

Современный взгляд на терапию хронической сердечной недостаточности: позиции рекомендаций 2020 года и адъювантная терапия

А. И. Кочетков¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, А. В. Араблинский^{1,3}, Г. П. Ковалева⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

⁴ФГБУ «Санаторий „Загорские дали“», Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Загорские дали

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Анализ данных о современных принципах терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и возможностях адъювантной терапии фосфокреатином.

Материалы и методы. Анализ и систематизирование позиций клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации 2020 года по ХСН и современных отечественных и зарубежных литературных данных.

Результаты. В настоящее время для терапии ХСН применяется широкий спектр препаратов, способных улучшить прогноз и снизить смертность пациентов с рассматриваемым синдромом, в их числе β-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики, антагонисты альдостерона и ингибиторы непрямого действия. Вместе с тем, исходя из особенностей патогенеза ХСН и особенностей энергетического обмена миокарда в условиях сердечной недостаточности, перспективным направлением является использованием дополнительных (адъювантных) препаратов у такой категории пациентов. Здесь особое место занимает фосфокреатин, который имеет важнейшее значение в поддержании энергетического баланса кардиомиоцитов и широко изучен в большом количестве исследований, подтвердивших его способность не только повышать толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН, но и улучшать показатели систолической функции сердца и благоприятно влиять на прогноз, улучшая выживаемость пациентов.

Выводы. Исходя из рассмотренной доказательной базы, рациональным подходом в ведении пациентов с ХСН является добавление к стандартной схеме лечения согласно действующим клиническим рекомендациям адъювантной терапии фосфокреатином, что обеспечивает дополнительное улучшение прогноза и снижение показателей смертности больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, адъювантная терапия, фосфокреатин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on chronic heart failure therapy: guidelines-2020 key messages and adjuvant therapy

A. I. Kochetkov¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, A. V. Arablinskiy^{1,3}, G. P. Kovaleva⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

⁴Zagorskiye Dali' Sanatorium, Moscow Region, Sergiev Posad District, Zagorskiye Dali, Russia

SUMMARY

Objective. Data analysis on modern therapy strategies of chronic heart failure (CHF) and the possibilities of adjuvant therapy with phosphocreatine.

Methods. Analysis and systematization of the positions of the year 2020 Russian Ministry of Health clinical guidelines on CHF and modern local and international literature data.

Results. Currently, for the treatment of CHF, a wide range of drugs are used that can improve the prognosis and reduce mortality in patients, including β-blockers, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, diuretics, aldosterone antagonists and neprilisin inhibitors. At the same time, based on the peculiarities of the pathogenesis of CHF and the characteristics of the myocardial energy metabolism in heart failure conditions, a promising direction is the use of additional (adjuvant) drugs in this category of patients. Here, a special place is occupied by phosphocreatine, which is essential in maintaining the energy balance of cardiomyocytes and has been widely studied in a large number of studies that have confirmed its ability not only to increase exercise tolerance in patients with CHF, but also to improve heart systolic function and prognosis, improving patient survival.

Conclusion. Based on the reviewed body of evidence, a rational approach in the management of patients with CHF is to add adjuvant phosphocreatine therapy to the standard treatment strategy according to the current clinical guidelines, which provides an additional improvement in prognosis and a decrease in mortality rates in patients.

KEY WORDS: chronic heart failure, clinical guidelines, adjuvant therapy, phosphocreatine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Хроническая сердечная недостаточность – неинфекционная эпидемия XXI века

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) впервые начала рассматриваться как синдром, приобретающий масштабы глобально развивающейся неинфекционной эпидемии, около 25 лет назад [1]. В настоящее время в связи с успехами в терапии острых коронарных событий, внедрением в клиническую практику инновационных методик лечения пациентов

с инфарктом миокарда и другими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и улучшением выживаемости на фоне этого больных, а также ввиду общемировой тенденции к увеличению продолжительности жизни и старению населения и, как результат, росту бремени коморбидности, общее количество пациентов с сердечной недостаточностью продолжает неуклонно увеличиваться. На сегодняшний день общее число людей в мире с диагностированной ХСН

составляет около 64,3 млн, причем 51 % из них – с тяжелой сердечной недостаточностью с наличием симптомов заболевания в покое [2]. Показатели распространенности сердечной недостаточности существенно варьируют в зависимости от используемых диагностических критериев, составляя примерно 1–2 % взрослого населения развитых стран, увеличиваясь до 10 % и более в когорте лиц старше 70 лет [3]. Глобальная распространенность ХСН ассоциируется с 9,91 млн лет жизни с потерей трудоспособности [2]. Кроме того, наблюдается тренд увеличения распространенности ХСН: с 1990 по 2017 год она возросла на 36 %. Согласно прогнозам, эта тенденция сохранится в будущем: так, к 2030 году распространенность ХСН может возрасти приблизительно на 15 % (с 8,52 до 9,81 случая на тысячу человек) [2]. Хотя бремя ХСН в мире остается в целом высоким, есть некоторые различия между регионами в зависимости от их социально-экономического статуса. Так, в странах с высоким уровнем развития отмечается снижение распространенности ХСН на 11,2 % с 1990 по 2017 год, в то время как в государствах с низким социально-экономическим уровнем этот показатель демонстрирует увеличение на 10,3 % [2].

Несмотря на успехи в совершенствовании стратегий терапии пациентов ХСН, смертность среди данной категории больных остается высокой. Так, смертность пациентов с сердечной недостаточностью, у которых в анамнезе имелась госпитализация в связи с симптомами ХСН, составляет 10,4 % через 30 дней после выписки из стационара, 22 % – через год и 42,3 % – через 5 лет, несмотря на заметное улучшение медицинской и аппаратной терапии [4, 5]. У контингента пациентов с IV функциональным классом (ФК) ХСН по New York Heart Association (NYHA) показатели смертности превышают 50 % [6]. Также на уровне 50 % в течение 5 лет находится смертность больных с ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

В РФ сердечная недостаточность обнаруживается у 7–10 % больных, причем ее распространенность существенно зависит от принятых критериев диагностики [7]. Кроме того, в нашей стране также наблюдается тренд существенного увеличения распространенности ХСН: с 1998 по 2014 год этот показатель возрос с 4,9 до 8,5 %, а абсолютное количество пациентов с ХСН увеличилось более чем в два раза (с 7,18 до 13,25 млн в том числе и больных с тяжелой ХСН III–IV ФК – с 1,76 до 4,5 млн) [7].

В РФ на довольно высоком уровне остаются и показатели смертности от всех причин пациентов с ХСН, достигая 6 %, и они выше таковых в общей популяции в 10 раз [7]. Средняя продолжительность жизни больных ХСН I–II ФК после постановки диагноза составляет 7,8 года, а среди пациентов с ХСН III–IV ФК – всего 4,8 года [7]. В дополнение к этому, при постоянном наблюдении и терапии в условиях специализированного стационара частота смертей среди пациентов с клинически выраженной ХСН достигает 12 % в год [8].

Таким образом, исходя из представленных выше данных, не вызывает сомнения актуальность проблемы ХСН как с точки зрения широкой распространенности данного состояния, так и неблагоприятной прогностической значимости, характеризующейся высокими показателями смертности пациентов. В связи с этим далее нам хотелось бы

рассмотреть современные принципы терапии больных с ХСН и представить новые возможности в патогенетически обоснованном подходе к данной категории пациентов.

Основные положения рекомендаций Минздрава России по хронической сердечной недостаточности (2020 год)

В 2020 году были опубликованы обновленные клинические рекомендации Минздрава РФ по ведению пациентов с ХСН [9]. Эксперты обращают внимание, что в задачи терапии пациентов с ХСН входит устранение симптомов данного синдрома, улучшение качества жизни, снижение госпитализаций, а также, безусловно, улучшение прогноза [9]. При этом снижение смертности и числа госпитализаций (последние, в свою очередь, можно трактовать как показатель декомпенсации ХСН) следует рассматривать как критерии эффективности проводимого лечения. Необходимо подчеркнуть, что современные эффективные стратегии фармакотерапии ХСН должны обеспечивать достижение всех упомянутых выше задач.

Согласно клиническим рекомендациям [9] всем пациентам с ХСН с наличием клинических симптомов последней (ФК II–IV по NYHA) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40 % для снижения риска госпитализаций и смерти в комбинированной терапии необходимо применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), или валсартана + сакубитрила, β -адреноблокаторов и антагонистов альдостерона. иАПФ рекомендуются всем пациентам как симптомной ХСН, так и больным с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка, особенно перенесшим инфаркт миокарда в анамнезе. В число иАПФ, которые могут применяться при ХСН, входит широкий спектр препаратов, прежде всего каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл и эналаприл [9].

При назначении иАПФ следует придерживаться определенного алгоритма, а именно: начинать терапию при уровне систолического артериального давления (АД) не менее 85 мм рт. ст.; инициировать прием с низких доз (при склонности пациента к гипотонии стартовая доза может быть уменьшена в два раза); проводить медленную титрацию дозы (удваивать дозу не чаще одного раза в 2 недели); стремиться к достижению целевой дозы, а при невозможности этого – достигать максимальную переносимую [9]. Важно понимать, что применение даже минимальных доз иАПФ всегда лучше, чем их отсутствие. В ходе применения иАПФ контроль АД и биохимического анализа крови необходимо выполнять через 1–2 недели после старта лечения и через 1–2 недели после окончательного титрования дозы. При исходно сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/ч и у пожилых пациентов доза иАПФ может быть снижена относительно максимальной рекомендованной [9].

Применение БРА рекомендуется пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40 % только в случае непереносимости иАПФ с целью снижения количества госпитализаций и смертности [9]. Здесь под непереносимостью иАПФ понимается наличие индивидуальной непереносимости

(аллергии) и (или) развитие ангионевротического отека и (или) сухого кашля. Нарушение функции почек, развитие гиперкалиемии и гипотонии при терапии иАПФ в понятие «непереносимость» не входит и может наблюдаться у пациентов с ХСН с одинаковой частотой как при применении иАПФ, так и БРА [9]. У больных, имеющих симптомы сердечной недостаточности (II–IV ФК по NYHA), добавление к терапии БРА не рекомендуется, если они уже получают иАПФ. В этой ситуации дополнительно к иАПФ и β -блокаторам следует добавить препарат из группы антагонистов альдостерона [9]. В классе БРА только три представителя доказали способность улучшать прогноз у пациентов с ХСН и в связи с эти могут быть им рекомендованы – это кандесартан, валсартан и лозартан [9]. При этом больные также должны принимать β -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона. Следует особо подчеркнуть, что тройная блокада РААС (сочетание иАПФ, антагониста альдостерона и БРА) противопоказана ввиду высокого риска развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и гипотонии. Основные принципы алгоритма назначения БРА у пациентов с ХСН сходны с таковыми при использовании иАПФ.

Относительно новым подходом в лечении пациентов с ХСН является использование комбинации валсартана и сакубитрила [9]. Данную комбинацию рекомендуется применять вместо иАПФ/БРА у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами ХСН, несмотря на оптимальную терапию иАПФ/БРА, β -блокаторами и антагонистами альдостерона. Инициация терапии комбинацией валсартана и сакубитрила вместо иАПФ/БРА может также рассматриваться у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций и смерти. Вместе с тем необходимо учитывать, что перевод на комбинацию «валсартан + сакубитрил» осуществляется не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы иАПФ [9].

Другим классом препаратов, которые рекомендуются всем пациентам с ХСН с наличием симптомов и сниженной ФВ ЛЖ, а также после перенесенного инфаркта миокарда, являются β -адреноблокаторы, поскольку они улучшают прогноз и снижают смертность [9]. У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β -адреноблокаторы уже были назначены до дебюта декомпенсации, при необходимости рекомендуется продолжение терапии для улучшения прогноза. Терапия β -адреноблокаторами и иАПФ должна начинаться как можно раньше у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Дополнительными преимуществами β -адреноблокаторов служит их антиишемический эффект, большая эффективность в снижении риска внезапной смерти и лучшая выживаемость пациентов на фоне их приема. Следует отметить, что при возникновении симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена β -адреноблокаторов с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния. В число β -адреноблокаторов, рекомендованных к применению у пациентов с ХСН, входят биспролол, карведилол, метопролол пролонгированного действия или замедленного высвобождения и небиволол [9]. При применении препаратов данной фармакологиче-

ской группы у пациентов с ХСН необходимо придерживаться определенного алгоритма: перед стартом терапии β -адреноблокатором пациент должен находиться на терапии иАПФ (практически во всех случаях, за редким исключением) и диуретиками; дозы иАПФ не должны быть максимальными, поскольку это облегчит последующую титрацию β -адреноблокатора; лечение всегда необходимо начинать с низких доз и титровать медленно, удваивая ее не чаще, чем раз в 2 недели. Следует всегда стремиться к достижению целевой дозы или, если это невозможно, максимально переносимой дозы препаратов. Назначение β -адреноблокаторов не рекомендуется у нестабильных пациентов с декомпенсированной ХСН [9].

Еще одной группой препаратов, которые рекомендуются всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ для улучшения прогноза и снижения риска декомпенсации и смерти, являются антагонисты альдостерона [9]. Необходимо иметь в виду, что при применении данных лекарственных средств в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС] (иАПФ/БРА) наиболее опасным осложнением терапии служит развитие выраженной гиперкалиемии $\geq 6,0$ ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике весьма часто. Вследствие этого необходим регулярный контроль калия и креатинина сыворотки крови (через 1, 4, 8 и 12 недель; 6, 9 и 12 месяцев; далее каждые 6 месяцев лечения) [9]. Если в начале терапии антагонистами альдостерона наблюдается повышение концентрации калия более 5,5 ммоль/л или креатинина более 221 мкмоль/л или снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² необходимо снижение дозы препарата (спиронолактона или эплеренона) до 25 мг через день с регулярным контролем калия и креатинина сыворотки крови [9]. В случае развития гинекомастии или дискомфорта в области грудных желез у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин на фоне приема спиронолактона следует заменить данный препарат на эплеренон. Антагонисты альдостерона должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно, если не были назначены ранее [9].

Другим новым направлением в терапии пациентов с ХСН является использование дапаглифлозина, изначально относящего к группе сахароснижающих препаратов и являющегося ингибитором натрий-глюкозного котранспортера типа 2 [9]. Непосредственный эффект данного препарата заключается в увеличении диуреза и интенсификации глюкозурии, благодаря чему, с одной стороны, он может применяться у пациентов с сахарным диабетом, а с другой – при ХСН, поскольку обеспечивает уменьшение выраженности задержки жидкости в организме. Это было продемонстрировано в исследовании the Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure (DAPA-HF) [10], где назначение дапаглифлозина у пациентов с ХСН с низкой ФВ и без сахарного диабета сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. В связи с этим данный препарат рекомендуется к применению пациентам с ХСН с низкой ФВ с сохраняющимися симптомами недостаточности кровообращения, несмотря на терапию иАПФ/БРА, валсартаном + сакубитрилом, β -блокаторами и антагонистами альдостерона.

В число препаратов, которые должны использоваться у пациентов с ХСН, входят также диуретики [9]. Диуретики позволяют добиться быстрого регресса симптомов ХСН в отличие от других средств терапии ХСН. В качестве оптимальной дозы данных препаратов, согласно мнению экспертов [9], рассматривается та их низшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эулемии, то есть когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает баланс диуреза и постоянной массы тела. При отсутствии противопоказаний у пациентов ХСН диуретики следует применять в комбинации с β -адреноблокаторами, иАПФ/БРА и антагонистами альдостерона. На фоне терапии диуретиками могут возникать дисэлектролитемии (главным образом потеря калия и магния), которые приводят к избыточной доставке ионов натрия в дистальные отделы почечных канальцев и активируют РААС, что крайне нежелательно [9]. Вследствие этого при развитии электролитных нарушений рекомендована быстрая агрессивная их коррекция с восполнением дефицита ионов для безопасного дальнейшего продолжения эффективной диуретической терапии. Следует отметить, что одновременное применение с диуретиками иАПФ и особенно антагонистов альдостерона позволяет избежать развития электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев [9].

Ранее в терапии пациентов с ХСН широко применялись сердечные гликозиды, в первую очередь дигоксин. В настоящее время использование данной группы препаратов у пациентов с ХСН ограничено [9]. Из существующих препаратов в отдельных случаях может назначаться дигоксин, в то время как эффективность и безопасность других сердечных гликозидов при ХСН изучена недостаточно. Необходимо иметь в виду, что применение дигоксина у больных с ХСН не улучшает прогноз, тем не менее снижает количество госпитализаций из-за ХСН, уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни [9]. Применение дигоксина в ряде случаев может рассматриваться исключительно в качестве дополнения к β -адреноблокаторам, иАПФ/БРА, валсартану и сакубитрилу, а также к антагонистам альдостерона и диуретикам, преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью III–IV ФК, низкой ФВ ЛЖ (менее 25 %) в сочетании с склонностью к гипотонии [9].

Адьювантная терапия сердечной недостаточности

Причиной сердечной недостаточности крайне редко являются первичные изменения обмена веществ в миокарде; в большинство случаев ХСН возникает в результате сопутствующих заболеваний, чаще всего ИБС, артериальной гипертензии, стойких нарушений ритма [11]. Однако какой бы ни была причина сердечной недостаточности, конечным результатом будет истощение уровней энергетических субстратов – аденозинтрифосфата (АТФ), фосфокреатина и креатинкиназы в миокарде с уменьшением эффективности его механической работы. По мере того как возникают признаки миокардиального стресса и снижается насосная функция сердца с дебютом сердечной недостаточности, происходит компенсаторная активация нейрогормональной оси с целью поддержания должной уровня гемодинамики [11]. В свою очередь активация симпатoadреналовой системы

и РААС, пусть даже на начальных этапах, компенсирует недостаточность кровообращения, ведет к усугублению нарушений метаболизма в поврежденном миокарде, что в конечном счете приводит к декомпенсации и прогрессированию ХСН [11]. Рассмотренные выше препараты блокируют нейрогормональную активацию при ХСН и воздействуют на отдельные аспекты периферических звеньев патогенеза сердечной недостаточности (как то снижение пост- и преднагрузки на миокард соответственно благодаря вазодилатации и снижению объема жидкости в организме), однако они не оказывают влияния на метаболизм кардиомиоцитов, в первую очередь на процессы энергопродукции. Вместе с тем именно последние изначально нарушаются на доклинических стадиях развития ХСН, и именно на них оказывают негативное влияние нейрогормоны, продукция которых интенсифицируется в условиях сердечной недостаточности, что косвенно определяют состояние низкой метаболической эффективности как в кардиомиоцитах, так и в скелетных мышцах [11].

Все клеточные процессы управляются АТФ-зависимыми путями. Сердце постоянно находится в состоянии высокого энергетического потребления ввиду необходимости поддержания работы саркомеров, реализующих сократительную функцию, и обеспечения внутриклеточного кальциевого гомеостаза [12]. Нагрузка на миокард (потребность в энергии) и доступность энергетического субстрата находятся в постоянном динамическом взаимодействии, поскольку миокард имеет крайне ограниченную способность депонировать макроэрги. В силу этого механизмы продукции АТФ должны своевременно интенсифицироваться пропорционально динамическим колебаниям потребностей миокарда в энергетических субстратах. Развитие сердечной недостаточности, вне зависимости от причины, связано с постепенным и прогрессирующим снижением активности митохондриальных дыхательных путей, что ведет к снижению способности продуцировать АТФ [12]. Концепция сердца в условиях ХСН как двигателя, который испытывает дефицит энергии в условиях отсутствия топлива, существует уже много десятилетий [13]. Впервые это предположение высказали G. Herrmann и G. M. Decherd [14] в далеком 1939 году в публикации «Химическая природа сердечной недостаточности» (the Chemical Nature of Heart Failure), где описывалось существенно снижение содержания креатина в миокарде при ХСН. В последующие 20 лет гипотеза о недостатке макроэргов при ХСН активно изучалась различными группами исследователей [15–17], и на сегодняшний день энергетический обмен миокарда остается в фокусе особого внимания в большом количестве работ [18–20].

Энергетический метаболизм миокарда имеет многокомпонентную структуру [13]. На первом этапе происходит утилизация субстратов, поступающих из пищевых нутриентов. Этот процесс включает в себя преимущественный захват кардиомиоцитами свободных жирных кислот и глюкозы с последующим β -окислением и гликолизом соответственно, после чего образующиеся метаболиты поступают в митохондриях в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) [13]. В миокарде взрослых людей преимущественным субстратом для получения энергии являются свободные жирные кислоты, именно они являются источ-

ником 70% образующихся в сердце молекул АТФ [12, 13]. Из глюкозы и лактата в кардиомиоцитах образуется пируват, который под действием пируватдегидрогеназного комплекса, локализованного на внутренней мембране митохондрий, превращается в ацетил-КоА. Последний также образуется в ходе β -окисления жирных кислот. Ацетил-КоА, поступая в цикл Кребса, обеспечивает продукцию восстановленных флавин-аденин-динуклеотида (ФАДН₂) и никотинамид-аденин-динуклеотида (НАДН) [12, 13].

Второй этап заключается в окислительном фосфорилировании при участии молекулярного кислорода в дыхательной цепи митохондрий при участии ФАДН₂ и НАДН, необходимых для создания электрохимического градиента и переноса электронов, результатом этого процесса является образование субстрата с макроэргическими связями – АТФ. Последний представляет собой прямой источник энергии для всех энергозависимых реакций в миокарде [13].

Наконец, третий этап – это транспорт АТФ из митохондрий непосредственно к структурам клетки – конечным потребителям энергетического субстрата, в первую очередь к миофибриллам, обеспечивающим сократительную функцию кардиомиоцитов [13]. Для этого процесса необходим механизм переноса макроэргов, который часто именуется креатинкиназой-фосфокреатиновой системой переноса АТФ [13]. Его суть заключается в переносе при участии митохондриальной креатинкиназы фосфатного остатка, включающего в себя макроэргические связи, с АТФ на креатин с образованием соответственно аденозиндифосфата (АДФ) и фосфокреатина. Этот процесс необходим для обеспечения высокоскоростного снабжения сократительного аппарата сердца энергией, поскольку молекула фосфокреатина имеет существенно меньшие размеры в сравнении с АТФ и очень быстро перемещается из митохондрий к миофибриллам. Кроме того, молекулы АДФ нередко фиксированы в активном цитоскелете, в связи с чем их мобильность затруднена [12, 13]. В миофибриллах в присутствии их собственной (миофибриллярной) креатинкиназы происходит ресинтез АТФ в виде обратного переноса макроэргического фосфатного остатка с фосфокреатина на АДФ, после чего образующийся свободный креатин диффундирует обратно в митохондрии [13].

Креатин представляет собой азотсодержащую карбоновую кислоту, которая синтезируется в печени и почках и транспортируется в сердце, где захватывается специфическими мембранными транспортерами, переносящими его из внеклеточной среды внутрь клетки против почти 50-кратного градиента концентрации [13]. Креатинкиназа катализирует превращение в фосфокреатин почти 2/3 общей массы креатина в сердце, а оставшаяся треть остается в форме свободного креатина. Небольшое количество креатина также постоянно теряется кардиомиоцитами в силу его пассивной диффузии через сарколемму [21]. Еще одной важной функцией креатинкиназной системы является ее способность выступать в качестве энергетического буфера. В случае, когда потребность миокарда в энергии начинает превышать уровень ее продукции, уровень фосфокреатина падает, от него отщепляется макроэргический фосфатный остаток, обеспечивая быстрый ресинтез АТФ и тем самым поддерживая энергетический обмен на необходимом уровне. В результате возросшей потребности клеток к энергии

происходит накопление АДФ и снижение концентрации фосфокреатина, на фоне чего возникает ингибирование многих внутриклеточных энзимов, что предрасполагает к нарушению сократительной способности сердца, или, иными словами, происходит метаболически обусловленное нарушение контрактильной функции сердца, потенциально ведущее с сердечной недостаточности [13].

В условиях сердечной недостаточности нарушаются все три этапа энергетического метаболизма в миокарде [13, 22–24]: переработка субстратов для синтеза макроэргов, окислительное фосфорилирование в митохондриях и обмен высокоэнергетических фосфатов. Нарушение утилизации субстратов при ХСН может возникать в силу дефектов их захвата кардиомиоцитами и угнетения окислительной трансформации. В вопросе структуры нарушений потребления миокардом субстратов для энергетического обмена при ХСН в имеющихся на сегодняшний день исследованиях получены довольно противоречивые результаты [25–27]. Вместе с тем можно говорить, что на ранних стадиях сердечной недостаточности отмечается неизменное или незначительно интенсифицированное потребление свободных жирных кислот, которое критически угнетается по мере прогрессирования ХСН [27]. Сходная ситуация наблюдается и в потреблении кардиомиоцитами глюкозы [28]. Кроме того, предполагается, что при тяжелой недостаточности кровообращения ситуацию может усугублять развивающаяся инсулинорезистентность [13].

Разобщение процессов окислительного фосфорилирования при ХСН связывают с прогрессивным образованием структурных дефектов в митохондриях миокарда [29]. Они заключаются в снижении активности электрон-транспортной дыхательной цепи, угнетении АТФ-синтазы, нарушении регуляции окислительного фосфорилирования акцепторами фосфатов (АДФ, аденозинмонофосфатом, креатином) и увеличении количества несопряженных белков (что ведет в большей степени к продукции тепла, а не АТФ).

При ХСН способствовать нарушению сократительной функции миокарда могут и нарушения в транспорте высокоэнергетических фосфатов при участии креатинкиназной системы, истощение последней, образование несостоятельных связей между фосфатами и креатином, что в свою очередь ведет к снижению концентрации АТФ в кардиомиоцитах [13]. Содержание АТФ в миокарде при сердечной недостаточности остается в пределах нормальных значений (около 10 ммоль/л) довольно длительное время, практически до поздних ее стадий [24]. Вместе с тем уже на ранних стадиях происходит снижение содержания как фосфокреатина, так и свободного креатина (на 30–70% от нормы) [24, 30]. При ХСН в кардиомиоцитах наблюдается угнетение мембранного транспортера креатина, что ведет к снижению уровня последнего и соответственно фосфокреатина [13].

У пациентов с ХСН отмечаются выраженные нарушения в функционировании креатинкиназной системы [30]. Так, активность митохондриальной креатинкиназы снижается на 20%, в активность ее миофибриллярного аналога – на 50% [13]. Это, в свою очередь, находит отражение в виде снижения переноса макроэргических фосфатов между АТФ и креатином, подавления внутриклеточного транспор-

та энергетических субстратов и снижения их доставки к миофибриллам на 71% [31]. В масштабах всего сердца это ведет к снижению насосной функции и потере инотропного резерва, которая весьма характерна для ХСН [13].

Когда в условиях сердечной недостаточности происходит активация симпатoadренальной системы и на пораженный миокард воздействуют катехоламины, стимулируя его работу, в нем происходит накопление АДФ – концентрация последнего повышается примерно в два раза в сравнении со здоровым сердцем [32]. Нарастание уровня свободного АДФ в определенных компартментах кардиомиоцитов (перимиофибрилярная зона; области, прилегающие к саркоплазматическому ретикулуму и ионным каналам в сарколемме) при интенсивной нагрузке лимитирует сократительный резерв миокарда в условиях его функциональной слабости, и такой ограниченный инотропный потенциал клинически манифестирует в виде одышки – одного из классических симптомов ХСН [13].

В большинстве своем данные, подтверждающие дезорганизацию энергетического метаболизма у пациентов с ХСН, были получены в исследованиях с применением методики магнитно-резонансной спектроскопии с использованием изотопа фосфора ^{31}P [13]. Этот метод позволяет рассчитать соотношение уровня фосфокреатина к АТФ в миокарде, которое является индексом, с высокой степенью достоверности характеризующим энергетический баланс в сердечной мышце. Константа химического равновесия реакции переноса фосфатного остатка с АТФ на креатин с образованием фосфокреатина и АДФ характеризует в 100 раз более интенсивное образование АТФ из фосфокреатина [13]. Иными словами, в условиях, когда потребность в АТФ начинает превышать его синтез, в первую очередь начинает расходоваться фосфокреатин на ресинтез макроэргов, а включение фонда АТФ в этот процесс происходит только при истощении запасов фосфокреатина. При ХСН следует также учитывать и дополнительный механизм – общее содержание креатина снижено, и это еще больше снижает соотношение «фосфокреатин/АТФ». Кроме того, последнее соотношение коррелирует с ФК ХСН по NYHA и функциональными показателями систолической и диастолической функций сердца [33, 34]. В небольшом исследовании [35] с участием 39 пациентов с дилатационной кардиомиопатией продемонстрировано, что соотношение «фосфокреатин/АТФ» может служить более сильным предиктором смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с прочими функциональными показателями и клиническими шкалами. Но, безусловно, требуются более масштабные исследования для подтверждения таких выводов.

Следовательно, исходя из представленных данных, можно заключить, что фосфокреатин является важным субстратом в поддержании энергетического гомеостаза миокарда и при ХСН наблюдается снижение его содержания. С другой стороны, с патогенетической точки зрения, будет абсолютно обоснованно рассматривать фосфокреатин как дополнительный инструмент в комплексной терапии пациентов с ХСН, позволяющий повысить ее эффективность и улучшить отдаленные исходы. В подтверждение этого далее нам бы хотелось представить результаты ис-

следований, доказывающие мощный терапевтический потенциал рассматриваемой транспортной формы макроэргов при сердечной недостаточности.

В исследовании I. Grazioli и соавт. [36] изучалась эффективность фосфокреатина у пациентов ($n = 1174$), госпитализированных в стационар в связи с ХСН. Больные были разделены на две группы – участники первой ($n = 739$) в дополнение к стандартной терапии ХСН получали фосфокреатин в виде медленной внутривенной инфузии по 1 г каждые 12 часов, участники второй ($n = 435$) – только стандартную терапию. В обеих группах преобладали больные со II–III функциональным классом ХСН по NYHA (75 и 77% пациентов соответственно), кроме того, довольно широко была представлена и хроническая ишемическая кардиопатия (34 и 36% пациентов соответственно). Группы являлись сопоставимыми по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и терапии. Период наблюдения в среднем составил 21 день. В каждом отдельном случае периодически в течение стационарного этапа лечения оценивали изменение субъективной симптоматики и объективных признаков с помощью полуколичественных шкал по следующим показателям: одышка в покое и при физической нагрузке, стенокардия, признаки застоя в легких и выраженность хрипов над проекцией легочных полей. Анализировались также данные ЭКГ, прежде всего ритм, частота сердечных сокращений, тип и количество экстрасистол, сегмент ST и зубец T. Также оценивалась потребность в приеме нитратов. В конце периода наблюдения в группе фосфокреатина в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную терапию, у статистически значимо большего количества больных отмечалось исчезновение инвертированного зубца T на электрокардиограмме (26 и 10% соответственно; $p < 0,05$), исчезновение депрессии сегмента ST (соответственно у 37 и 30% пациентов; $p < 0,05$) и желудочковых экстрасистол (72 и 65% соответственно; $p < 0,05$). В группе фосфокреатина у статистически значимо ($p < 0,001$) большего количества (60%) пациентов в сравнении со второй группой (41%) отмечено снижение потребности в нитратах. Наоборот, при приеме фосфокреатина, в сравнении со стандартной терапией, в конце периода наблюдения обнаружено снижение числа приступов стенокардии ($p < 0,05$) и выраженности одышки ($p < 0,01$). Следовательно, результаты данного исследования подтверждают значимость креатинфосфата как кардиопротектора и оправдывают его использование в клинической практике совместно с традиционной терапией при ХСН и хронической ишемии миокарда.

В другом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [37] изучалась эффективность фосфокреатина в комплексной терапии пациентов с ХСН ($n = 1007$). Оценивались выраженность клинических симптомов ХСН, функциональные классы по NYHA, электрокардиографические признаки ишемии миокарда и потребность в сублингвальном приеме нитратов. Группу фосфокреатина составили 508 пациентов, препарат назначался в дополнение к стандартной терапии ХСН в течение первых 2 недель дважды в сутки в дозе 1 г, затем на протяжении еще 1 месяца – внутримышечно по 500 мг в сутки. В группе сравнения больные ($n = 499$) получали только стандартную терапию. Средняя продолжительность периода наблюде-

ния составила 45 дней. В результате было обнаружено, что в группе фосфокреатина в сравнении с контрольной число пациентов с ХСН III–IV функционального класса по NYHA сократилось в статистически значимо большей степени (соответственно до 9 и 24%; $p < 0,001$). В конце периода наблюдения в группе фосфокреатина количество пациентов с умеренной и выраженной одышкой составляло 7%, тогда как в контрольной группе достигало 24%; застой в легких и периферические отеки отсутствовали у 79 и 84% больных первой группы и, соответственно, лишь у 61 и 64% участников второй. Исходно симптомы стенокардии наблюдались у 46% больных в обеих группах. На фоне лечения фосфокреатином стенокардия не регистрировалась у статистически значимо ($p < 0,001$) большего количества пациентов в сравнении с контрольной группой – 93 и 81% соответственно. Применение фосфокреатина способствовало снижению потребности больных в нитратах: в группе данного препарата в конце исследования нитраты использовали лишь 2% пациента, в группе же стандартной терапии – 9% ($p < 0,001$). В дополнение к этому на фоне приема фосфокреатина отмечалось статистически значимо более выраженное уменьшение количества инвертированных зубцов Т на электрокардиограмме и числа желудочковых экстрасистол в сравнении с контрольной группой.

Кардиопротективные свойства фосфокреатина были подтверждены в метаанализе G. Landoni и соавт. [38], объединившем 41 контролируемое исследование (в том числе 32 рандомизированных) и 5069 пациентов с ХСН и (или) ИБС, а также перенесших кардиохирургические вмешательства с наложением кардиопульмонального шунта в ходе операции. В качестве первичной конечной точки рассматривалась смертность от всех причин, в качестве вторичных – необходимость в применении инотропных препаратов, уровень креатинкиназы (фракция МВ) в крови как маркер повреждения миокарда, частота нарушений ритма сердца и восстановление систолической функции сердца среди пациентов с оперативными вмешательствами на сердце. Было обнаружено, что в группе больных, принимавших фосфокреатин, в сравнении с контрольной группой наблюдались статистически значимо меньшие показатели смертности от всех причин, соответственно 3,5 против 10,6% (отношение шансов [ОШ] = 0,71; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,51–0,99; $p = 0,04$). Применение фосфокреатина ассоциировалось с большими значениями ФВ ЛЖ (разность средних = 3,82; 95% ДИ: 1,18–6,46; $p = 0,005$), меньшим пиковым уровнем креатинкиназы (разность средних = –6,08; 95% ДИ: –8,02 ... –4,15; $p < 0,001$), меньшей частотой тяжелых нарушений ритма сердца (ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,27–0,66; $p < 0,001$), меньшей частотой необходимости в инотропной поддержке (ОШ = 0,39; 95% ДИ: 0,25–0,61; $p < 0,001$). Таким образом, применение фосфокреатина в смешанной популяции кардиологических пациентов, включая больных ХСН, позволяет снизить смертность от всех причин и улучшить их прогноз.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [39] с перекрестным дизайном изучались гемодинамические эффекты фосфокреатина, возникающие непосредственно после инъекции препарата в дозе 6 г, а также сопутствующие краткосрочной

4-дневной терапии им в той же дозе у пациентов ($n = 13$; средний возраст 52 ± 8 лет) с ХСН II–III ФК по NYHA, ассоциированной с ИБС или дилатационной кардиомиопатией, получавших в то же время сопутствующую терапию по поводу ХСН согласно клиническим рекомендациям. Исследование включало в себя два периода – фосфокреатин или плацебо и соответственно плацебо или фосфокреатин по 4 дня каждый, разделенные между двухдневными «отмывочными» периодами. Гемодинамические параметры оценивались посредством эхокардиографии, которая выполнялась исходно, непосредственно после инфузии фосфокреатина и через 12 часов после окончания краткосрочного периода терапии данным препаратом. В результате было установлено, что на фоне использования креатинфосфата (как непосредственно после инъекции, так и в целом в конце периода наблюдения) происходит статистически значимое уменьшение конечно-систолического размера ЛЖ ($p < 0,001$ и $p < 0,005$) и системного сосудистого сопротивления ($p < 0,050$) и увеличение ФВ ЛЖ с $48 \pm 12\%$ до $52 \pm 11\%$ ($p < 0,010$) и фракции укорочения с $25 \pm 7\%$ до $28 \pm 7\%$ ($p < 0,050$). На фоне применения плацебо статистически значимых изменений в изучаемых показателях не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что использование фосфокреатина у пациентов с ХСН даже на фоне сопутствующей терапии ведет к улучшению функционального состояния сердца.

В России фосфокреатин доступен в виде препарата Неотон (производитель «Альфасигма», Италия), который изучался в нашей стране в ряде исследований, в том числе у пациентов с ХСН, в которых подтвердил свою эффективность.

В исследовании А. А. Симакова и соавт. [40] изучалась эффективность назначения фосфокреатина пациентам с ХСН II ФК на фоне ИБС, получавших сопутствующую терапию статинами, дезагрегантами, диуретиками, иАПФ, антагонистами альдостерона, сердечными гликозидами и β -адреноблокаторами. В работу вошли 105 пациентов в возрасте 48–62 лет, которые были рандомизированы на две группы – первая ($n = 50$) в течение 5 дней получала фосфокреатин в суточной дозе 4–8 г, вторая ($n = 55$) – плацебо. Исходно и через месяц после старта терапии проводились физикальное обследование, тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография и определение в крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Было обнаружено, что использование фосфокреатина приводило к статистически значимому снижению конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, а также повышению ФВ (с $32,0 \pm 2,3\%$ до $39,2 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$) и фракции укорочения ЛЖ (с $17,6 \pm 0,9\%$ до $20,0 \pm 1,7\%$; $p < 0,05$), свидетельствующие об улучшении сократительной способности миокарда. При выполнении тредмил-теста на фоне терапии фосфокреатином статистически значимо увеличивалась максимальная нагрузка (на $11,2\%$; $p < 0,05$), что говорит о повышении толерантности к физической нагрузке. Кроме того, на фоне применения фосфокреатина отмечались тенденция к уменьшению содержания NT-proBNP в плазме крови (на $20,2\%$) и увеличение преодолеваемой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

В другом исследовании [41] изучалась эффективность фосфокреатина в составе комплексной терапии у больных с ХСН, перенесших инфаркт миокарда с elevацией сегмента ST, в позднем постгоспитальном периоде. В работу вошли 70 больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST за 3 месяца до момента включения в исследование (средний возраст $55,2 \pm 3,6$ года). Согласно дизайну все участники были рандомизированы на две группы по 35 человек в каждой. Все пациенты получали сопутствующую терапию, рекомендованную их лечащим врачом, а в первой группе также назначался фосфокреатин, который вводился внутривенно капельно по 5 г два раза в сутки в течение 3 дней, затем по 2 г два раза в сутки на протяжении еще 3 недель. Анализировались толерантность к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка. Было обнаружено, что на фоне применения фосфокреатина в тесте 6-минутной ходьбы пройденная дистанция увеличилась на 24,3% ($p = 0,021$) к концу 1-го месяца наблюдения и на 40,0% – к концу 2-го ($p = 0,023$), в то время как в контрольной группе аналогичные показатели были менее выраженными – 12,2 и 30,7% соответственно ($p = 0,042$ и $p = 0,039$). Среди пациентов, принимавших фосфокреатин, отмечалась положительная динамика в показателях диастолической функции ЛЖ – скорость пика E возросла на 10,7% через месяц наблюдения ($p = 0,036$) и на 12,6% – через 2 месяца ($p = 0,032$), в то время как в контрольной группе статистически значимого прироста величины пика E не отмечалось. Соотношение E/A в группе приема фосфокреатина возросло на 20,5% ($p = 0,023$) и сохранялось на достигнутом уровне до 2 месяцев (+27,6%; $p = 0,021$). В контрольной группе к концу 2 месяца значение E/A возросло лишь на 10,2% ($p = 0,024$). Среди пациентов, принимавших фосфокреатин, также произошло увеличение ФВ ЛЖ исходно с $53,8 \pm 2,3\%$ до $60,3 \pm 1,6\%$ к концу 2-го месяца периода наблюдения ($p < 0,050$). Статистически значимых изменений в этом показателе в контрольной группе не отмечалось.

Еще в одной работе [42] изучался потенциал фосфокреатина у 32 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, которая манифестировала у них в среднем через 8 ± 2 года после проведенного коронарного шунтирования. Пациентам в дополнение к стандартной терапии назначался фосфокреатин внутривенно капельно в суточной дозе $3 \pm 0,5$ г на 12 ± 2 дня. В результате исследования было обнаружено, что добавление фосфокреатина к стандартной терапии способствовало снижению ФК ХСН у 53% пациентов. У 30% пациентов, ответивших на терапию фосфокреатином, увеличение толерантности к физической нагрузке наблюдалось уже после первого курса терапии, у 70% больных – после второго курса лечения. На фоне лечения фосфокреатином в целом по группе наблюдалось статистически значимое снижение ФК ХСН с $3,4 \pm 0,3$ до $2,7 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день, несмотря на совершенствование подходов к ведению пациентов с ХСН, распространенность данного синдрома глобально продолжает увеличиваться. Действующие клинические рекомендации предоставляют широкий выбор препаратов, которые способны влиять на механизмы ста-

новления ХСН и замедлять прогрессирование заболевания. Вместе с тем, исходя из особенностей патогенеза данного состояния и энергетического метаболизма миокарда в условиях сердечной недостаточности, перспективным направлением является использованием дополнительных (адъювантных) препаратов у такой категории больных. И здесь особое место занимает фосфокреатин (препарат Неотон, «Альфасигма», Италия), который играет центральную роль в поддержании энергетического гомеостаза миокарда и широко изучен в большом количестве исследований, доказывающих его способность не только увеличивать переносимость физической нагрузки пациентами с ХСН и улучшать показатели насосной функции сердца, но благоприятно влиять на прогноз, снижая показатели смертности. В связи с этим Неотон может быть рекомендован широкому кругу пациентов в комплексной терапии ХСН для улучшения прогноза и повышения качества жизни.

Список литературы / References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (8): 1342–1356. DOI: 10.1002/ehf.1858.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J.* 2020; 5: 15. DOI: 10.21037/amj.2020.03.03.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyanopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)/Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128/
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiyagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (10): e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
5. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347 (18): 1397–402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265.
6. Henes J, Rosenberger P. Systolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 (1): 55–60. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000270.
7. Мареев Ю. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г., Перепеч Н. Б., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шевченко А. О., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Галывич А. С., Гиларевский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (65): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
8. Мареев Ю. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г., Перепеч Н. Б., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шевченко А. О., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Галывич А. С., Гиларевский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. 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. *Kardiologia.* 2018; 58 (65): 8–158. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2475.
9. Мареев Ю. Ю., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (5): 255–66. (In Russ.)
10. Мареев Ю. Ю., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. *Russian Heart Failure Journal.* 2012; 13 (5): 255–66. (In Russ.)
11. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. МКБ-10: I50.0, I50.1, I50.9 Год утверждения: 2020 ID: KP156/1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Clinical guidelines. Chronic heart failure. ICD-10: I50.0, I50.1, I50.9 Year of approval: 2020 ID: KP156/1. Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Böhm M, Clancy C, Chagra V, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drodz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh

- PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381 (21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Fragasso G. Deranged Cardiac Metabolism and the Pathogenesis of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2016; 2 (1): 8–13. DOI: 10.15420/cfr.2016.5.2.
 12. Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J Clin Invest*. 2005; 115 (3): 547–55. DOI: 10.1172/JCI24405.
 13. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356 (11): 1140–51. DOI: 10.1056/NEJMra063052.
 14. Herrmann G, Decherd GM. The chemical nature of heart failure. *Ann Intern Med*. 1939; 12: 1233–44. DOI: 10.7326/0003-4819-12-8-1233.
 15. Wollenberger A. On the energy-rich phosphate supply of the failing heart. *Am J Physiol*. 1947; 150 (4): 733–6. DOI: 10.1152/ajplegacy.1947.150.4.733.
 16. Olson RE, Schwartz WB. Myocardial metabolism in congestive heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 1951; 30 (1): 21–41. DOI: 10.1097/00005792-195102000-00002.
 17. Olson RE. Myocardial metabolism in congestive heart failure. *J Chronic Dis*. 1959; 9 (5): 442–64. DOI: 10.1016/0021-9681(59)90172-9.
 18. Morrow DA, Givertz MM. Modulation of myocardial energetics: emerging evidence for a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation*. 2005; 112 (21): 3218–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581819.
 19. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J*. 2004; 25 (20): 1765–8. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.08.019.
 20. van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (2): 218–26. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.014.
 21. Wyss M, Wallimann T. Creatine metabolism and the consequences of creatine depletion in muscle. *Mol Cell Biochem*. 1994; 133–134: 51–66. DOI: 10.1007/BF01267947.
 22. Rzaghehi P, Young ME, Alcorn JL, Moravec CS, Frazier OH, Taegtmeyer H. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2923–31. DOI: 10.1161/hc4901.100526.
 23. Taylor M, Wallhaus TR, Degradó TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, Stone CK. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F] fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F]FDG in Patients with Congestive Heart Failure. *J Nucl Med*. 2001; 42 (1): 55–62.
 24. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H, von Kienlin M, Harre K, Hahn D, Neubauer S. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31) P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1267–74. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02160-5.
 25. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005; 85 (3): 1093–129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.
 26. Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vazquez E, Reszko A, Martini WZ, Hoppel CL, Imai M, Rastogi S, Sabbah HN, Stanley WC. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287 (4): H1538–43. DOI: 10.1152/ajpheart.00281.2004.
 27. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR, Hintze TH, Lopaschuk GD, Recchia FA. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- α in pacing-induced heart failure. *Circulation*. 2002; 106 (5): 606–12. DOI: 10.1161/01.cir.0000023531.22727.c1.
 28. Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH, Pinz I, Schultz V, Tornheim K, Tian R. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension*. 2004; 44 (5): 662–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000144292.69599.0c.
 29. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*. 2001; 88 (5): 529–35. DOI: 10.1161/01.res.88.5.529.
 30. Nascimben L, Ingwall JS, Pauleto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, Pessina AC, Allen PD. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation*. 1996; 94 (8): 1894–901. DOI: 10.1161/01.cir.94.8.1894.
 31. Liao R, Nascimben L, Friedrich J, Gwathmey JK, Ingwall JS. Decreased energy reserve in an animal model of dilated cardiomyopathy. Relationship to contractile performance. *Circ Res*. 1996; 78 (5): 893–902. DOI: 10.1161/01.res.78.5.893.
 32. Liu J, Wang C, Murakami Y, Gong G, Ishibashi Y, Prody C, Ochiai K, Bache RJ, Godinot C, Zhang J. Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281 (3): H1319–26. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1319.
 33. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Gödde M, Lübke D, Jilling B, Hahn D, Ertl G. Contributions of 31P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J*. 1995; 16 Suppl O: 115–8. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_o.115.
 34. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, de Roos A. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation*. 1999; 99 (17): 2261–7. DOI: 10.1161/01.cir.99.17.2261.
 35. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96 (7): 2190–6. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2190.
 36. Grazioli I, Strumia E. Terapia con creatina fosfato nel paziente con insufficienza cardiaca in fase discompensata. *G Ital Ric Clin Ter*. 1989; 10: 39–45.
 37. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr. Ther. Res.* 1992; 52 (2): 271–280. DOI: 10.1016/S0011-393X(05)80478-3.
 38. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 23 (4): 637–46. DOI: 10.1093/icvts/ivw171.
 39. Ferraro S, Codella C, Palumbo F, Desiderio A, Trimigliozzi P, Maddalena G, Chirillo M. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: a double-blind comparison trial versus placebo. *Clin Cardiol*. 1996; 19 (9): 699–703. DOI: 10.1002/clc.4960190905.
 40. 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; 5: 20–23. [Simakov A. A., Polyayeva L. V., Ryzanova E. I. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 5: 20–23. (In Russ.)]
 41. 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: 28–33. [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. *Lechebnoye delo*. 2020; 1: 28–33. (In Russ.)]
 42. 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: 314–317. [Kovalev S. A., Belov V. N., Osipova O. A. The Effectiveness of Phosphocreatine in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure after Surgical Revascularization. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2015; 8: 4: 314–317. (In Russ.)]

Статья поступила / Received 03.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.03.2021
Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Араблинский Александр Владимирович, д.м.н., проф., проф. кафедры терапии и полиморбидной патологии¹, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения³. E-mail: alexar-card@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>

Ковалева Галина Петровна, к.м.н., врач-терапевт⁴. E-mail: galinakovaleva678@gmail.com

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»
⁴ФГБУ «Санаторий „Загорские дали“», Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Загорские дали

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Араблинский А.В., Ковалева Г.П. Современный взгляд на терапию хронической сердечной недостаточности: позиции рекомендаций 2020 года и адывантная терапия. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 8–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-8-16>

About authors

Kochetkov Alexey I.¹ E-mail: ak_info@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Olga Ostroumova D.² E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Arablinsky Alexander V.^{1,3} E-mail: alexar-card@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>

Kovaleva Galina P.⁴ E-mail: galinakovaleva678@gmail.com

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

⁴“Zagorskiye Dali” Sanatorium, Moscow Region, Sergiev Posad District, Zagorskiye Dali, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Arablinsky A.V., Kovaleva G.P. Modern view on chronic heart failure therapy: guidelines 2020 key messages and adjuvant therapy. *Medical alphabet*. 2021; (1): 8–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-8-16>

