матриксе, приводящие к фиброзу [9]. В исследовании T. Phan и соавт. [10] использовалась ^{31}P -магнитно-резонансная спектроскопия в покое для оценки *in vivo* энергетического метаболизма миокарда у 37 пациентов с СНсФВ и 20 субъектов в контрольной группе. Обнаружено, что у пациентов с СНсФВ значительно снижены запасы энергии в кардиомиоцитах, что подтверждается снижением отношения креатинфосфат/аденозинтрифосфат (АТФ) [10]. Дисфункция митохондрий может способствовать непереносимости физической нагрузки у пациентов с СНсФВ [11]. Таким образом, с учетом потенциальной

роли дисфункции митохондрий в патогенезе СНсФВ, имеется значительный интерес к новым терапевтическим подходам в лечении, которые непосредственно воздействуют на митохондрии. Поддержание функции митохондрий имеет решающее значение для кардиомиоцитов с высокими требованиями к обеспечению энергией. Терапия, нацеленная на поддержание функций митохондрий на основе неотона, может стать современным альтернативным подходом для предотвращения митохондриальной недостаточности и улучшения энергетического метаболизма в кардиомиоцитах у пациентов с СНсФВ.

Неотон («Альфасигма Рус», Италия) – это лекарственное средство на основе экзогенного фосфокреатина (ЭФ), зарегистрированное в Российской Федерации. Согласно многочисленным исследованиям, ЭФ дает кардиопротективный, антиишемический, антиаритмический эффекты, которые реализуются посредством многокомпонентного механизма [12–16] (рис. 1, частично (блок 3 и 4) адаптировано по [17]).

Приводим клинический случай применения неотона у пациентки с СНсФВ.

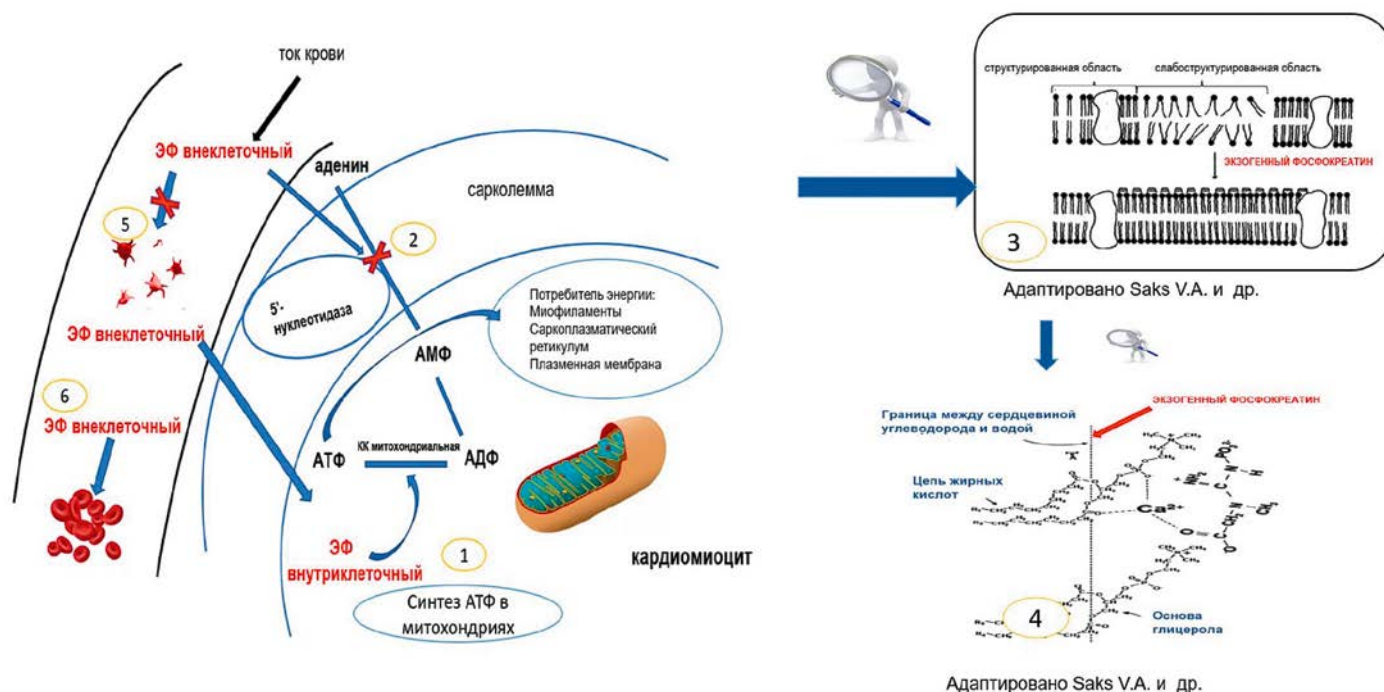
Пациентка А., 76 лет, поступила для обследования и оптимизации лечения в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в апреле 2023 г.

Жалобы и анамнез болезни

Более 10 лет в анамнезе гипертоническая болезнь с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт. ст. Регулярно принимала антигипертензивную терапию, на фоне которой АД сохранялось в пределах 140/80 мм рт. ст.

В июле 2020 г. впервые отметила появление и постепенное прогрессирование одышки, тогда же дискомфорт за грудиной, возникающий при физической нагрузке. В октябре 2020 г. была проведена коронарография, по данным которой передняя нисходящая артерия (ПНА) имеет пролонгированный субтотальный стеноз, огибающая артерия (ОА) окклюзирована, артерия тупого края (АТК) заполняется по межсистемным коллатералям, правая коронарная артерия (ПКА) – стеноз до 65%, задняя боковая ветвь (ЗБВ) – устьевое сужение 60%, задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) – устьевое сужение 70%. Пациентка консультирована сердечно-сосудистым хирургом в «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России: рекомендовано оперативное вмешательство в объеме аортокоронарного шунтирования. Однако от проведения аортокоронарного шунтирования пациентка отказалась. В октябре 2020 г. в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского выполнены ротация ПНА, стентирование ПНА и ОА. Выписана с рекомендациями: бисопролол 2,5 мг, лозартан 100 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, аторвастатин 60 мг. После вы-

Рисунок 1. Механизмы действия экзогенного фосфокреатина, направленные на коррекцию дисфункции митохондрий и улучшение микроциркуляции



1 – регуляция энергетического обмена в кардиомиоцитах; 2 – ингибирование деградации адениновых нуклеотидов на стадии 5'-нуклеотидазной реакции в сарколемме кардиомиоцита; 3 – циттеринное взаимодействие между ЭФ и полярными головками фосфолипидов в интерфазе сарколеммы; 4 – ингибирование накопления лизофосфоглицеридов; 5 – предотвращение агрегации тромбоцитов путем рефосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ) в АТФ; 6 – повышение осмотической резистентности эритроцитов и улучшение пластичности их мембран за счет увеличения содержания АТФ; увеличение содержания АТФ в эритроцитах ведет к повышению кислородной емкости крови.

писки состояние пациентки длительное время сохранялось удовлетворительным, жалобы регрессировали. Настоящее ухудшение отмечает с осени 2022 г., когда возобновилась и нарастала одышка при физической активности. В феврале 2023 г. появились отеки нижних конечностей. К терапии был добавлен спиронолактон 25 мг/сут.

В связи с прогрессированием клинических проявлений СН пациентка поступила в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России в апреле 2023 г. для лечения и дообследования. На момент госпитализации на постоянной основе принимала бисопролол 2,5 мг, лозартан 100 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, аторвастатин 40 мг (ранее был рекомендован прием 60 мг), спиронолактон 25 мг, омега-3 40 мг/сут.

Объективный статус при поступлении: рост: 163 см, масса тела 86 кг, индекс массы тела 29 кг/м². Состояние пациентки на момент поступления средней тяжести, кожный покров обычной окраски. Отеки обеих стоп и ⅓ голеней, более выраженные справа.

Органы дыхания: форма грудной клетки нормостеническая, число дыхательных движений 15 в 1 мин. Аускультация легких: дыхание проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет.

Органы кровообращения: тоны сердца приглушены, шумы над магистральными артериями не выслушиваются, ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин, АД на правой руке 140/82 мм рт. ст., на левой руке 140/80 мм рт. ст.

Данные обследования

При поступлении на электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с ЧСС 59 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Позиция сердца горизонтальная.

По данным эхокардиографии, левое предсердие (ЛП) 4,1 см, объем ЛП 62 мл, индекс объема ЛП 31,31 мл/м², конечный диастолический размер ЛЖ 5,1 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,3 см, ФВ ЛЖ 60%, зон нарушения локальной сократимости нет, толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,0 см, масса миокарда ЛЖ 192,26 г, индекс массы миокарда ЛЖ 100,80 г/м², правое предсердие и правый желудочек не расширены. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 35 мм рт. ст.

Допплерэхокардиография: патологические потоки в полостях сердца не выявлены, признаки недостаточности клапанов: митрального – 1–2-й степени, трикуспидального – 1–2-й степени, легочного – 1-й степени. Признаков стеноза клапанов нет.

Трансмитральный поток: замедленная релаксация – диастолическая функция миокарда ЛЖ: нарушена; тканевая миокардиальная доплерография: e' латеральная = 4 (норма >10 см/с), e' септальная = 4 (норма >7 см/с), $E/e' = 14$ (норма <8).

Оценку диастолической функции у пациентки А. провели согласно алгоритму диагностики СНсФВ HFA-PEFF [18]. По результатам данного алгоритма всего было набрано 5 баллов, что подтверждает наличие СНсФВ у пациентки А., в связи с чем следующий этап диагностики – диастолический стресс-тест – не проводился (табл. 1).

По результатам *суточного мониторирования ЭКГ:* на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг/сут регистрируется синусовый ритм со средней ЧСС 58 уд/мин (минимально 46 уд/мин в 07:14, максимально 96 уд/мин в 14:41). Выявлены единичные желудочковые экстрасистолы (16), одиночные (302) и куплеты наджелудочковых экстрасистол (7), 5 коротких пробежек предсердной тахикардии (3–10 комплексов) с максимальной частотой сокращений желудочков 152 уд/мин в 15:37. Ишемической динамики сегмента ST не отмечено.

По данным *фокусированного ультразвукового исследования периферических артерий:* атеросклеротические изменения сонной артерии с максимальным стенозированием до 40% в бифуркации правой общей сонной артерии; атеросклеротические изменения бедренной артерии с максимумом стеноза 45% левой общей бедренной артерии.

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой: проба на выявление скрытой коронарной недостаточности недостоверна. Исходно и на максимуме нагрузки (при ЧСС 113 уд/мин), по данным ЭхоКГ, зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не отмечалось. Толерантность к физической нагрузке средняя. Реакция АД на нагрузку по гипертоническому типу. На максимуме нагрузки больная предъявляла жалобы на выраженную одышку.

Коронарография: тип кровоснабжения – правый. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, ПНА в проксимальном сегменте стенозирована на 30–40%, в среднем сегменте ранее установленный стент без гемодинамически значимого рестеноза, за местом ранее установленного стента стенозирована на 60–65%; диагональная артерия с неровными контурами; ОА с неровными контурами, ранее установленный стент в средней трети проходим, без гемодинамически значимого рестеноза; АТК с неровными контурами; ПКА с неровными контурами, в среднем сегменте стенозирована на 40%, в дистальном сегменте стенозирована на 60–65%. **Заключение:** стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Анализ крови при поступлении: в общем и биохимическом анализе крови без клинически значимых отклонений от нормы; **липидограмма:** триглицериды 1,35 ммоль/л, общий холестерин 4,64 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,14 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2,89 ммоль/л; N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 380 пг/мл.

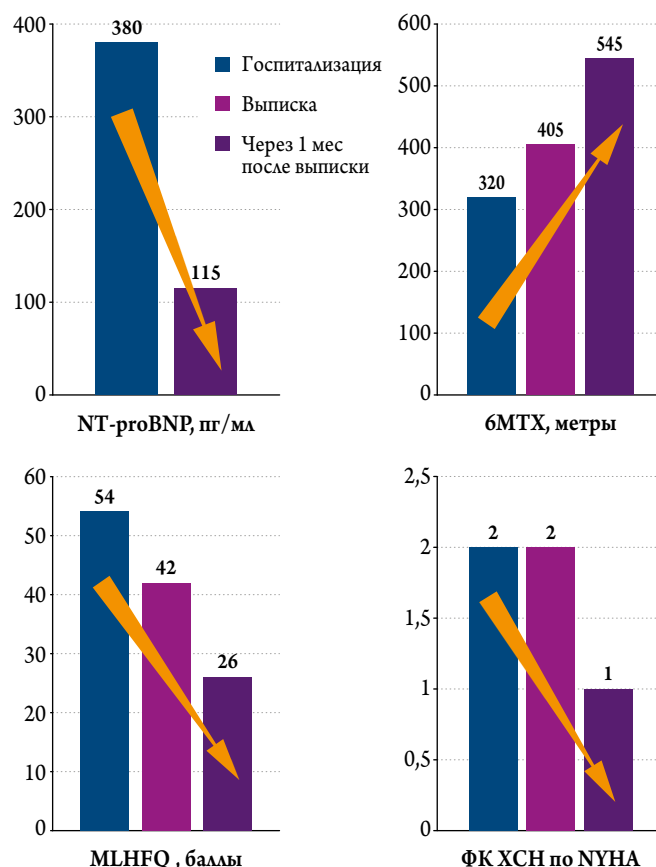
Таблица 1. Алгоритм диагностики СНсФВ HFA-PEFF [8, 18]

Шаги	Критерии СНсФВ	Данные пациентки А.
Шаг 1. Претестовая оценка	- Симптомы/признаки СН - Коморбидность/факторы риска	- Одышка/отеки - Ожирение - АГ - Гиперлипидемия - ИБС - СР - ФВ ЛЖ 60% 320 м
Шаг 2. Большие и малые критерии диагностики СН	Большие критерии – 2 балла Функциональные - е' септальная <7 см/с или е' латеральная <10 см/с (<75 лет); - е' септальная <5 см/с или е' латеральная <7 см/с (≥75 лет) или - Е/е' средняя ≥15 или ТР >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт. ст.) Морфологические - ИОЛП >34 мл/м² (СР), - ИОЛП >40 мл/м² (ФП) или ИММЛЖ ≥149 г/м² у мужчин и ≥122 г/м² у женщин, - ОТС >0,4² Биомаркеры - СР – NT-proBNP >220 пг/мл - ФП – NT-proBNP >660 пг/мл Малые критерии – 1 балл Функциональные - Е/е' среднее: 9–14 или - GLS <16% Морфологические - ИОЛП 29–34 мл/м² (СР) - ИОЛП 30–34 мл/м² (ФП) или ИММЛЖ ≥115 г/м² - у мужчин - и ≥95 г/м² у женщин - ОТС >0,42/ТСАЖД ≥12 мм Биомаркеры - СР – NT-proBNP = 125–220 пг/мл - ФП – NT-proBNP = 375–660 пг/мл	Большие критерии Функциональные - е' септальная = 4 см/с или е' латеральная = 4 см/с Морфологические – – – – Биомаркеры - NT-proBNP = 380 пг/мл Малые критерии Функциональные - Е/е' среднее = 14 Морфологические - ИОЛП = 31,31 мл/м² - ИММЛЖ = 100,80 г/м²
Шаг 3. Функциональные пробы	- Диастолический стресс-тест - Инвазивная оценка ДЗЛА	Не проводился
2 балла – СН маловероятна; 2–4 балла – промежуточная группа (следующий шаг); ≥5 баллов – СНсФВ подтверждена; ЭКГ – электрокардиограмма; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е – раннедиастолическая скорость трансмитрального кровотока; е' – раннедиастолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана; ТР – трикуспидальная регургитация; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОТС – относительная толщина стенок; СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ТСАЖД – конечная диастолическая толщина стенки левого желудочка; GLS – глобальная продольная систолическая деформация.		

Таким образом, на основании проведенного обследования был сформулирован следующий диагноз: ишемическая болезнь сердца: атеросклероз коронарных артерий (стеноз ПНА до 65%, ПКА до 65%). Транслуминальная баллонная ангиопластика ПНА (стент Promus Element Plus 2,5×38 мм), ОА (стент Resolute Integrity 2,25×30 мм) от 02.11.2020 г. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Нарушение ритма сердца – желудочковая экстрасистолия, пробежки предсердной тахикардии. Гиперхолестеринемия 2а. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных (стеноз до 40%), бедренных (стеноз до 45%) артерий. Алиментарное ожирение 1-й степени. ХСН с сохраненной фракцией выброса II ФК по NYHA.

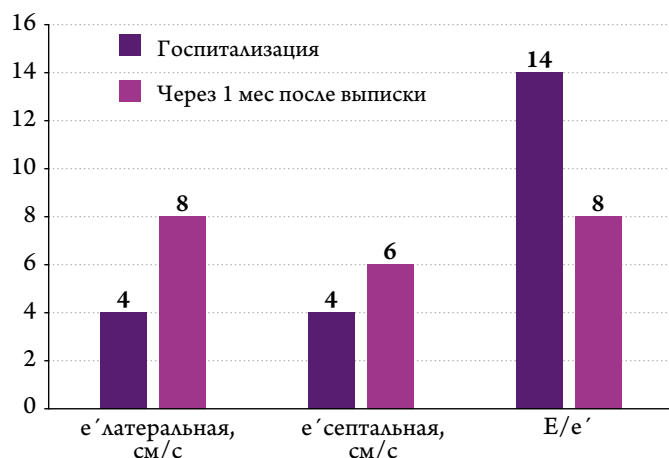
В период пребывания на стационарном лечении была проведена оптимизация медикаментозной терапии: назначен фуросемид 40 мг/сут перорально, начата терапия эмпаглифлозином 10 мг, доза аторвастатина доведена до 60 мг/сут, продолжена терапия: бисопрололом 2,5 мг, лозартаном 100 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, спиронолактоном 25 мг.

Рисунок 2. Динамика уровня NT-proBNP, 6МТХ, оценок по MLHFQ и ФК ХСН по NYHA через 1 мес после курса терапии неотономкоррекцию дисфункции митохондрий и улучшение микроциркуляции



NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы; MLHFQ – Миннесотский опросник для оценки качества жизни у больных с ХСН; ФК ХСН по NYHA – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA.

Рисунок 3. Динамика параметров диастолической дисфункции через 1 мес после курса терапии неотоном



В качестве терапии, непосредственно воздействующей на митохондрии, проведен курс инфузий неотона 2 г в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 10 дней.

На фоне коррекции терапии ХСН и проведенного курса лечения неотоном отмечалось клинически значимое улучшение самочувствия в виде снижения выраженности одышки, уменьшения отеков нижних конечностей, повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Через 1 мес после выписки из стационара проведено контрольное обследование: отмечались статистически значимое снижение уровня NT-proBNP до 115 пг/мл, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и снижение ФК ХСН по NYHA (рис. 2).

По данным ЭхоКГ выявлено улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ (рис. 3).

Таким образом, добавление к стандартной терапии СНсФВ препарата из экзогенного фосфокреатина (неотон) позволило добиться значительного клинического улучшения – на фоне существенного снижения интенсивности клинической симптоматики, увеличения переносимости физической нагрузки у пациентки с СНсФВ наблюдается нормализация уровня NT-proBNP и улучшение диастолической функции ЛЖ. Это может свидетельствовать о существенных изменениях структуры и функции кардиомиоцитов, а также уменьшении нейрогормональной активности благодаря улучшению функции митохондрий.

Обсуждение

Как отмечалось ранее, в патогенезе ХСН, независимо от фенотипа СН, имеются общие механизмы нарушения функции митохондрий, которые приводят к выраженному энергетическому дефициту в кардиомиоцитах и запуску апоптоза [19]. Имеется большая доказательная база, основанная на результатах рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности применения экзогенного фосфокреатина у пациентов с ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ в качестве дополнительного препарата к оптимальной медикаментозной терапии с целью улучшения качества жизни, клинико-функционального статуса и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ [20–25].

В настоящее время в руководствах и клинических рекомендациях терапия экзогенным фосфокреатином рекомендована для первичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности, у пациентов с ХСН для периоперационного введения в целях снижения риска декомпенсации, а также у пациентов с ИБС в периоперационном периоде для предотвращения ишемии и нарушений ритма сердца и у больных с вирусным миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [26–28].

Представленный клинический случай применения экзогенного фосфокреатина у пациентки с СНсФВ продемонстрировал улучшение как клинико-функционального статуса, так и снижения уровня биомаркера СН NT-proBNP, и улучшение диастолической функции ЛЖ.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом случае введение экзогенного фосфокреатина в качестве терапии, непосредственно воздействующей на митохондрии, у пациентки с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса позволило улучшить качество жизни, повысить толерантность к физической нагрузке, снизить уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и улучшить параметры диастолической функции левого желудочка.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118(17):3272–87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013
2. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF 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. 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
4. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):853–72. DOI: 10.1002/ehf.1170
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Car-

- diology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):4–131. DOI: 10.1002/ehjhf.2333
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
8. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(18):1835–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.393
9. Dai D-F, Chen T, Szeto H, Nieves-Cintrón M, Kutayav V, Santana LF et al. Mitochondrial Targeted Antioxidant Peptide Ameliorates Hypertensive Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(1):73–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.044
10. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):402–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.012
11. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(12):1296–304. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr133
12. Tereshchenko S.N., Cheremisina I.A., Safullina 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):57–67. [Russian: Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафуллина 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):57–67]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5276
13. Tereshchenko S.N., Cheremisina I.A., Safullina A.A. 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. [Russian: Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафуллина 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
14. Mikhin V.P., Nikolenko T.A., Gromnatskiy N.I. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. *Medical business*. 2020;1:64–70. [Russian: 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
15. Kovalev S.A., Belov V.N., Osipova O.A. Effectiveness of phosphocreatine in patients with ischemic heart disease and heart failure after surgical revascularization. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2015;8(4):314–7. [Russian: Ковалев С.А., Белов В.Н., Осипова О.А. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8(4):314–17]
16. Simakov A.A., Polyayeva L.V., Ryazanova E.I. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;7(5):20–3. [Russian: 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]
17. Saks V.A., Kapelko V.I., Ruda M.Y., Semenovskii M.L., Strumia E. Phosphocreatine as effective drug in clinical cardiology. P. 239–248. In: Guanidino compounds in biology and medicine. Deyn PP de, editor -London: J. Libbey; 1992. - 480 p. ISBN 978-0-86196-330-0
18. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
19. Liu W, Qaed E, Zhu HG, Dong MX, Tang Z. Non-energy mechanism of phosphocreatine on the protection of cell survival. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;141:111839. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111839
20. Carmenini G, Giuliano G, Casaccio F, Migliau G. Controlled multicentric clinical study with placebo in patients with dilatative cardiomyopathy functional class II-III N.Y.H.A. treated with oral phosphocreatine. *Cuore rivista di cardiocirurgia e cardiologia*. 1994;11(2):187–193. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/297457856_Controlled_multicentric_clinical_study_with_placebo_in_patients_with_dilatative_myocardiopathy_functional_class_II-III_NYHA_treated_with_oral_phosphocreatine]
21. Wang FR, Zheng X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level and left ventricular function in patients with heart failure. *Chinese Medicine University*. 2008;16:29–31. [Published at PJCCPVD]
22. Du X, Liang F, Zhao X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Journal of Southern Medical University*. 2009;29(1):154–5, 159. PMID: 19218138
23. 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
24. 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
25. Li XH, Xing YQ, Zhang X. 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
26. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
27. Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskii K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;3:5–24. [Russian: Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трембач Н.В. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:5–24]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190315
28. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., Protchenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2022;1:5–140. [Russian: Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022;1:5–140]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140