УДК 616.12-008.46-039-036.12-009.72-053.9+615.225+612.464.1+615.357+621.3.035.221.72

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

© Дмитрий Дмитриевич Зотов, Андрей Сергеевич Галенко, Яна Вячеславовна Соусова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Дмитрий Дмитриевич Зотов — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ddzotov@mail.ru

Поступила: 10.05.2021 ***Одобрена: 17.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. В экономически развитых странах средний возраст больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) колеблется от 70 до 75 лет, а у лиц старше 65 лет ее распространенность достигает 15%. Данная патология, характеризующаяся большим разнообразием этиологической природы и клинических фенотипов заболевания, является наиболее частой причиной госпитализации больных пожилого и старческого возраста: до 70% всех случаев госпитализаций в возрасте старше 70 лет. Преобладающим патогенетическим механизмом развития сердечной недостаточности у данной группы больных является диастолическая дисфункция левого желудочка при сохранной фракции выброса, в то время как большинство клинических рекомендаций по лечению ХСН основывается на данных многоцентровых исследований, изучавших больных «классической» ХСН со сниженной систолической функцией. Таким образом, проблема рациональной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов старшей возрастной группы приобретает все большую значимость. В данной статье представлена характеристика основных групп лекарственных препаратов, применяющихся в терапии ХСН, а также обзор существующей информации об эффективности их применения в лечении пациентов старшего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность; пожилой возраст; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ); антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА); бета-адреноблокаторы (БАБ); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР); диуретики; сердечные гликозиды; ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ); ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

CLINICAL FEATURES AND APPROACHES TO MEDICAL THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN OLDER AGE PATIENTS

© Dmitrij D. Zotov, Andrej S. Galenko, Iana V. Sousova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Dmitrij D. Zotov — MD, associate professor of the Department of faculty therapy named after professors V.A. Waldman. E-mail: ddzotov@mail.ru

Received: 10.05.2021 ***Revised: 17.08.2021*** ***Accepted: 24.08.2021***

SUMMARY. In economically developed countries, the average age of patients with chronic heart failure ranges (CHP) from 70 to 75 years, and in people over 65 it reaches 15%. This pathology, characterized by a wide variety of etiological nature and clinical phenotypes of the disease, is the most frequent reason for hospitalization of elderly and senile patients: up to 70% of all hospitalizations over the age of 70 years. The prevalent pathogenetic mechanism for the development of heart failure in this group of patients is left ventricular diastolic dysfunction with preserved ejec-

tion fraction, while most clinical recommendations for the treatment of CHF are based on data from multicenter studies that studied patients with “classic” CHF with reduced systolic function. In this way the problem of rational therapy of chronic heart failure in patients of the older age group is becoming increasingly important. This article provides a description of the main groups of drugs used in the treatment of CHF, as well as a review of the existing information on the effectiveness of their use in the treatment of older patients.

KEY WORDS: chronic heart failure; older age patients; angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs); angiotensin II receptor antagonists (ARBs); beta-blockers; mineralocorticoid receptor antagonists (MRA); diuretics, cardiac glycosides, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI’s), sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — состояние, осложняющее на определенном этапе большую часть заболеваний сердечно-сосудистой системы, представляет собой одну из центральных проблем современной кардиологии. Согласно определению, приведенному в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2018 года, она «представляет собою синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, развивающийся в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме» [3]. ХСН представляет собою серьезную медико-социальную проблему. Достаточно сказать, что в России ХСН страдает около восьми миллионов человек, и каждую минуту умирает один пациент с ХСН [7]. Средняя продолжительность жизни больных с диагностированной ХСН в зависимости от ее тяжести составляет от 4,8 до 7,8 лет, а смертность достигает 12% в год. 50% больных с установленным диагнозом ХСН умирают в течение ближайших пяти лет [32].

Особую значимость ХСН приобретает у пациентов старшей возрастной группы. В экономически развитых странах средний возраст больных с ХСН колеблется от 70 до 75 лет, а распространенность ХСН у лиц старше 65 лет достигает 15%. Именно ХСН является наиболее частой причиной госпитализации больных пожилого и старческого возраста: до 70% всех случаев госпитализаций в возрасте старше 70 лет [33]. Основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (АГ), кардиомиопатии, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а также «классические» этиологические факторы ХСН: врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты и другие заболевания миокарда.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

У лиц старшей возрастной группы наблюдается ряд физиологических изменений, предрасполагающих к развитию ХСН. Это прогрессирующее снижение числа кардиомиоцитов, фиброз и накопление амилоида в миокарде, снижение чувствительности бета-адренорецепторов миокарда, уменьшение коронарного резерва и продукции митохондриальной АТФ, ведущие к формированию диастолической дисфункции желудочков [2, 9], а также склеро-дегенеративные изменения клапанов сердца и нарушения сердечного ритма (в частности, фибрилляция предсердий (ФП)). Свой вклад в прогрессирование ХСН вносят нарушения выделительной функции почек и возрастное снижение функций щитовидной железы [15, 23].

К числу факторов, отягощающих течение ХСН, следует отнести присоединение других заболеваний сердечно-сосудистой системы (например, инфаркта миокарда, инфекционного эндокардита), некорригируемую АГ, нарушения ритма и проводимости (в особенности ФП), присоединение заболеваний других систем и органов: инфекционных заболеваний органов дыхания, тромбоэмболий или тромбозов в системе легочной артерии, заболеваний эндокринной системы, почечной недостаточности, анемии, физическое перенапряжение, нарушения питания, авитаминозы, интоксикации, стрессорные ситуации,

а также прием некоторых препаратов: верапамила, дилтиазема, дизопирамида и других антиаритмических препаратов 1а и 1с классов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов [3, 4, 32].

Диагностика ХСН основывается на выявлении характерных симптомов и клинических признаков, отражающих дисфункцию левых (одышка, утомляемость, сердцебиение, ортопноэ, кашель, застойные хрипы в легких) и правых (набухание яремных вен, периферические отеки, гепатомегалия) отделов сердца. В верификации диагноза ХСН используются данные ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, позволяющей выявить структурные изменения, а также признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда. Высокоинформативным методом диагностики ХСН является определение повышенной активности мозгового натрийуретического пептида (НУП, BNP) и его предшественника — NTproBNP. В целях этиологической диагностики ХСН могут использоваться и другие методики: эргометрия, разнообразные биохимические и генетические тесты, методы визуализации сердца (в частности, магнитно-резонансная томография), в редких случаях — биопсия миокарда [1, 3, 8, 32, 37].

У больных старшей возрастной группы клинические проявления ХСН имеют ряд особенностей. Эти пациенты реже жалуются на одышку и сердцебиение в связи с возрастным ограничением физической активности. У них преобладают неспецифические жалобы на слабость, усталость, нарушение сна и аппетита, наблюдаются когнитивные и эмоциональные нарушения [15, 33]. Для пожилых пациентов характерна полиморбидность, в связи с чем ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН обычно протекают на фоне сосудистых поражений головного мозга, сахарного диабета, бронхолегочной и желудочно-кишечной патологии, нарушений функции почек и печени [10]. Это накладывает отпечаток на фармакокинетику лекарственных препаратов, замедляя их метаболизм и выведение из организма, а стало быть — повышая вероятность побочных эффектов лекарственной терапии. Следует отметить, что среди пожилых пациентов преобладает ХСН с сохраненной (>50%) фракцией выброса (СНсФВ), то есть преимущественно диастолической дисфункцией при существенно не измененной систолической функции миокарда [9, 15]. Такой вариант ХСН наиболее часто наблюдается у пожилых женщин, длительно страдающих артериальной гипертензией и ИБС, нередко — с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, ХОБЛ и фибрилляцией предсердий. По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время СНсФВ отмечается в 53% случаев в общей популяции больных ХСН, а среди пожилых женщин с этой патологией — в 68–78%, что объясняется ростом продолжительности жизни и накоплением свойственных пожилому возрасту патологических состояний [3, 37].

В патогенезе диастолической дисфункции миокарда при ХСН играют роль такие факторы, как нарушение внутриклеточного обмена кальция, снижение чувствительности миокардиальных адренорецепторов, нарушения в структуре и функции титина и матричных металлопротеиназ, ведущие в конечном итоге к повышению пассивной жесткости левого желудочка [15]. Важную патогенетическую роль играют хроническое системное воспаление, микрососудистая эндотелиальная дисфункция и нарушения хронотропного резерва миокарда, дефицит железа и анемия [15, 37]. Интересно отметить, что несмотря на сохранение высоких значений ФВ как интегрального критерия сократимости, у пациентов с СНсФВ может быть отмечено снижение более тонкого показателя систолической функции — глобальной продольной деформации левого желудочка [14]. У 30% больных с СНсФВ отмечаются обусловленные как пассивными (застой в малом круге кровообращения), так и активными (сопутствующая бронхолегочная патология) факторами легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка [36]. Наличие последних считается неблагоприятным прогностическим фактором СНсФВ, в связи с чем одним из прогрессивных методов контроля состояния таких больных в последние годы стал гемодинамический мониторинг при помощи имплантируемого беспроводного устройства для определения уровня давления в легочной артерии [15, 37].

При ХСН в миокарде наблюдаются существенные нарушения энергетического метаболизма, что позволяет образно охарактеризовать сердце при ХСН как «мотор без топлива». Снижение митохондриальной продукции АТФ, особенно значимое в условиях повышающей потребность в энергии гиперсимпатикотонии, объясняют дефицитом окисления глюкозы и пирувата. В основе этого может лежать формирующаяся при ХСН инсулинорезистентность миокарда (что особенно акту-

ально для пациентов с нарушениями углеводного обмена и диабетом), а также снижение экспрессии генов, связанных с гликолизом и окислением глюкозы. Избыточная циркуляция и накопление в миокарде альтернативного энергетического субстрата — жирных кислот, сравнительно низкая энергетическая эффективность их окисления в митохондриях, повышенная продукция кетоновых тел — все эти компоненты «метаболического ремоделирования» в конечном итоге ведут к изменениям функционирования и воспроизводства субклеточных структур миокарда, его анатомическому ремоделированию, прогрессированию явлений систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы [35].

Клинические проявления СНсФВ (одышка, сердцебиение, отеки и т.д.) существенно не отличаются от таковых, наблюдаемых при «классической» систолической ХСН, однако при объективном исследовании данных больных значительно реже можно выявить расширение границ сердца или шумы относительной клапанной недостаточности. Решающую роль в диагностике СНсФВ, безусловно, играют данные ЭхоКГ, указывающие на диастолическую дисфункцию миокарда, в частности признаки увеличения левого предсердия и гипертрофии левого желудочка [3, 32].

Целями терапии ХСН у пациентов старшей возрастной группы являются улучшение качества жизни, уменьшение выраженности симптомов заболевания, контроль факторов риска, улучшение прогноза и, конечно же, сокращение числа госпитализаций и увеличение продолжительности жизни. Патогенетически обоснованная лекарственная терапия ХСН базируется на понимании современной концепцией патогенеза ХСН как состояния, связанного с гиперактивацией ряда нейрогормональных систем организма [24]. Активация симпатоадреналовой системы (САС) ведет к системной вазоконстрикции, тахикардии и повышению сократимости миокарда, вторичной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы вазопрессина. Повышение активности РААС ведет к вазоконстрикции, повышению артериального давления, развитию гипертрофии и фиброза миокарда, задержке натрия и воды, повышению тонуса САС. Этим эффектам противостоит система НУП, активация которой ведет к снижению артериального давления, вазодилатации, усилению натрийуреза и диуреза, снижению тонуса САС и РААС, замедлению развития гипертрофии и фиброза миокарда. Таким образом, основой прогрессирования ХСН представляется на сегодня дисбаланс САС, РААС и НУП.

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К числу препаратов, широко используемых в лечении больных с ХСН и доказавших свою клиническую эффективность, относятся лекарственные средства, воздействующие на системы САС, РААС и НУП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики, а также применяемые в определенных клинических ситуациях сердечные гликозиды, ивабрадин и ряд других препаратов [8]. Внедрение каждого из перечисленных классов препаратов сопровождалось существенным снижением смертности больных с «классической» ХСН с низкой ФВ: ИАПФ — на 16% (исследование SOLVD) [34], АРА — на 17% (исследование CHARM) [20], БАБ — на 34% (CIBIS-II) [11], АМКР — на 30% (исследование RALES) [31]. Последние достижения и новые перспективы в лечении ХСН связаны с внедрением в клиническую практику ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) — единого надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан, первый из компонентов которого представляет собою ингибитор фермента неприлизина, отвечающего за деградацию НУП [27].

ИАПФ считаются на сегодня обязательным компонентом медикаментозной терапии ХСН, оказывающим свое позитивное влияние уже на ранних стадиях заболевания и даже при бессимптомной дисфункции левого желудочка. Их применение улучшает качество жизни и прогноз больных ХСН вплоть до самых поздних стадий декомпенсации. К препаратам этой группы, доказавшим клиническую эффективность при ХСН в масштабных многоцентровых исследованиях, относятся каптоприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл и лизиноприл [3]. Имеются данные о клинической эффективности при ХСН и других ИАПФ: рамиприла, квинаприла, спираприла. В связи с типичными побочными эффектами ИАПФ (ухудшение функции почек, симптомная гипотензия, сухой кашель, ангионевротический отек) при их назначении больным пожилого и старческого возраста

следует проявлять особую осторожность: не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения, давать первую дозу вечером, начинать лечение с малых доз и осуществлять медленную титрацию, контролировать уровень калия и креатинина в крови, избегать назначения НПВП. Среди ИАПФ следует особо отметить периндоприл, который, согласно результатам исследования PEP-CHF [12], доказал свою клиническую эффективность в отношении уменьшения количества госпитализаций, снижения функционального класса ХСН и улучшения диастолической функции именно у пожилых больных с СНсФВ. Другим препаратом этой группы, часто используемым для лечения больных с ХСН старшей возрастной группы со сниженной фильтрационной функцией почек, является фозиноприл — препарат с двойным путем выведения из организма.

АРА не уступают по клинической эффективности ИАПФ, однако обладают меньшим количеством побочных эффектов и могут назначаться при непереносимости ИАПФ. Они обладают вазодилатирующим эффектом и снижают уровень артериального давления, уменьшают прогрессирование гипертрофии и фиброза миокарда, снижают активность САС и обладают нефропротективным действием. При ХСН наиболее доказанной считается эффективность таких препаратов этой группы, как лозартан, валсартан и кандесартан [3], меньше данных имеется в отношении телмисартана и эпросартана. Наибольшая доказательная база имеется в отношении кандесартана, изучению эффективности которого при ХСН была посвящена программа CHARM, включавшая более семи тысяч обследованных, в том числе более трех тысяч пациентов с сохраненной систолической функцией [20]. При анализе результатов этого исследования было отмечено достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализаций по поводу ХСН. Следует заметить, что в подгруппе пациентов с СНсФВ достоверных различий по сердечно-сосудистой смертности в сравнении с плацебо выявлено не было, однако по всем параметрам, отражающим качество жизни (частота инфаркта миокарда и инсульта, число госпитализаций и реваскуляризации миокарда), были отмечены существенные положительные результаты. Кроме того, в ряде исследований показано положительное влияние кандесартана на риск развития сахарного диабета, отмечено его нефропротективное действие и доказана его высокая эффективность именно у пациентов старше 70 лет. Метаанализ 2014 года показал, что кандесартан превосходит другие АРА в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений [25]. Все это делает кандесартан препаратом выбора для лечения больных ХСН пожилого и старческого возраста.

БАБ при длительном применении у больных с ХСН уменьшают дисфункцию и гибернацию кардиомиоцитов, повышают плотность и аффинность бета-адренорецепторов, что ведет к улучшению сократительной способности миокарда и его диастолической функции. Эти препараты ограничивают развитие гипертрофии миокарда, уменьшают выраженность ишемии и частоты аритмий, оказывают антифибрилляторное действие, с которым, очевидно, и следует связывать столь выраженное положительное влияние БАБ на продолжительность жизни больных с ХСН. К числу БАБ с доказанной эффективностью при ХСН относятся метопролол с медленным высвобождением (метопролола сукцинат), бисопролол, карведилол и небиволол [3]. Считается, что БАБ нужно назначать всем больным с ХСН, не имеющим очевидных противопоказаний (декомпенсированная бронхиальная астма и ХОБЛ, симптомная брадикардия и гипотония, атриовентрикулярная блокада II–III степени, тяжелые облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей). Следует отметить, что сахарный диабет 2-го типа не является противопоказанием к лечению БАБ. В связи с хорошо известной двухфазностью терапевтического эффекта БАБ, то есть с возможным клиническим ухудшением в начале терапии, связанным с отрицательным инотропным эффектом этих препаратов, стартовая доза БАБ должна составлять 1/8 терапевтической дозы с последующим медленным (раз в 2 недели) повышением до целевых терапевтических дозировок: ЧСС в покое менее 70 в минуту [5]. Было показано, что наиболее низкая смертность при лечении БАБ наблюдалась у пожилых пациентов, ЧСС в покое у которых достигала 55–64 в мин [22].

В лечении ХСН у пожилых больных особое место занимает небиволол. В исследовании SENIORS [17] было показано его положительное влияние на смертность и частоту госпитализаций именно у больных ХСН старшей возрастной группы как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией, что делает его препаратом выбора для лечения ХСН в этой группе пациентов.

В случае недостаточной эффективности БАБ или при наличии противопоказаний к их назначению в лечении больных ХСН пожилого возраста может использоваться ингибитор IF-каналов ивабрадин, способный уменьшать ЧСС на фоне синусового ритма [3, 10].

АМКР (спиронолактон и эплеренон) начали широко использоваться в лечении больных ХСН со сниженной систолической функцией с момента опубликования результатов исследования RALES, в котором спиронолактон, назначавшийся в дополнение к оптимальной терапии ИАПФ и БАБ, продемонстрировал снижение риска смерти у больных с «классической» ХСН на 27% [31]. Это было первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (ИАПФ+БАБ+АМКР) для лечения больных ХСН с низкой ФВ. Исследования EPHESUS [30] и EMPHASIS-HF [38] убедительно продемонстрировали эффективность нового АМКР эплеренона в лечении таких больных, его положительное влияние на сердечно-сосудистую (–37%) и общую (–24%) смертность, а также частоту госпитализаций из-за обострений ХСН. Значимым побочным эффектом АМКР, так же как и для ИАПФ, и АРА, является гиперкалиемия, в связи с чем при лечении этими препаратами необходим тщательный многократный лабораторный контроль калия и креатинина крови и коррекция дозы препаратов при повышении их значений; в случае же увеличения концентрации калия до 6,0 ммоль/л АМКР должны быть отменены.

Предпринимаются попытки оценить эффективность АМКР в лечении больных с ХСН с сохраненной систолической функцией. В исследованиях RAAM-PEF (эплеренон) и ALDO-DHF (спиронолактон) было показано, что эти препараты достоверно улучшают диастолическую функцию по данным эхокардиографии и значимо снижают маркеры обмена коллагена в крови, однако влияние на смертность, частоту госпитализаций и толерантность к физической нагрузке доказано не было [13, 16]. Таким образом, клиническая эффективность применения АМКР у пожилых больных с СНсФВ остается на сегодня недоказанной и требует дополнительных обоснований [3, 10].

Диуретики являются обязательным компонентом медикаментозной терапии ХСН при наличии признаков гиперволемии и застойных явлений в кругах кровообращения. Они назначаются в комбинации с ИАПФ, АРА, БАБ, АМКР и играют важную роль в достижении и поддержании эуволемии [3, 5]. В период декомпенсации ХСН проводится активная диуретическая терапия, часто комбинированная (с одновременным назначением нескольких петлевых диуретиков: фуросемида, торасемида, этакриновой кислоты) с 2–3-кратным приемом препарата в течение дня. В периоде компенсации назначается ежедневная поддерживающая диуретическая терапия в низких дозах, минимально необходимых для достижения и поддержания эуволемии [10]. Торасемид в меньшей степени, чем другие диуретики, влияет на уровень глюкозы и калия в крови, а также уменьшает миокардиальный фиброз, что делает его препаратом выбора для длительного применения у больных ХСН старшей возрастной группы, имеющих сопутствующие заболевания.

Новым достижением в лечении ХСН стало применение АРНИ — **ингибитора неприлизина сакубитрила**, который в составе единого надмолекулярного комплекса с валсартаном изучался в масштабном клиническом исследовании PARADIGM-HF, включавшем 8442 больных с ХСН [27]. Этот препарат реализует принципиально новый подход к лечению ХСН, повышая активность системы НУП, противостоящей САС и РААС. В ходе исследования была продемонстрирована высокая эффективность нового препарата в отношении снижения сердечно-сосудистой (на 20% в течение 3 лет наблюдений) и общей (на 16%) смертности, а также частоты госпитализаций по поводу ХСН с низкой ФВ (на 21%). Из числа побочных эффектов этого препарата следует отметить симптомную гипотензию, повышение уровня калия и креатинина в крови и ангионевротический отек. Частота отмены препарата в связи с побочными эффектами составила 10,7%, что было несколько ниже, чем в группе сравнения — у пациентов, получавших эналаприл (12,3%).

У значительного числа пациентов на фоне лечения АРНИ удавалось существенно снизить дозу или полностью отменить диуретики, а при сопутствующем СД — улучшить контроль уровня гликированного гемоглобина и уменьшить прием пероральных сахароснижающих препаратов. Все это позволило авторам российских Клинических рекомендаций по ХСН 2018 года рассматривать АРНИ как вариант стартовой терапии, превосходящий по эффективности ИАПФ и АРА, у пациентов с ХСН II–III ФК и систолической дисфункцией, а также рекомендовать перевод таких пациентов, нуждающихся

в интенсификации диуретической терапии, с традиционных блокаторов РААС на АРНИ [3].

В плацебо-контролируемых исследованиях PARAMOUNT, PARAGON и PARALLAX была предпринята попытка оценить клиническую эффективность комплекса сакубитрил/валсартан у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Было показано, что применение препарата в этой группе пациентов способствует существенному снижению концентрации NTproBNP в крови и ФК сердечной недостаточности, уменьшению выраженности нарушений диастолической функции миокарда и степени дилатации левого предсердия, а также клиническому улучшению — преимущественно у пациенток женского пола. Однако прямых доказательств того, что АРНИ улучшает прогноз больных СНсФВ, пока получено не было [15, 37].

Сердечные гликозиды на протяжении двух столетий широко использовались в лечении больных с сердечной недостаточностью, однако в настоящее время их терапевтическая ниша существенно сузилась вследствие высокой частоты побочных эффектов и появления современных, более эффективных и безопасных лекарств. На сегодня практически значимым остается, по сути, единственный препарат этого класса — дигоксин, который обычно назначается внутрь (реже — внутривенно) в небольшой дозе — 0,125–0,25 мг/сут. Основным показанием к назначению дигоксина является ХСН на фоне тахисистолической ФП: в комплексе с БАБ он в этой ситуации обеспечивает урежение ЧСС до целевых значений, а стало быть — удлинение диастолы и нормализацию сердечного выброса и, на фоне улучшения системной гемодинамики, увеличение диуреза, что способствует уменьшению проявлений ХСН. В случае сохранения синусового ритма дигоксин может быть назначен при снижении ФВ < 25% и выраженной дилатации желудочков [3, 10]. Показано, что дигоксин, уменьшая тяжесть клинических проявлений ХСН и снижая вероятность госпитализаций пациентов, не оказывает положительного влияния на прогноз, а возможно даже ухудшает выживаемость пациентов за счет провоцирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В связи с этим даже при осторожном его использовании желательно мониторировать его концентрацию в крови, регулярно проводить суточное мониторирование ЭКГ, а также отказаться от его применения у пациентов с нарушениями функции почек [6, 10].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В лечении ХСН у пожилых пациентов определенное место занимают препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор), антикоагулянты, статины, периферические вазодилататоры, негликозидные инотропные препараты [3, 6]. Особую значимость в терапии ХСН у пожилых пациентов занимают препараты, воздействующие на энергетический метаболизм миокарда, среди которых следует особо отметить убихинон (коэнзим Q10), активизирующий митохондриальную дыхательную цепь, увеличивающий образование АТФ, обладающий антиоксидантными свойствами и триметазидин — миокардиальный цитопротектор, метаболический эффект которого связан с активацией аэробного гликолиза вследствие блокады 3-кетоацил-КоА-тиолазы — ключевого фермента бета-окисления ЖК. Уменьшая проявления «метаболического ремоделирования», триметазидин, применяемый в комплексе с классическими препаратами для лечения ИБС и ХСН, существенно облегчает клиническую тяжесть стенокардии и сердечной недостаточности, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, позволяет значительно снизить дозы одновременно назначаемых медикаментов, уменьшая тем самым выраженность их побочных эффектов [19, 21]. В ряде исследований и метаанализов, выполненных в последние годы, было доказано положительное влияние триметазидина не только на клиническую симптоматику, но и на прогноз и продолжительность жизни пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической природы [18, 19, 39]. Это послужило основанием для включения триметазидина в число препаратов, используемых в комплексной терапии сердечной недостаточности, упоминаемых в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [32] и Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [3].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Новым словом в лечении ХСН стало использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина) у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Эти препараты, нарушая реабсорбцию

глюкозы в проксимальных канальцах, способствуют ее выведению с мочой и осмотическому диурезу, а, стало быть, не только снижают уровень гликемии, но и уменьшают массу тела (на 2–4 кг), снижают АД, уменьшают выраженность застойных проявлений. В ряде многоцентровых исследований было показано, что эти лекарственные средства уменьшают риск развития ХСН у больных сахарным диабетом 2-го типа, а также существенно снижают частоту и тяжесть обострений уже существующей ХСН, на 51% снижают риск смерти, в том числе от сердечно-сосудистых причин [14, 37]. Согласно данным новейших исследований DAPA-CKD [28] и EMPEROR-Reduced [29] препараты этой группы показали значимое улучшение прогноза у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия у них сахарного диабета, что послужило основанием к определению ХСН как отдельного самостоятельного показания к их назначению.

Новые достижения в лечении ХСН с сопутствующим сахарным диабетом и ожирением могут быть связаны с использованием агонистов глюкагоноподобного пептида (семаглутида и лираглутида), показавших в больших когортных исследованиях значительное снижение смертности [26]. Еще одним перспективным направлением в терапии ХСН представляется использование противовоспалительных и антифибротических препаратов: пирфенидона, микроРНК, ингибиторов цитокинов [37], изучение эффективности которых только начинается.

Особенности назначения лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста

Ряд лекарственных средств способны существенно ухудшить клинические проявления и прогноз ХСН, в связи с чем у таких пациентов они должны использоваться с большой осторожностью [6, 10, 37]. К их числу относятся следующие препараты:

- нестероидные противовоспалительные препараты (снижают эффективность ИАПФ и диуретиков, способствуют задержке жидкости);
- глюкокортикостероиды (могут использоваться лишь при выраженной гипотензии и отеках — с целью облегчения назначения ИАПФ, диуретиков и БАБ);
- трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты I класса (повышают риск жизнеугрожающих аритмий);
- некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем (снижают сократимость миокарда), нифедипин (вызывает компенсаторную гиперактивацию САС в ответ на быстрый вазодилатирующий эффект);
- глитазоны;
- дронедарон и антиаритмические препараты I класса (повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, фатальных аритмий);
- моксонидин;
- альфа-адреноблокаторы (способствуют нейрогормональной активации, задерживают воду).

Высокая распространенность СНсФВ среди пациентов пожилого возраста создает определенные проблемы в выработке тактики медикаментозной терапии: ведь большая часть клинических рекомендаций по лечению ХСН основывается на данных многоцентровых исследований, изучавших больных «классической» ХСН со сниженной систолической функцией [10, 15]. На практике в лечении таких больных используются те же группы препаратов, что и при ХСН с низкой ФВ: ИАПФ, АРА, БАБ, диуретики и др. Они применяются в первую очередь как средства для лечения основного заболевания, являющегося причиной ХСН: АГ, ИБС, нарушений ритма, пороков, ГКМП и т.д. Для некоторых препаратов (АМКР, верапамил, дилтиазем, АРНИ) было показано положительное влияние на диастолическую функцию миокарда (по данным ЭхоКГ) и состояние обмена коллагена (как фактора прогрессирования миокардиального фиброза), что делает их применение в этой группе пациентов патогенетически обоснованным [9, 15].

Выбор тех или иных препаратов для лечения ХСН с сохраненной ФВ рекомендуется производить в соответствии с «фенотипом» СНсФВ, определяемым этиологией и клинической симптоматикой ХСН. Так, при АГ приоритет отдается препаратам, воздействующим на РААС и БАБ, в случае ишемической природы ХСН наряду с модификацией образа жизни следует рекомендовать БАБ, блокаторы натриевых каналов, нитраты, при выраженном миокардиальном фиброзе (рестриктивной кардиомиопатии) — АМКР, при сопутствующей хронической болезни почек — ИАПФ и АРА, обладающие нефропротективными свойствами, при сахарном диабете — метформин и другие сахароснижающие препараты (включая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), при сопутствующей легочной

гипертензии — БАБ, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа [9, 37].

Следует, однако, еще раз отметить, что в проводившихся многоцентровых исследованиях у больных СНсФВ ни для одной из изучавшихся групп препаратов пока не удалось получить данные о положительном влиянии на прогноз и продолжительность жизни, хотя и были выявлены благоприятные эффекты медикаментозной терапии на качество жизни, физическую работоспособность пациентов, частоту декомпенсаций и госпитализаций по поводу ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ХСН у лиц пожилого и старческого возраста остается важнейшей медико-социальной проблемой.
- Преобладающим вариантом ХСН в старшей возрастной группе является СНсФВ, характеризующаяся большим разнообразием этиологической природы и клинических фенотипов заболевания.
- Доказательная база для известных препаратов, используемых в лечении СНсФВ у больных старшей возрастной группы, на данный момент недостаточна.
- Разработка перспективных алгоритмов терапии ХСН у пожилых людей связана с внедрением принципиально новых лекарственных средств и проведением дополнительных крупномасштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зотов Д.Д., Гротова А.В. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии. СПб. Фолиант; 2002.
2. Зотов Д., Сизов А., Дзеранова Н. Миокардиальная цитопротекция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 20–9.
3. Мареев В.Ю. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение (Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ). Кардиология. 2018; 58(S6): 8–164.
4. Маталыгина О. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 271–6.
5. Ситникова М.Ю. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. Сердечная недостаточность. 2005; 2: 85–7.
6. Ситникова М.Ю. и др. Современные принципы диагностики и лечения сердечной недостаточности. СПб. «Инфо-ра»; 2018.
7. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА — ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7–3 (37): 112–5.
8. Шлойдо Е.А., Пятериченко И.А., Зверева В.В. и др. Эндоваскулярные методы лечения у пациента с сочетанной патологией. Педиатр. 2015; 6(3): 123–8. DOI: 10.17816/PED63123-128
9. Beltrami M., Fumagalli C. Heart failure with preserved ejection fraction in elderly. From pathophysiology to treatment: An unresolved problem. Monaldi Archives for Chest Disease. 2019; 89(2): 11–4.
10. Berliner D., Bauersachs J. Drug treatment of heart failure in the elderly. Herz. 2018; 43(3): 207–13.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999; 353(9146): 9–13.
12. Cleland J.G.F. et al. The perindopril in eldery people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. European Heart Journal. 2006; 27: 2338–48.
13. Deswal A. et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). Journal of Cardiac Failure. 2011; 17(8): 634–42.
14. DeVore A.D. et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the relax trial. European Journal of Heart Failure. 2017; 19: 893–900.
15. Duque E.R., Briasoulis A., Alvarez Duque P.A. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. Journal of Geriatric Cardiology. 2019; 16(5): 421–8.
16. Edelmann F. et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). European Journal of Heart Failure. 2010; 12: 874–82.
17. Flather M.D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal. 2005; 26(3): 215–25.
18. Gao D. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011; 97: 278–86.
19. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mor-

tality in patients with systolic heart failure. Cardiology. 2015; 131: 22–9.
20. Granger C.B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM — Alternative trial. Lancet. 2003; 362 (9386): 772–6.
21. Guarini G. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. European Cardiology Review. 2018; 13(2): 104–11.
22. Düngen H.D. et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial. European Journal of Heart Failure. 2014; 16(8): 907–14.
23. Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people. International Journal of Clinical Practice. 2008; 62(2): 270–80.
24. Kemp C.D., Conte J.V. The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Pathology. 2012; 21: 365–71.
25. Lin J.W. et al. Examining the Association of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers With Overall and Cause-Specific Mortality. Hypertension. 2014; 63(5): 968–76.
26. Marso S.P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. 2016; 375(19): 1834–44.
27. McMurray J.J.V. et al. Angiotensin — neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England Journal of Medicine. 2014; 371: 993–1004.
28. McMurray J.J.V. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine. 2019; 381(21): 1995–2008.
29. Packer M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The New England Journal of Medicine. 2020; 383(15): 1413–24.
30. Pitt B. et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction < or = 30%. European Journal of Heart Failure. 2006; 8(3): 295–301.
31. Pitt B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England Journal of Medicine. 1999; 341(10): 709–17.
32. Ponikowski P. et al. ESC Recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 7–81.
33. Robin A.P. et al. Heart failure in older patients. British Journal of Cardiology. 2006; 13(4): 257–66.
34. SOLVD Investigators et al. Effect of enalapril on survival in patients with rediced left ventricular ejection fractions and congestive heart gfailure. The New England Journal of Medicine. 1991; 325(5): 293–302.
35. Steggall A., Mordi I.R., Lang Ch.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. Diseases. 2017; 5(14): 1–18.
36. Vanderpool R.R. et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiology. 2018; 3(4): 298–306.
37. Wintrich J. et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. Clinical Research in Cardiology. 2020; 109(9): 1079–98.
38. Zannad F. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England Journal of Medicine. 2011; 364(1): 11–21.
39. Zhou X., Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLOS ONE. 2014; 9(5): e94660.

REFERENCES

1. Zotov D.D., Grotova A.V. Sovremennye metody funkcional'noj diagnostiki v kardiologii [Modern methods of functional diagnostics in cardiology]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2002. (in Russian)
2. Zotov D., Sizov A., Dzeranova N. Miokardial'naya citoprotekciya v lechenii serdechno-sosudistyh zabolevanij u pacientov starshej vozrastnoj gruppy [Myocardial cytoprotection in the treatment of cardiovascular diseases in patients of the older age group]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2019; 1(1): 20–9 (in Russian)
3. Mareev V.Yu. i dr. Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF)]. Diagnostika, profilaktika i lechenie (Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RNMOT) Kardiologiya. 2018; 58(S6): 8–164. (in Russian)
4. Matalygina O. Pitanie — kishechnaya mikrobiota — serdechno-sosudistye zabolevaniya. [Nutrition-intestinal microbiota-cardiovascular diseases]. Novoe izmerenie Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 271–6. (in Russian)
5. Sitnikova M.Yu. i dr. Osobennosti kliniki, diagnostiki i prognoza hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti u gospitalizirovannyh pacientov starcheskogo vozrasta. [Features of the clinic, diagnosis and prognosis of chronic heart failure in hospitalized elderly patients]. Serdechnaya nedostatochnost'. 2005; 2: 85–7. (in Russian)
6. Sitnikova M.Yu. i dr. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya serdechnoj nedostatochnosti [Modern principles of diagnosis and treatment of heart failure]. Sankt-Peterburg: Info-ra Publ., 2018. (in Russian)
7. Fomin I.V. i dr. Rasprostranennost' hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossi-

jskoj Federacii — dannye EPOHA — HSN [The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation — data from the EPOCH-CHF]. Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006; 7–3 (37): 112–5. (in Russian)
8. Shlojdo E.A., Pyaterichenko I.A., Zvereva V.V. i dr. Endovaskulyarnye metody lecheniya u pacienta s sochetannoj patologiej [Endovascular methods of treatment in a patient with a combined pathology]. Pediatr. 2015; 6(3): 123–8. DOI: 10.17816/PED63123-128 (in Russian)
9. Beltrami M., Fumagalli C. Heart failure with preserved ejection fraction in elderly. From pathophysiology to treatment: An unresolved problem. Monaldi Archives for Chest Disease. 2019; 89(2): 11–4.
10. Berliner D., Bauersachs J. Drug treatment of heart failure in the elderly. Herz. 2018; 43(3): 207–13.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999; 353(9146): 9–13.
12. Cleland J.G.F. et al. The perindopril in eldery people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. European Heart Journal. 2006; 27: 2338–48.
13. Deswal A. et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). Journal of Cardiac Failure. 2011; 17(8): 634–42.
14. DeVore A.D. et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the relax trial. European Journal of Heart Failure. 2017; 19: 893–900.
15. Duque E.R., Briasoulis A., Alvarez Duque P.A. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. Journal of Geriatric Cardiology. 2019; 16(5): 421–8.
16. Edelmann F. et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). European Journal of Heart Failure. 2010; 12: 874–82.
17. Flather M.D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal. 2005; 26(3): 215–25.
18. Gao D. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011; 97: 278–86.
19. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. Cardiology. 2015; 131: 22–9.
20. Granger C.B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM — Alternative trial. Lancet. 2003; 362 (9386): 772–6.
21. Guarini G. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. European Cardiology Review. 2018; 13(2): 104–11.
22. Düngen H.D. et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial. European Journal of Heart Failure. 2014; 16(8): 907–14.
23. Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people. International Journal of Clinical Practice. 2008; 62(2): 270–80.
24. Kemp C.D., Conte J.V. The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Pathology. 2012; 21: 365–71.
25. Lin J.W. et al. Examining the Association of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers With Overall and Cause-Specific Mortality. Hypertension. 2014; 63(5): 968–76.
26. Marso S.P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. 2016; 375(19): 1834–44.
27. McMurray J.J.V. et al. Angiotensin — neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England Journal of Medicine. 2014; 371: 993–1004.
28. McMurray J.J.V. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine. 2019; 381(21): 1995–2008.
29. Packer M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The New England Journal of Medicine. 2020; 383(15): 1413–24.
30. Pitt B. et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction < or = 30%. European Journal of Heart Failure. 2006; 8(3): 295–301.
31. Pitt B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England Journal of Medicine. 1999; 341(10): 709–17.
32. Ponikowski P. et al. ESC Recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 7–81.
33. Robin A.P. et al. Heart failure in older patients. British Journal of Cardiology. 2006; 13(4): 257–66.
34. SOLVD Investigators et al. Effect of enalapril on survival in patients with rediced left ventricular ejection fractions and congestive heart gfailure. The New England Journal of Medicine. 1991; 325(5): 293–302.
35. Steggall A., Mordi I.R., Lang Ch.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in

the Treatment of Heart Failure. Diseases. 2017; 5(14): 1–18.
36. Vanderpool R.R. et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiology. 2018; 3(4): 298–306.
37. Wintrich J. et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. Clinical Research in Cardiology. 2020; 109(9): 1079–98.
38. Zannad F. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England Journal of Medicine. 2011; 364(1): 11–21.
39. Zhou X., Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLOS ONE. 2014; 9(5): e94660.