

УДК 616.12-008.46-059.9

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Л.Г. Цой, И.С. Сабиров

Представлен обзор патофизиологических особенностей течения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. Проведен анализ международных исследований по особенностям течения и терапии больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом возрасте.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; фракция выброса; пожилой возраст.

SPECIFIC FEATURES OF THE CHRONIC HEART FAILURE IN THE ELDERLY PEOPLE

L.G. Tsoi, I.S. Sabirov

The article presents the review of pathophysiological features in chronic heart failure of the elderly people. The analysis of the international researches on the peculiarities of the current and therapy of patients with the chronic heart failure in the elderly people is conducted.

Keywords: heart failure; ejection fraction; advanced age.

Актуальность. Достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) позволили уменьшить влияние факторов риска, способствовали снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако у большего числа выживших больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в более позднем периоде развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая является основной причиной смертности населения во всех экономически развитых странах [1].

По данным эпидемиологических исследований последних лет, IMPRUVMENT, распространенность ХСН в России составляет 5,3 %, а в европейской части – 12,3 % (эпоха ХСН), средний возраст больных с клинически манифестированной ХСН составляет 69–70 лет. Тенденция к “постарению” населения планеты вызовет еще большую распространенность ХСН. Распространенность ХСН увеличивается с возрастом: от 1–3 % у лиц в возрасте около 50 лет до 8–14 % в когорте людей старше 70 лет. На основании гауссовского закона распределения значений признаков в больших выборках можно предположить, что около половины пациентов с ХСН – лица в возрасте старше 70 лет [2].

В настоящее время, на основе доказательных данных лечения была исследована популяция,

представляющая меньшинство тех пациентов, которые в конечном итоге получают терапию. Можно объяснить недопредставленность пожилых людей в клинических испытаниях: во-первых, пациенты пожилого возраста имеют меньше шансов быть направленными к кардиологу во время госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности (СН) и получить специализированную консультацию для амбулаторного лечения [3], что может помешать их участию в испытаниях и реестрах. Во-вторых, критерии включения в рандомизированные контролируемые исследования часто явно исключают пациентов пожилого возраста: примерно 30 % исследований ХСН включали определенные возрастные ограничения. Этот вопрос является важнейшим в исследованиях кардиологического профиля [4]. Кроме того, дополнительные критерии включения часто основаны на условиях, связанных с возрастом, в том числе с нарушениями функции почек, продолжительностью жизни и онкологической патологией. Наконец, большинство исследований сосредоточено на ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [5]. Таким образом, встает вопрос: включены ли в крупные клинические исследования по ХСН представители реальных пациентов данной возрастной группы?

Согласно классификации ВОЗ, возраст от 60 лет до 75 лет считается пожилым, и нижний предел во многих странах исторически представляет собой общий возраст выхода на пенсию. Однако с увеличением продолжительности жизни, возможно, это деление возраста будет необоснованно низким [6]. Независимо от определения возраста для пожилых людей, эпидемия СН является, прежде всего, состоянием пожилого населения в развитых странах. Более продолжительное воздействие факторов риска и изменений, связанных с возрастом у пожилых людей обуславливают склонность к развитию ХСН [7]. Несмотря на то, что общая выживаемость с начала постановки диагноза ХСН на фоне современной терапии значительно улучшилась, в старших возрастных группах это преимущество менее заметно.

Для прогноза и оценки степени риска смертности пациентов с СН были разработаны разнообразные модели с тем, чтобы убедительные доказательства были доступны и для пожилых [8]. Широкий диапазон возраста остается сильным предиктором неблагоприятных исходов у больных с хронической или острой СН, он включен в несколько прогностических моделей смертности после госпитализации [9]. В нескольких исследованиях ХСН у пожилых пациентов была предпринята попытка выявить прогностические факторы, но эти исследования значительно отличались в отношении определения “пожилые”, дизайна исследования и продолжительности наблюдения [7, 9]. Такая неоднородность ограничивает возможность сделать выводы относительно рисков лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами с СН. Этот недостаток знаний важен, так как имеющиеся данные показывают различное прогностическое значение нескольких переменных в разных возрастных группах, следовательно, что указывает на необходимость конкретной оценки для пожилых людей. Например, в то время как низкая ФВ ассоциирована с более высокой смертностью у пациентов с СН, прогностические модели фактически показали, что низкий уровень ФВ может потерять свое прогностическое значение у пожилых по сравнению с молодыми пациентами с СН. Наличие СН с сохраненной ФВ у пожилых людей не следует рассматривать как благоприятный фактор, поскольку высокая распространенность этого патологического состояния среди пожилых людей и отсутствие эффективных стратегий лечения подчеркивает значимость этой проблемы [10].

ХСН у пациентов пожилого возраста демонстрирует отличительные патофизиологические

особенности, а также уникальные вопросы толерантности к медикаментозной терапии, которые связаны с конкретными изменениями структуры и функций старения сердца. Особенно важным у пожилых людей является большая предрасположенность к развитию ХСН, в частности диастолической СН с сохраненной ФВ [11].

В пожилом возрасте отмечается прогрессирующий фиброз проводящей системы сердца. Так, в 75-летнем возрасте примерно 10 % пейсмекерных клеток синусного узла остаются функциональными. Такие изменения наряду со снижением симпатической и парасимпатической реактивности у пожилых людей приводят к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, с подобным меньшим приростом максимальной ЧСС при физической нагрузке [12].

С возрастом, наблюдается снижение как количества, так и функций кардиомиоцитов, которое возникает даже у пациентов без признаков ССЗ. Основные механизмы таких изменений включают усиление некроза и апоптоза [13] и снижение регенеративной способности сердечных клеток-предшественников, что не позволяет адекватно возместить потерю миоцитов, вызванных старением, или вторичной, по отношению к повреждению миокарда, ишемией. Потеря функционирующих кардиомиоцитов компенсируется гипертрофией оставшихся клеток [14].

Изменения в функции кардиомиоцитов, связанных с возрастом, включают нарушение обмена кальция и его регулирование, что отражает изменение процессов сокращения и расслабления. Кроме того, сократительные белки меняются с возрастом аналогично изменениям, наблюдаемым в гипертрофированном сердце [15]. Другой потенциальный механизм, предложенный в качестве маркера биологического и клеточного старения и связанный с повышенным риском развития СН в пожилом возрасте, укорочение теломер [13].

Одновременно с сокращением количества, функции и компенсаторной гипертрофии миоцитов на стареющий миокард влияет дисбаланс метаболизма внеклеточного матрикса с последующим разрушительным увеличением в миокарде содержания коллагена и развитие фиброза. Механизмы, способствующие фиброзу миокарда в пожилом возрасте, включают в себя повышающуюся регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенную активность воспалительного процесса и окислительного стресса [16]. Как следствие, даже у здоровых пациентов наблюдается увеличение распространенности гипертрофии ЛЖ и нарушение релаксации. Кроме того, возрастные

Таблица 1 – Основные показатели исследований сердечной недостаточности*

Название исследования	Год	Исследовано лечебное воздействие	Количество	Возраст	Ключевые критерии включения
SOLVD	1991	Эналаприл	2569	61	Возраст < 80; ФВ ≤ 35 %
DIG (main trial)	1997	Дигоксин	6800	63 ± 11	ФВ ≤ 45 %
RALES	1999	Спиронолактон	1663	65 ± 12	ФВ ≤ 35 %
CIBIS II	1999	Бисопролол	2647	61 ± 11	Возраст 18–80; ФВ ≤ 35 %
ATLAS	1999	Низкие дозы лизиноприла против высоких доз	3793	64 ± 10	ФВ ≤ 30 %
COPERNICUS	2001	Карведилол	2289	63 ± 12	ФВ ≤ 25 %
BEST	2001	Бисопролол	2706	60 ± 12	ФВ ≤ 35 %
EPHESUS	2001	Эплеренон	6632	64 ± 11	ФВ ≤ 40 %
Val-HeFT	2002	Валсартан	5010	62 ± 11 ИАПФ, 67 ± 10 без ИАПФ	ФВ ≤ 40 %
MADIT II	2002	ИКД	1232	64 ± 10	ФВ ≤ 30 %
COMET	2003	Карведилол и метопролол	3029	62 (11–4) ^c	ФВ ≤ 35 %
CARE HF	2005	Ресинхронизирующая терапия в сравнении с медикаментозной терапией	813	66 (59–72) без ресинхронизирующей терапии, 67 (60–73) ресинхронизирующая терапия	ФВ ≤ 35 %
MADIT-CRT	2009	Ресинхронизирующая терапия с дигоксином и без него	1820	65 ± 11	ФВ ≤ 30 %
SHIFT	2010	Ивабрадин	6558	60 ± 11	ФВ ≤ 35 %
EMPHASIS	2011	Эплеренон	2737	69 ± 8	ФВ ≤ 35 %

Примечание. * – адаптировано из V. Lazzarini, R. Mentz, M. Fiuzat et al. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues // Eur J of Heart Failure. 2013. 15. P. 717–723.

изменения влияют на всю сосудистую систему, вызывая фиброз артериальной сосудистой стенки, утолщение, и увеличение жесткости и, таким образом, дальнейшее увеличение сердечной постнагрузки увеличивает гипертрофию. Вышеуказанные механизмы могут также объяснить, в частности, почему наиболее распространенным фенотипом ХСН у пожилых людей является СН с сохраненной ФВ [17]. Возрастные изменения миокарда и ригидности сосудистой стенки и, как следствие, увеличение импеданса аорты при увеличении систолического артериального давления, может привести

к увеличению конечного диастолического давления в желудочке.

Пациенты пожилого возраста, имеющие сопутствующие заболевания или СН с сохраненной ФВ, чаще не включаются в рандомизированные клинические исследования. Адаптированная таблица Lazzarini V., Mentz R., Fiuzat M. и других соавторов (2013) показывает возраст исследованного населения и основные критерии включения в исследование, представляющие собой потенциальную предвзятость отбора, связанную с возрастом в нескольких значимых исследованиях, которые

повлияли на используемые в настоящее время клинические рекомендации по ведению больных с ХСН [18].

Разрыв между пациентами, включенными в клинические испытания, и пациентами ежедневной клинической практики, по-прежнему существует. Однако недавно законченные испытания по ХСН были направлены непосредственно на эффект терапии у пожилых людей, в том числе ирбесартана при ХСН с сохранной систолической функцией [19] (средний возраст 73 года), изучение влияния небиволола у пожилых людей с ХСН – SENIORS [20] (средний возраст 76 лет), возможности использования биспролола при ХСН исследование у пожилых – CIBIS-ELD (средний возраст 73 года) [21], оценка эффективности лозартана у пожилых – исследование ELITE (средний возраст 73 года) [22] и периндоприла у пожилых людей с ХСН – исследование PEP-CHF (средний возраст 76 лет) [23]. Тем не менее, многие значимые исследования, на которых основаны рекомендации по СН [24] в основном включают более молодых пациентов (таблица 1).

Увеличение числа людей с ССЗ, в том числе пожилого возраста, во всем мире сопровождается ростом количества пациентов с ХСН. Имеющиеся рекомендации по ведению пациентов с ХСН основаны преимущественно на исследованиях, в которые пациенты пожилого возраста либо не включались, либо их количество было небольшим. В связи с этим доказательная база рекомендаций по лечению распространенных патологических состояний у людей пожилого возраста недостаточна. Для принятия оптимального решения в процессе лечения пациентов пожилого возраста с ХСН клиницисту следует знать не только доказательную базу исследований, но и учитывать изменения сердечно-сосудистой системы, происходящие в процессе старения, в том числе и жесткость сосудов артериального русла.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. 2011. № 5 (67). С. 255–259.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 7(81). С. 379–472.
3. Jugdutt B.I. Prevention of heart failure in the elderly: when, where and how to begin? // Heart Fail Rev. 2012. Vol. 17. P. 531–544.
4. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population // JAMA. 2004. Vol. 292. P. 344–350.
5. Jugdutt B.I. Aging and heart failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly // Heart Fail Rev. 2010. Vol. 15. P. 401–405.
6. Abraham W.T., Fonarow G.C., Albert N.M. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // J. Am Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 347–356.
7. Manzano L., Babalis D., Roughton M. et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2011. Vol. 13. P. 528–536.
8. Fonarow G.C. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure // Am Heart J. 2008. Vol. 155. P. 200–207.
9. Oudejans I., Mosterd A., Zuithoff N.P. et al. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients // J. Card. Fail. 2012. Vol. 18. P. 47–52.
10. Satomura H., Wada H., Sakakura K. et al. Congestive heart failure in the elderly: comparison between reduced ejection fraction and preserved ejection fraction // J. Cardiol. 2012. Vol. 59. P. 215–219.
11. Wong L.S., van der Harst P., de Boer R.A. Aging, telomeres and heart failure // Heart Fail Rev. 2010. Vol. 15. P. 479–486.
12. Ocunova O.A. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью // Научные ведомости БелГУ. Серия “Медицина. Фармация”. 2015. № 22 (219). Вып. 32. С. 18–25.
13. Collerton J., Martin-Ruiz C., Kenny A. et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 172–176.
14. Pandya K., Kim H.S., Smithies O. Fibrosis, not cell size, delineates beta-myosin heavy chain reexpression during cardiac hypertrophy and normal aging in vivo // Proc Natl Acad Sci USA. 2006. Vol. 103. P. 16864–16869.
15. Cieslik K.A., Taffet G.E., Carlson S. et al. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart // J. Mol. Cell. Cardiol. 2011. Vol. 50. P. 248–256.

16. *Forman D.E., Cannon C.P., Hernandez A.F. et al.* Influence of age on the management of heart failure: findings from Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) // *Am Heart J.* 2009. Vol. 157. P. 1010–1017.
17. *Chen W., Frangogiannis N.G.* The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging // *Heart Fail Rev.* 2010. Vol. 15. P. 415–422.
18. *Lazzarini V., Mentz R., Fiuzat M. et al.* Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues // *Eur. J. of Heart Failure.* 2013. 15.717–723.
19. *Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 2456–2467.
20. *Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 215–225.
21. *Dungen H.D., Apostolovic S., Inkrot S. et al.* Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. Vol. 13. P. 670–680.
22. *Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al.* Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 747–752.
23. *Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al.* PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2338–2345.
24. *Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 128. P. 1–85.