

Л.Г. Воронков

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

## Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста

Как известно, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) повышается пропорционально возрасту – от 1–3% среди лиц 50 лет до 8–14% в когорте людей старше 70 лет. По данным эпидемиологических исследований приблизительно у половины пациентов с ХСН возраст превышает 70 лет. Эти пациенты являются более «проблемными» для клиницистов, о чем свидетельствует худшая выживаемость среди таких больных и более высокие показатели частоты и продолжительности их госпитализаций в сравнении с более молодыми пациентами. На долю лиц старше 70 лет приходится приблизительно 2/3 всех койко-дней по поводу ХСН. Указанная ситуация в определенной мере связана с недоучетом многими врачами особенностей патогенетических механизмов, диагностики и лечения ХСН в пожилом возрасте.

Особенности ХСН в возрасте старше 70 лет определяются тремя кардинальными факторами, к которым относятся: 1) присущие старению специфические физиологические изменения сердечно-сосудистой системы; 2) характерные для пожилого возраста физиологические изменения других органов и систем; 3) присущие пожилому возрасту сопутствующие заболевания и расстройств. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом предопределяют особенности ХСН в пожилом возрасте.

По мере старения в результате апоптоза постепенно уменьшается количество кардиомиоцитов – приблизительно на 35% между 30 и 70 годами. Вместе с тем компенсаторно возрастает масса каждого кардиомиоцита, в результате чего общий объем этих клеток не изменяется. Не претерпевает существенных изменений и общая масса соединительной ткани в миокарде, однако происходит определенная ее качественная трансформация, которая состоит в возрастании доли коллагена. В результате индекс массы миокарда у людей пожилого возраста без артериальной гипертензии не претерпевает существенных изменений. У лиц старших возрастных групп (75–80 лет) в миокарде начинают определяться амилоидные включения. Левый желудочек (ЛЖ) у пожилых людей в норме приобретает черты концентрического ремоделирования (уменьшение объема полости и увеличение толщины стенок без существенного возрастания массы), что связывают с пропорциональным возрасту возрастанием постнагрузки на сердце вследствие возрастных из-

менений (увеличение жесткости) периферических артерий. На молекулярном уровне наблюдается, прежде всего, снижение активности одного из ключевых ионных насосов –  $\text{Ca}^{2+}$  АТФазы саркоплазматического ретикула (СР), контролирующей возвращение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в СР во время релаксации. Хотя снижение синтеза в миокарде протеина  $\text{Ca}^{2+}$  АТФазы СР выступает как адаптивный механизм энергосберегающей направленности, негативными последствиями снижения активности вышеупомянутого насоса является перегрузка ионами  $\text{Ca}^{2+}$  цитозоля кардиомиоцита и замедление активной релаксации желудочков.

Основные показатели систолической и насосной функции сердца – фракция выброса (ФВ) ЛЖ, ударный и минутный объем сердца – в процессе нормального старения в состоянии покоя существенно не изменяются. В то же время, вследствие упоминавшихся выше возрастных изменений миокарда на структурном и молекулярном уровнях, отмечается пропорциональное возрасту ухудшение как активного, так и пассивного расслабления ЛЖ. Особенно страдает активная релаксация последнего, о чем свидетельствует снижение приблизительно на 50% раннего наполнения ЛЖ в 70-летнем возрасте сравнительно с 30-летним, что сопровождается соответствующей реверсией (<1) соотношения Е/А.

Старение сопровождается пропорциональным возрасту снижением толерантности к физической нагрузке, которое, прежде всего, обусловлено: 1) ограничением хроно- и инотропного резервов сердца вследствие снижения чувствительности миокардиальных бета-адренорецепторов; 2) энергодефицитом миокарда, обусловленным повышением конечно-систолического миокардиального стресса вследствие повышенного артериального сопротивления, а также, возможно, относительной коронарной недостаточностью вследствие уменьшения с возрастом числа капилляров; 3) невозможностью полноценной реализации механизма Франка – Старлинга вследствие: а) указанного выше энергодефицита и б) ограничения диастолической способности (наполнения) ЛЖ.

Указанные выше возрастные изменения, с одной стороны, способствуют более высокой распространенности ХСН среди людей преклонного возраста, с другой – предопределяют существенное возрастание роли диастолической дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности у таких больных. Так, сохраненную фракцию

выброса ЛЖ наблюдали в 14,5% всех случаев клинически явной ХСН среди лиц моложе 65 лет, в 32,6% случаев – среди лиц 66–75 лет и в 49,6% случаев – среди пациентов старше 75 лет. Так называемая диастолическая ХСН наблюдается приблизительно у 50% пациентов пожилого возраста, причем в возрасте более 80 лет сохраненная функция выброса ЛЖ отмечается в 70% всех случаев ХСН. Характерной чертой ХСН в пожилом возрасте является увеличение числа больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, что определяется существенной ролью диастолических нарушений в данной группе пациентов.

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН считается эндотелиальная дисфункция. Причинами угнетения при ХСН синтеза эндотелием оксида азота (NO) являются замедление системного кровотока, свободнорадикальный стресс, действие повышенных концентраций ангиотензина II и провоспалительных цитокинов. Отрицательным для течения ХСН следствием дисфункции эндотелия являются ограничения контррегуляторного сосудорасширяющего ответа, активация системного иммунного воспаления, повышение риска внутрисосудистого тромбоза. В последнее время показано, что при ХСН выраженная эндотелиальная дисфункция ассоциируется с весьма низкой (около 20%) 5-летней выживаемостью больных. Отрицательная роль эндотелиальной дисфункции у пожилых больных с ХСН представляется особенно актуальной, учитывая пропорциональное возрасту ухудшение NO – продуцирующей функции эндотелия, а также такую способность физиологического действия оксида азота, как ускорение активного расслабления ЛЖ.

По данным С.Т. Lien et al. (2002), частота сопутствующей патологии среди лиц в возрасте от 65 до 98 лет распределилась таким образом: заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) с болевым синдромом – 41%, психоэмоциональные расстройства (бессонница, депрессия, возбуждение) – 39%, когнитивные расстройства – 35–38% (по различным шкалам оценки), бронхолегочные заболевания – 30%, недостаточное удержание мочи – 29%, цереброваскулярная патология – 26%, гипотиреоидное состояние – 22%, железодефицитная анемия – 14%, сахарный диабет – 10%. Высокий удельный вес сопутствующей патологии в значительной мере определяет особенности диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

Диагностическая чувствительность таких субъективных признаков СН в состоянии покоя, как пароксизмальная ночная одышка и ортопноэ (соответственно 14 и 38%), у больных пожилого возраста ниже, чем в общей популяции пациентов с ХСН. Причиной этого представляется наличие у многих больных когнитивных нарушений, а также маскировка указанных симптомов действием снотворных средств, которые нередко принимают пациенты. У пожилых пациентов с ХСН также наблюдается более низкая (38%) специфичность такого диагностического признака, как одышка, поскольку последняя характерна также для бронхолегочной патологии и анемии,

довольно часто встречающихся у пациентов этой возрастной категории.

С когнитивными расстройствами связывают и тот факт, что в 14% случаев наличие у пожилых людей объективных клинических признаков застойной СН не сопровождается никакими субъективными жалобами. Лишь 25% таких пациентов госпитализируются по поводу жалоб, типичных для ХСН, однако при этом около половины из них попадают в стационар по другим причинам (неврологические расстройства, падение с травмированием, болезни ОДА, пневмония и т.п.). Учитывая эти данные, следует подчеркнуть необходимость консультирования интернистом практически всех больных преклонного возраста, которые попадают в стационары различного профиля. Наряду с этим по вышеуказанным причинам возрастает роль эхокардиографического исследования как ключевого звена объективизации диагноза ХСН.

Эхокардиография показана всем пациентам пожилого возраста за исключением тех случаев, когда по данным ранее проведенного определения концентрации натрийуретического пептида (НУП) выявлены его низкие значения, свидетельствующие против наличия сердечной недостаточности (для BNP<100, для NT-proBNP<400 пкг/мл). Трактовка результатов ультразвукового исследования сердца должна учитывать возрастные нормы некоторых показателей (например, параметров диастолической функции). Данные эхокардиографического исследования у пациентов пожилого и старческого возраста представляются особенно важными в аспекте дифференциальной диагностики, одышки и нехватки воздуха с учетом более высокой частоты таких состояний, как хроническое обструктивное заболевание легких и ночное обструктивное апноэ.

Главная роль определения концентрации НУП у лиц пожилого возраста, как и у более молодых пациентов, состоит в исключении подозрения на СН при нормальных величинах. При интерпретации повышенных значений BNP либо NT-pro BNP у пожилых следует учитывать такие причины возрастания концентрации циркулирующих НУП, как фибрилляция предсердий, диастолическая дисфункция ЛЖ, в том числе и доклиническая, ренальная дисфункция.

Как известно, действующий стандарт фармакологического лечения систолической ХСН предусматривает применение прежде всего диуретиков, ингибиторов АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторов (ББ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также при наличии показаний – диуретиков, сартанов, ивабрадина, дигоксина.

**Ингибиторы АПФ.** Данные метаанализа 5 многоцентровых исследований эффективности иАПФ при ХСН и постинфарктной систолической дисфункции ЛЖ свидетельствуют о том, что их редуцирующее влияние на риск смерти, реинфаркта и повторных госпитализаций не зависит от возраста пациентов. В то же время с возрастом повышается достоверность возникновения ассоциированных с приемом иАПФ ортостатической гипотензии и,

в особенности, азотемии и гиперкалиемии. Субанализ многоцентрового исследования ATLAS (1999) показал, что на фоне приема лизиноприла больными в возрасте >70 лет гипотензия наблюдалась приблизительно в 1,5 раза чаще, а азотемия и гиперкалиемия – даже в 2 раза чаще, чем у пациентов до 70 лет (при использовании аналогичных доз). Поэтому необходим особенно тщательный контроль АД и соответствующих лабораторных показателей у больных пожилого возраста при титровании у них иАПФ.

Целевых доз иАПФ у таких больных удается достигать реже, чем у более молодых пациентов. Впрочем, остается неясным, могут ли официально рекомендованные целевые дозы иАПФ рассматриваться как оптимальные для пациентов данной возрастной категории – ведь указанные рекомендации базируются на данных многоцентровых исследований (SOLVD Treatment, VeFT II, ATLAS) с участием пациентов, средний возраст которых был существенно меньшим – в пределах 61 года – 64 лет.

**Бета-адреноблокаторы.** Именно с внедрением препаратов данного класса в практику лечения ХСН связывают наиболее значимый прогресс в улучшении долгосрочной выживаемости больных, что подтверждено результатами нескольких соответствующих метаанализов. Известно, что до последнего времени к препаратам данной группы, официально рекомендованным для применения у больных с ХСН, принадлежали лишь карведилол, бисопролол и специальная ретардная форма метопролола-сукцината (CR/XL). Действующие рекомендации относительно назначения именно этих препаратов больным с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ базируются, главным образом, на убедительных результатах 4 масштабных многоцентровых исследований – USCP и COPERNICUS (карведилол), CIBIS-II (бисопролол), MERIT-HF (метопролол CR/XL). В них было продемонстрировано, что добавление указанных ББ к базисной терапии иАПФ и диуретиком и их последующий длительный прием (от 6 до 21 мес) снижает риск смерти таких пациентов на 34–65%, риск госпитализаций – на 18–27%. В то же время средний возраст больных, участвовавших в указанных исследованиях, колебался от 58 (USCP) до 64 лет (MERIT-HF), что вызывает определенные сомнения относительно корректности автоматической экстраполяции полученных результатов на старшую (>70 лет) возрастную группу пациентов. Несмотря на публикацию результатов исследований, в которых сообщалось об адекватной клинической переносимости продолжительной бета-адреноблокады, в частности с помощью карведилола, большинством пациентов старших возрастных категорий с ХСН, не было проведено специально спланированное многоцентровое исследование, что способствовало консерватизму врачей относительно назначения ББ лицам пожилого возраста с ХСН.

Ситуация изменилась после завершения мультицентрового исследования SENIORS, специально направленного на изучение влияния нового ББ небиволола на клинический прогноз ХСН у пациентов в возрасте более 70 лет. Выбор данного препарата для проведения подоб-

ного исследования представляется не случайным, если принять во внимание следующие особенности его фармакологического действия.

1. Наивысшая  $\beta_1$ -селективность среди всех ББ, используемых сегодня в клинической практике. Так, соотношение степени блокирования  $\beta_1$ - к  $\beta_2$ -рецепторам для небиволола составляет 288–293 против 26 для бисопролола, 25 – метопролола, 15 – атенолола, 1,9 – пропранолола. Учитывая существенный процент бронхообструктивной патологии при ХСН, эта характеристика небиволола представляется достаточно важной с позиций безопасности его применения у данной категории пациентов.

2. Способность увеличивать синтез клетками эндотелия оксида азота. Это свойство небиволола создает предпосылки для нормализации эндотелиальной функции, ухудшение которой, как упоминалось выше, характерно как для синдрома ХСН, так и для процесса старения в целом. По данным, полученным нами совместно с Н.Г. Липкан, 12-недельное применение небиволола у больных с ХСН с ФВ ЛЖ <40% сопровождалось достоверным возрастанием степени прироста диаметра плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией как маркера эндотелий-зависимой вазодилатации. Параллельно наблюдали (совместно с проф. Т.И. Гавриленко и сотр.) существенное (приблизительно в 2 раза) снижение концентрации циркулирующего TNF- $\alpha$  – показателя системного иммуновоспалительного ответа, тесно ассоциированного при ХСН с эндотелиальной дисфункцией.

NO – стимулирующий потенциал небиволола представляется также полезным с позиций преодоления с его помощью нарушений релаксации ЛЖ, роль которых при ХСН в пожилом возрасте, как уже упоминалось, существенно возрастает.

В исследование SENIORS вошли 2128 больных с ХСН в возрасте от 70 лет (в среднем – 76,1 года), более трети из которых имели относительно сохраненную (>35%) ФВ ЛЖ. Пациенты были разделены на две приблизительно равные группы, в одной из которых в дополнение к стандартному лечению ХСН, основу которого составляли диуретик и иАПФ, добавляли небиволол (1067 больных), во второй – плацебо (1061 больной). Небиволол титровали начиная с дозы 1,25 мг в сутки, увеличивая в течение 16 нед до целевой дозы 10 мг (чего удалось достичь у 64,5% больных). В конце продолжительного наблюдения (в среднем 21 мес) основной показатель – количество случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистой патологией – оказался на 14% ниже в основной группе, чем в группе плацебо. Это различие было статистически достоверным ( $p=0,039$ ), причем указанное благоприятное влияние небиволола на клиническое течение ХСН не зависело от возраста и степени дисфункции ЛЖ (ФВ < или >35%). Риск внезапной смерти среди больных, которые принимали небиволол, оказался на 38% ниже, чем в группе плацебо. В «младшей» (70–75 лет) группе пациентов с существенно сниженной ФВ ЛЖ (<35%), в которую вошли около 700 больных, степень снижения общей смертности на фоне приема небиволола в сравнении с плацебо составила 38%, что ока-

залось сопоставимым с результатом исследований бисопролола и метопролола CR/XL в исследованиях SIBIS II и MERIT-HF у больных с практически аналогичной выраженностью систолической дисфункции ЛЖ, однако более молодого возраста. Про высокую клиническую переносимость небиволола пациентами пожилого возраста свидетельствовало отсутствие существенного различия в частоте зарегистрированных побочных реакций (за исключением брадикардии) в группах небиволола и плацебо.

Результаты исследования SENIORS обосновывают клиническую целесообразность продолжительной бета-адренблокады с помощью небиволола у больных пожилого возраста с ХСН независимо от степени дисфункции ЛЖ.

**Ивабрадин.** Внедрение лекарственного подхода, связанного с применением у пациентов с систолическим вариантом ХСН ингибитора I<sub>1</sub>-каналов синусового узла сердца является инновационным для улучшения клинического прогноза таких больных, предложенным в 2010 г. после завершения мультицентрового исследования SHIFT и уже нашедшем свое место в современных клинических рекомендациях. Согласно таковым назначение этого препарата показано с целью снижения риска как госпитализаций по поводу СН, так и смерти от СН пациентам с ФВ ЛЖ < 35% и синусовым ритмом, у которых ЧСС остается не менее 70 в 1 мин на фоне стандартной фармакотерапии ингибиторами АПФ, бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Последний субанализ исследования SHIFT показал, что вышеупомянутое прогноз-модулирующее действие ивабрадина у пациентов старше 65 лет является сопоставимым с таковым у больных более молодого возраста.

**Дигоксин.** Как известно, продолжительный прием дигоксина существенно не влияет на риск смерти больных с ХСН, однако достоверно снижает частоту повторных госпитализаций по поводу СН, что было доказано в исследовании DIG. Результаты этого исследования также показали, что благоприятное действие дигоксина не зависело от возраста пациентов, но вместе с тем с увеличением возраста повышался риск дигиталисной интоксикации. Последнее обстоятельство объясняют пропорциональным возрасту физиологическим снижением почечной клубочковой фильтрации, приводящим к замедлению элиминации дигоксина. Именно поэтому, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, поддерживающая доза дигоксина у пожилых больных должна составлять 1/4–1/2 от обычной для пациентов молодого и зрелого возраста, а именно 0,0625–0,125 мг/сут.

**Диуретики.** С применением мочегонных средств у лиц пожилого возраста могут быть связаны определенные клинические проблемы.

1. Меньшая, чем у лиц молодого возраста, эффективность тиазидных диуретиков. Последние малоэффективны при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин и, учитывая пропорциональное возрасту физиологическое снижение СКФ, применение тиазидов в пожилом

возрасте в качестве монотерапии является менее целесообразным, чем у больных более молодого возраста.

2. Более существенный риск гипотензии и азотемии на фоне активного диуреза, вызванного применением петлевых диуретиков. В связи с этим не рекомендуется начинать лечения этими препаратами с высоких доз, а в процессе лечения следует обязательно контролировать уровни артериального давления и креатинина плазмы крови.

3. Недостаточное удержание мочи примерно у 1/3 пациентов пожилого возраста. Это предусматривает возможность катетеризации мочевого пузыря на период наиболее активной диуретической терапии.

4. Возможность наличия у пожилых мужчин выраженной гипертрофии предстательной железы, в том числе и ранее не диагностированной, что требует консультации уролога и, при необходимости, временной катетеризации мочевого пузыря на период активного диуреза.

Учитывая в большинстве случаев недостаточную приверженность пожилых пациентов к терапии, высокую вероятность возникновения или обострения сопутствующей патологии и повышенный риск побочных эффектов препаратов, такие больные нуждаются в повышенном диспансерном внимании. Последнее предусматривает: а) регулярные повторные осмотры; б) патронажные визиты медсестры; в) сотрудничество врача с родственниками пациента. Ныне активно внедряемый в европейских странах и в США мультидисциплинарный подход к курации пожилых больных с ХСН в амбулаторных условиях, предусматривающий мониторинг их клинического состояния, медсестринскую опеку и регулярные амбулаторные визиты для оценки состояния и проведения реабилитационных мероприятий с участием различных специалистов (кардиолог, фармацевт, психолог, специалист по физическим тренировкам и др.), позволяет улучшить качество жизни таких пациентов и снизить потребность в повторных госпитализациях.

#### Список литературы

1. Коркушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико-физиологические аспекты). – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
2. Коркушко О.В. Особенности тканевого кислородного обмена у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 3. – С. 5–26.
3. Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. Nebivolol: a third-generation  $\beta$ -blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial  $\alpha$ -2-adrenergic receptor mediated nitric oxide production // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 677–687.
4. Cacciatore F., Calabrese C., Varrichi M. The Observatorio Geriatrico Campano Study Group. Congestive heart failure and cognitive impairment in older population // J. Amer. Ger. Soc. – 1998. – Vol. 46. – P. 1343–1348.
5. Cleland J.G.F., Clark A.L. Has the survival of the heart failure population changes? Lessons from trials // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 1128–1198.

6. Cline C. Heart failure in elderly / In: Tailoring Heart Failure Therapy. Eds: Willenheimer R., Swedberg K. – London, Martin Dunitz, 2003. – P. 15–30.
7. Ficher D., Rossa A., Landmesser U.U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 65–69.
8. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
9. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS ) // *Europ. Heart. Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225.
10. Ganau A, Saba P.S., Roman M.J. et al. Ageing induces left ventricular concentric remodeling in normotensive subjects // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1818–1822.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J* doi: 10, 1093/eurheartj/ehs104.
12. Kitzman D., Scholz D., Hagen P. et al. Age-related changes in normal human heart during the first ten decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old // *Mayo Clin. Proc.* – 1988. – Vol. 63. – P. 130–146.
13. Kitzman D.W. Why is diastolic heart failure in older patients the cardiologist's enigma? // *Dialogues in Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 6. – P. 995–1003.
14. Lien C.T., Gillespie N.D., Struthers A, Mc Murdo M. et al. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas // *Europ. J. Heart. Failure.* – 2002. – Vol. 38. – P. 806–813.
15. Lye M. Heart failure in the elderly: a diastolic problem // *Europ. J. Heart Failure.* – 2000. – Vol. 2. – P. 133–136.
16. Manzano L., Escobar C., Cleland J.G.F. et al. Diagnosis of elderly patients with heart failure // *Europ. J. Heart. Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1097–1103.
17. O'Keefe S.T., Lue M. Heart failure in the elderly: the same syndrome as in the clinical trials? In: Mc Murray J.M., Cleland J.G.F. ed. Heart failure in clinical practice. London: Martin Dunitz, 1996, p. 47–71.
18. Olivetti G., Melissari M. Capasso I.M. et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 68. – P. 1560–1568.
19. Oxenham H., Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P. 427–434.
20. Philbin E.F. Factors determining angiotensin-converting enzyme underutilisation in heart failure in a community setting // *Clin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 103–108.
21. Rich M.W., Beckham V., Witttenberg C. et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1190–1195.
22. Rich M.W., Mc Sherry F, Williford W.O. et al. Effect of age on mortality, hospitalisations and response to digoxin in patients with heart failure the DIG study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 806–813.
23. Sweedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo -controlled trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.
24. Tavazzi L., Sweedberg K., Komajda M. et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study // *Europ. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1296–1303.
25. Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // *Europ. Heart J. Suppl.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. A). – P. A8–A17.
26. Voronkov L., Lipkan N., Gavrilenko T., Mhitaryan L. Nebivolol in chronic heart failure: the effect on systemic inflammation and oxidative stress // *Europ. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 2. – P. 120.
27. Wolinsky F.D., Smith D.M., Stump T.E. et al. The sequelae of hospitalisation for congestive heart failure among older adults // *J. Amer. Ger. Soc.* – 1997. – Vol. 45 (5). – P. 558–563.

**Адрес для переписки:**

Леонид Георгиевич Воронков  
ГУ НМЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»  
03153, Киев, ул. Народного ополчения, 5