

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-134-142

УДК: 616.12-008.46

Бродовская Т.О.¹, Вшивцев К.С.²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Центральная городская клиническая больница №6, Екатеринбург, Россия

Резюме

Возрастающее бремя заболеваемости хронической сердечной недостаточностью пациентов пожилого и старческого возраста, появление новых сведений о половых различиях течения данной патологии определяют необходимость обзора существующих данных по указанной проблеме.

Цель работы. Систематизация актуальных данных о половых различиях хронической сердечной недостаточности, в том числе среди пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Проведен поиск литературных источников за 2011–2023 годы в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, GoogleScholar, eLibrary. Критериями включения являлись данные о половозрастных различиях в течении хронической сердечной недостаточности. Предпочтительными языками были русский и английский. В ходе первоначального поиска было найдено 4228 источников. Отобраны полнотекстовые публикации в рецензируемых изданиях с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров, одномоментных исследований.

Результаты и обсуждение. Охарактеризованы половые различия факторов риска, эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений, лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе среди пациентов пожилого и старческого возраста. Представлены сведения, доказывающие необходимость дифференцированного подхода в определении тактики ведения пациентов разного пола с ХСН.

Заключение. Необходима разработка новых научных программ и клинических рекомендаций по дифференцированному ведению пациентов с ХСН, в том числе пожилого и старческого возраста, с целью улучшения прогноза и качества жизни.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; половые различия; возраст.

Для цитирования: Бродовская Т.О., Вшивцев К.С. Половые и возрастные различия пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 134–142. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-134-142

AGE AND SEX DIFFERENCES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Brodovskaya T.O.¹, Vshivtsev K.S.²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Central City Clinical Hospital №6, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The increasing burden of morbidity from heart failure, which is determined to be an age-related disease, new information about sex differences of this pathology determines the need of reviewing existing data on this problem particularly in older patients. The objective is to systematize data on gender differences in heart failure among older patients.

Materials and methods. A search of literature for 2011–2023 was conducted in the PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar databases, eLibrary. Data on sex and age differences of heart failure was included. The preferred languages were Russian and English. During the initial search, 4,228 sources were found. Full-text peer reviewed journal publications with the results of randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, and observational studies were selected.

Results and discussion. Gender differences in risk factors, epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, treatment of heart failure (HF), particularly in older and oldest-old patients were characterized. Presented information proves the need for a differentiated approach for managing patients of both sex with HF in advanced age.

Conclusion. It is necessary to develop new scientific programs and clinical recommendations for the differentiated management of patients with HF, including older and oldest-old patients in order to improve the prognosis and quality of life.

Keywords: heart failure; sex differences; age.

For citation: Brodovskaya T.O., Vshivtsev K.S. Age and Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 134–142. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-134-142

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает лидирующее место в структуре заболеваемости ССЗ. Распространенность ХСН ежегодно увеличивается и составляет 64,3 млн выявленных случаев по всему миру [2, 3]. В общей популяции Европы распространенность диагностированной сердечной недостаточности составляет 1–2% [4]. В Российской Федерации (РФ) распространенность ХСН составляет 7–12% всего населения страны (~14,9 млн человек) [5]. Принято считать, что распространенность ХСН увеличивается с возрастом. Так,

риск ХСН оценивается в 21% для мужчин и 20% для женщин в возрасте 40 лет в Фрамингемском исследовании сердца [6]. Однако уже к 55 годам становятся очевидными возрастными и половыми различия бремени данной патологии, риск которой возрастает более быстрыми темпами (до 33%) среди мужчин, в то время как у женщин он несколько ниже — 29% [7]. При этом в более старших возрастных группах риск развития ХСН становится выше преимущественно у женщин [8]. Увеличение распространенности ХСН с возрастом позволяет рассматривать данную патологию в качестве возраст-ассоциированной. А половые различия в течении ХСН становятся более очевидными, если принять во внимание факторы риска, особенности ремоделирования сердца, ответ на терапию ХСН

и другие [9, 10, 11]. Между тем действующие подходы к ведению пациентов с ХСН не учитывают половых различий в течении данной патологии. Таким образом, цель настоящего систематического обзора — систематизировать современные научные данные о половых различиях в течении ХСН, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников за 2011–2023 годы в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar, eLibrary. Критериями включения являлись данные о половозрастных различиях в течении хронической сердечной недостаточности. Предпочтительными языками были русский и английский. При первичном поиске было найдено 4228 источников. Критериями отбора являлись полнотекстовые публикации в рецензируемых журналах с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров, одномоментных исследований. Исключалось описание случаев или серии случаев когортных и одномоментных научных исследований по изучаемой проблеме с влиянием локального этнического фактора, материалы научных конференций, неререцензируемые препринты оригинальных исследований, а также оригинальные результаты, опубликованные в неререцензируемых журналах. Итоговый отбор материалов проводился авторами совместно. Решение о включении источника в настоящий обзор принималось с согласия всех авторов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХСН

Показатели заболеваемости ХСН удваиваются каждое десятилетие у мужчин в возрастном диапазоне от 65 до 85 лет и утраиваются у женщин в аналогичные возрастные периоды [12]. Некоторые авторы полагают, что преобладание распространенности ХСН среди женщин пожилого и старческого возраста связано с большей продолжительностью жизни, чем у мужчин [13]. В России наиболее подверженными для развития ХСН являются пациенты женского пола в возрасте 75–89 лет [5]. Увеличение заболеваемости ХСН отмечалось в возрастной группе 45–59 лет с пиком заболеваемости для мужчин в возрасте 60–74 года, для женщин 75–89 лет [5].

ПРИЧИНЫ ХСН

Старение считается одной из причин развития ХСН. В то же время у лиц пожилого и старческого возраста увеличивается роль коморбидных состояний в развитии данной патологии. В Российской Федерации основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Данная комбинация встречается у половины пациентов с установленным диагнозом ХСН. К другим причинам ХСН относятся различные пороки

сердца (4,3%), миокардиты (3,6%) [14]. Между тем существуют данные о половых различиях в этиологии ХСН. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-Госпитализация-ХСН, в России у мужчин в качестве причины ХСН достоверно чаще встречалась ИБС, в частности стабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ), а у женщин преобладала АГ, ожирение, микроваскулярная стенокардия [15].

ФАКТОРЫ РИСКА ХСН

Такие факторы риска развития ССЗ, как АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), гиподинамия, курение и др., встречаются как у мужчин, так и у женщин и запускают механизм сердечно-сосудистого континуума, приводя в итоге к развитию ХСН. Несмотря на распространенность указанных факторов, отмечаются существенные различия в степени их влияния на развитие ССЗ, в частности ХСН, в зависимости от пола и возраста.

Ряд исследований указывают на то, что СД 2 типа, ожирение и курение наиболее значимы в развитии ХСН у женщин, тогда как возраст и наличие ИБС являются преобладающими факторами риска ХСН среди мужчин [16, 17]. Несмотря на сопоставимую распространенность АГ у женщин постменопаузального возраста и мужчин, риск развития ХСН выше у женщин, чем у мужчин [17]. Согласно данным Фрамингемского исследования, СД 2 типа увеличивает риск развития ХСН у женщин в 5 раз, тогда как у мужчин — лишь в 2 раза [18]. Так же как и СД 2 типа, курение ассоциировано с повышением риска развития ХСН преимущественно у женщин — на 88%, по сравнению с повышением риска на 45% у мужчин [19].

Рассматривая ожирение в качестве фактора риска развития ХСН, наблюдаются характерные параллели, прослеживающиеся в ряде вышеперечисленных факторов риска. Так, во всем мире ожирению больше подвержены женщины, и было установлено, что ожирение является более значимым фактором в развитии ХСН у пациентов женского пола (9,6% против 5,6% (ОР 1.30; 95% ДИ [1.12–1.52]; $p=0.001$; PAR, 8.0%)) [20]. У лиц, подверженных ожирению, чаще наблюдается фенотип ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), более распространенной среди женской части населения [20]. Увеличение содержания висцерального жира в большей степени распространено среди женщин постменопаузального возраста, что связано с ухудшением сердечной функции даже у пациентов с нормальным весом [21].

В вопросе о специфических для женщин пожилого и старческого возраста факторах риска ХСН следует отметить кардиомиопатию, связанную с терапией рака молочной железы. Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин и имеет общие эпидемиологические факторы риска с ССЗ, включая возраст, ожирение, употребление табака [22]. Стабильный рост заболеваемости в сочетании со снижением смертности привел к увеличению популяции выживших с риском

кардиотоксичности от системной противораковой терапии (антрациклины, лучевая терапия, трастузумаб и эндокринная терапия). Снижение фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ), вызванное доксорубицином, происходит примерно у 10–15% пациенток при применении стандартных доз 240 мг/м (с $58 \pm 1\%$ до $53 \pm 1\%$; $p=0,0002$) [23]. Данные других онкологических популяций свидетельствуют о том, что женщины имеют повышенную склонность к кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, что, возможно, связано с различиями в фармакокинетики. Трастузумаб, гуманизированное моноклональное антитело, которое нарушает передачу сигналов ErbB2 (HER2/neu), произвело революцию в лечении HER2+ рака молочной железы, но приводит к кардиотоксическим эффектам. Снижение фракции выброса левого желудочка развивается у ~13% больных раком молочной железы, получающих трастузумаб, и до ~33% пациентов, получающих последовательно антрациклины и трастузумаб (ОР 1,78, 95% ДИ [1,43–2,21] и ОР 2,32, 95% ДИ [1,87–2,87] соответственно, $p<0,001$) [24]. Это клинически значимое снижение приводит к функциональным нарушениям, сердечной недостаточности, перерывам в лечении рака и худшим общим результатам. Подробные данные по фенотипированию сердца в популяциях доклинических исследований позволяют предположить, что умеренное, устойчивое снижение систолической и диастолической функции сердца происходит в течение 1 года после приема доксорубицина с применением противораковой терапии трастузумабом или без него. В частности, через 1 год наблюдалось снижение ФВЛЖ на 3,6–6,6% по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$) [25].

Лучевая терапия, которая сыграла ключевую роль в улучшении контроля рака и выживаемости, приводит к повышенному риску сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности из-за облучения структур средостения, в том числе сердца. Недавние исследования также указывают на участие лучевой терапии в развитии ХСНсФВ [26]. Кроме того, эндокринная терапия и овариальная супрессивная терапия (включая снижающую риск сальпингоофорэктомию и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона) могут привести к гормональным и метаболическим изменениям, которые влияют на развитие ССЗ, в том числе ХСН [27].

Таким образом, подробный и тщательный анализ факторов риска развития ХСН в зависимости от половой и возрастной принадлежности помогает в оценке индивидуального риска данного состояния. Помимо этого, полученные данные могут помочь в оценке прогноза развития ХСН в зависимости от пола и возраста пациента.

РАЗЛИЧИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИКИ ХСН

Существуют половые различия в структурном ремоделировании левого желудочка (ЛЖ). У женщин чаще формируется концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (8,1% против 2,1%, $p<0,001$), приводящая

к диастолической дисфункции, тогда как у мужчин преобладает эксцентрическая форма ремоделирования (26,8% против 15,1%, $p<0,001$), что в конечном итоге приводит к систолической дисфункции [28]. Кроме того, описанная выше склонность к формированию ХСН у женщин с СД 2 типа может быть связана с тем, что сахарный диабет статистически значимо способствует ремоделированию ЛЖ с формированием концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ ($p=0,003$) [29].

Неоднократно отмечалась связь между фенотипом ХСН и полом. ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) значительно чаще встречается у мужчин, тогда как ХСНсФВ является более частым вариантом ХСН у женщин. Некоторые авторы объясняют данную закономерность с точки зрения сопутствующих заболеваний, которые чаще встречаются у женщин пожилого возраста [30]. Считается, что основной причиной развития ХСНсФВ является АГ [31], которая, как было указано выше, увеличивает риск развития ХСН у женщин в большей степени по сравнению с мужчинами. Подразумевается, что патофизиологическим аспектом развития данного фенотипа ХСН является гипертрофия и фиброз миокарда ЛЖ, причиной формирования которого является воспаление, приводящее к развитию микрососудистой дисфункции коронарных артерий. Недавнее проспективное многонациональное исследование PROMIS-HFrEF показало, что коронарная микрососудистая дисфункция присутствовала у 75% пациентов с ХСНсФВ (ДИ [95% 69–81%], $p<0,05$) и была связана с тяжестью ХСН и сердечной дисфункцией, а также повышением маркеров системной эндотелиальной дисфункции ($p<0,05$) [32]. В ряде исследований была показана более высокая распространенность коронарной микрососудистой дисфункции среди женщин, по сравнению с мужчинами [33]. Данное состояние укладывается в рамки синдрома ишемии миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (INOCA), которому чаще подвержены женщины [34].

Более высокий риск ХСНнФВ у мужчин по сравнению с женщинами объясняется их предрасположенностью к макрососудистой ИБС и ИМ — хорошо известным предшественникам ХСНнФВ [8]. На момент постановки диагноза женщины с ХСНнФВ старше, у них наблюдается более выраженная симптоматика, в частности признаки застойных явлений (одышка, периферические отеки, например отек стоп 23,4% против 19,9% ($p<0,0001$), а также худший прогноз [8, 35]. Женщины, перенесшие ИМ, имеют более высокий риск развития ХСН ($p<0,001$). В результате ИМ в анамнезе увеличивает риск развития ХСНсФВ и ХСНнФВ в 2,5 и 4 раза соответственно [30].

В клинической картине ХСН также отмечаются особенности, связанные с полом, так как у женщин более выражены основные симптомы (ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, признаки застойных явлений), чем у мужчин. Женщинам значительно чаще свойственен более низкий функциональный класс

ХСН по классификации New York Heart Association (NYHA), в связи с чем у женщин отмечается более низкое качество жизни. Так, например, средний показатель клинической оценки по опроснику кардиомиопатии Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) у женщин составил 71,3 (IQR: от 53,4 до 86,5) балла против 81,3 (IQR: от 65,1 до 92,7) балла у мужчин ($p < 0,0001$) [36]. Наиболее распространенными симптомами у мужчин являются усталость, нарушение сна, одышка в дневное время, головокружение и боль в грудной клетке [8].

Хотя для диагностики ХСН у женщин и мужчин используются одни и те же тесты, результаты могут различаться в зависимости от пола. Так, уровень натрийуретического пептида обычно выше у женщин, чем у мужчин [37]. Точный механизм, который приводит к подобному распределению, не установлен. Было рассмотрено несколько возможных объяснений. Одно из них связано со способностью тестостерона снижать уровень натрийуретического пептида [38].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Существуют важные половые различия в фармакокинетике и фармакодинамике, приводящие к различным ответам на фармакологическую терапию сердечной недостаточности. Известно, что максимальные концентрации в плазме некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторов (ББ) могут быть до 2,5 раза выше у женщин по сравнению с концентрациями, обнаруженными у мужчин, несмотря на введение аналогичных доз [39]. Повышение концентрации в плазме у женщин, связано с важными различиями в составе тела: женщины имеют значительно меньший вес и рост, более высокую долю жира в организме, более низкий объем крови, что приводит к замедлению клиренса лекарств, депонированию липофильных препаратов. Кроме того, некоторые изоферменты цитохрома P450 имеют более низкую экспрессию и активность у женщин, что влияет на метаболизм лекарств [40]. Описанные различия фармакокинетики определяют не только повышение концентрации препаратов в плазме, но и половые различия в терапевтических эффектах препаратов, а также побочных действиях. Так, известно, что женщины испытывают в два раза больше побочных эффектов от лечения ХСН, чем мужчины, среди которых, например, отмечается более частое возникновение кашля при применении иАПФ (в частности, при применении лизиноприла и периндоприла ($p < 0,0001$) [41].

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

В ранних многоцентровых исследованиях, таких как CONSENSUS, SAVE и SOLVD, была установлена большая эффективность при применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

(РААС) у мужчин, чем у женщин [42, 43, 44]. Однако последующие исследования данной группы лекарственных препаратов AIRE и HOPE показали равную эффективность от применяемой терапии у пациентов обоего пола [45, 46].

Согласно результатам, представленным в ретроспективном анализе BIOSTAT-CHF, женщинам с ХСНФВ могут потребоваться более низкие дозы иАПФ или БРА по сравнению с мужчинами [47]. В 2022 году в ESC Heart Failure Journal был опубликован крупный мета-анализ, включавший 25 исследований и 100 213 пациентов, из которых 23,1% женщины. Обращают внимание критерии включения данного исследования, а именно ХСН с установленной низкой ФВЛЖ. В результате авторы не выявили значимых различий при применении блокаторов РААС между мужским и женским полом [48].

Бета-блокаторы

Известно о выраженном влиянии ББ у женщин [49, 50], которое проявляется в виде большего снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления по сравнению с мужчинами, несмотря на одинаковые применяемые дозы [51]. В мета-анализе, включающем 11 исследований и более 13 000 пациентов, ББ значительно снизили смертность от всех причин по сравнению с плацебо, но о наличии половых различий не сообщалось [52]. Заслуживает внимания исследование 2019 года, в котором проводилась оценка влияния ББ на уровень мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме крови у пациентов с ХСНсФВ. Было установлено, что терапия ББ ассоциировалась с более высокими значениями NT-proBNP в плазме крови, по сравнению с пациентами, не принимающими данную группу препаратов. Данная особенность была более выражена у женщин, по сравнению с мужчинами, что позволяет сделать вывод об отрицательном эффекте бета-блокаторов у пациентов женского пола с NT-proBNP [53].

Диуретические препараты

Диуретические препараты применяются при лечении ХСН с целью уменьшения симптомов заболевания, обеспечения достойного образа жизни и активно назначаются женщинам, вероятно, из-за наличия одышки, которая значительно снижает качество жизни [54]. Однако влияние на заболеваемость и смертность, а также наличие половых различий в применении препаратов данной группы у пациентов с ХСН активно не изучалось.

Отмечается, что у женщин чаще наблюдались нарушения электролитного баланса, что увеличивало риск развития аритмий, ассоциированных с удлинением интервала QT [54].

Несмотря на имеющиеся половые различия, исследования по предпочтительному назначению тех или иных диуретических препаратов и различию в эффективности дозировок между мужчинами и женщинами не проводились.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Относительный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации от всех причин на фоне применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) не имел статистически значимой разницы между полами (ОР 0,85 [0,67–1,08] у мужчин и ОР 0,81 [0,63–1,05] женщин, $p=0,12$). Эти результаты оставались неизменными после корректировки, независимо от ФВЛЖ. Однако при ХСНсФВ половые различия наблюдались в исследовании TOPCAT, в котором женщины получили большую пользу во всем спектре ФВЛЖ, а мужчины — только при более низкой ФВЛЖ [55]. В течение 22 месяцев наблюдения не было выявлено половых различий в частоте развития гиперкалиемии и снижения почечной функции [56].

Дигоксин

Важные половые различия наблюдались в исследовании DigitalisInvestigationGroup, в котором было показано, что дигоксин значительно снижал количество госпитализаций по поводу ХСН (ОР 0,75; [0,69–0,82]; $p<0,001$), но был ассоциирован со значительно более высоким риском смерти у женщин, чем у мужчин (33,1% в группе дигоксина по сравнению с 28,9% в группе плацебо; ОР 4,2%; 95% ДИ [0,5–8,8]; $p=0,034$ для взаимодействия между полом и дигоксином) [57]. Дальнейшие исследования показали, что концентрация дигоксина в плазме была выше у женщин, несмотря на то что мужчины использовали более высокие дозы данного препарата. Продолжающиеся исследования изучают, могут ли более низкие дозы и концентрации дигоксина в плазме приносить пользу как мужчинам, так и женщинам с ХСН [58].

Несмотря на эти тревожные половые различия в терапии ХСН, современные рекомендации не делают различий ни в лечении, ни в подборе дозировки в зависимости от пола пациента [14]. В данный момент лишь рекомендовано с осторожностью назначать дигоксин как мужчинам, так и женщинам, ввиду того что он имеет ограниченный список показаний [54].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2)

Исследование, включавшее пациентов с СД 2 типа, зарегистрированных в испытаниях EMPA-REG OUTCOME [59], CANVAS Program [60], DECLARE TIMI-58 [61] и CREDENCE [62], показало, что применение ингибиторов SGLT2 обеспечило защиту от сосудистых рисков и смерти, а также от рисков серьезных неблагоприятных событий для женщин и мужчин в равной степени [63]. Ингибиторы SGLT-2 снижают риск первичных неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН независимо от пола, однако преимущества были менее выражены у женщин [64].

Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (ARNI)

Исследование PARAGON-HF показало значительное взаимодействие между полом и лечением,

при котором большая польза наблюдалась у женщин, чем у мужчин. Комбинация сакубитрил/валсартан по сравнению с монотерапией валсартаном снижала вероятность сердечно-сосудистой смерти и общее число госпитализаций по поводу ХСН на 27% у женщин с ХСНсФВ (ОР 0,73 95% ДИ [0,59–0,90]), но без эффекта у мужчин (ОР 1,03 95% ДИ [0,85–1,25]) [65]. Необходимо отметить, что в данном исследовании было рекрутировано больше женщин, чем в других исследованиях ХСН. Несмотря на то что связь пола с эффектом применения сакубитрила/валсартана была значительной, необходимы дальнейшие исследования этого класса препаратов у пациентов обоих полов с различными диапазонами ФВЛЖ сердца.

ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Сообщается о том, что женщинам на 40% реже имплантируется кардиовертер-дефибриллятор, в том числе после поправки на известные клинические факторы, такие как возраст и сопутствующие заболевания [66]. Соотношение проведения ресинхронизирующей терапии у женщин и мужчин составило 1:3 [67]. При этом в исследовании MADIT-CRT было установлено, что женщинам свойственен лучший ответ на ресинхронизирующую терапию [68].

Согласно данным Межведомственного регистра механической поддержки кровообращения (INTERMACS) за 2019 год, 78,8% из 18 539 пациентов, получивших устройства для помощи левому желудочку с непрерывным потоком (LVADS) с 2008 по 2017 год, были мужчинами [69]. Различий в смертности по признаку пола после имплантации LVAD выявлено не было [70]. Однако другие исследования продемонстрировали более низкие показатели выживаемости при изолированной поддержке LVAD у женщин (75,5% против 83,2% у мужчин, $p=0,004$) [71], что подчеркивает необходимость более детального анализа интервенционной терапии с учетом пола.

Кроме того, женщинам реже проводится трансплантация сердца (62,3% против 76%; $p<0,001$) и их чаще исключали из списка ожидания в связи с ухудшением клинического состояния [72,73]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить причины имеющегося неравенства, включая направление на лечение и различия в нежелательных явлениях после трансплантации сердца между полами.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ ХСН

Вне зависимости от ФВЛЖ женщины с ХСН сообщают о гораздо более низком качестве жизни по сравнению с мужчинами [36]. Женщины с ХСН не только сообщают о более серьезных физических ограничениях, но и о гораздо более высоком уровне тревоги и депрессии, чем мужчины [74]. Между тем в литературе недостаточно данных о том, могут ли психосоциальные программы и программы физических упражнений помочь в улучшении этих тревожных симптомов у женщин

с ХСН. Эти направления следует выделить как область высокого приоритета в будущих исследованиях ХСН.

Лучшая выживаемость у женщин с ХСН по сравнению с мужчинами была показана в Фрамингемском исследовании, где скорректированный по возрасту 5-летний уровень смертности составил 45% у женщин и 59% у мужчин в период 1990–1999 годы [75]. В популяционном исследовании ХСН в период с 2000 по 2010 год скорректированные по возрасту показатели смертности от всех причин были одинаковыми у женщин и мужчин; однако уровень смертности от ССЗ был выше у мужчин, чем у женщин, а уровень госпитализации был ниже у женщин [76]. Исследование I-PRESERVE показало, что у женщин с ХСНсФВ риск смерти или госпитализации был на ~20% ниже как по сердечно-сосудистым, так и по несердечно-сосудистым событиям, даже после поправки на различия в возрасте [77]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять наблюдаемую разницу в прогнозе у пациентов с ХСН между полами и то, как этому способствуют патофизиология и лечение в разных возрастных группах.

ВЫВОДЫ

Половые и возрастные различия влияют практически на все аспекты ХСН, от эпидемиологии и факторов риска до патофизиологии, реакции на терапию и, в конечном итоге, на исходы. Мужчины предрасположены к ХСНсФВ, тогда как у женщин преобладает ХСНсФВ, на момент поставки данных диагнозов мужчины моложе, чем женщины. Пол модулирует связь некоторых традиционных факторов риска с ХСН; например, ожирение, СД 2 типа, по-видимому, являются более сильными факторами риска для женщин, чем для мужчин, подобная закономерность наблюдается при изучении социально-экономической депривации как фактора риска. Кроме того, факторы риска, специфичные для пола и пожилого возраста, приводят к развитию кардиомиопатии, связанной с раком молочной железы, вызванной химиолучевой терапией. Остается малоизученной разница в терапии ХСН у мужчин и женщин, а современные клинические рекомендации опускают во внимание наличие половых различий. Перечисленные направления следует выделить как области высокого приоритета в будущих исследованиях ХСН.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Т.О. Бродовская — определение концепции и дизайна исследования, отбор источников, редактирование материала.

К.С. Вшивцев — поиск и отбор источников, написание рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
2. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3667–3693. doi: 10.1002/ehf2.14257
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24: 4–131. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
5. Лясникова Е.А., Федотов П.А., Трушкина М.А. с соавт. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4658. [Lyasnikova E.A., Fedotov P.A., Trukshina M.A. et al. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4658. (In Russ.)] doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4658
6. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068–3072. doi: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f
7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–1619. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
8. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM et al. Sex-Specific epidemiology of heart failure risk and mortality in europe: results from the BiomarcARE consortium. *JACC Heart Fail*. 2019;7:204–213. doi: 10.1016/j.jchf.2018.08.008
9. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1682–1690. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147
10. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
11. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
12. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
13. Strömberg A, Mårtensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(1):7–18. doi: 10.1016/S1474-5151(05)00002-1
14. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)] doi:10.15829/1560-4071-2020-40
15. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.)] doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
16. Sillars A, Ho FK, Pell GP, et al. Sex differences in the association of risk factors for heart failure incidence and mortality. *Heart*. 2020;106:203–212. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314878

17. Cesaroni G, Mureddu GF, Agabiti N et al. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):415. doi: 10.1186/s12889-021-10442-3
18. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7
19. He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996–1002. doi: 10.1001/archinte.161.7.996
20. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail*. 2016;9(10):e002883. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883
21. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H et al. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:393–409.e50. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.023
22. Mehta LS, Watson KE, Barac A et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: where These Entities Intersect: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e30–e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556
23. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino RJr et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:877–885. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.017
24. Chen J, Long JB, Hurria A et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2504–2512. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.068
25. Narayan HK, Finkelman B, French B et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up. *Circulation*. 2017;135:1397–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463
26. Saiki H, Petersen IA, Scott CG et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation*. 2017;135:1388–1396. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434
27. Amir E, Seruga B, Niraula S et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1299–1309. doi: 10.1093/jnci/djr242
28. Bairey Merz CN, Nelson MD, Cheng S et al. Sex differences and the left ventricle: morphology matters. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):991–993. doi: 10.1093/ehjci/jeaa195
29. Chandramouli C, Teng T-HK, Tay WT et al. ASIAN-HF Investigators. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):297–307. doi: 10.1002/ehf.1358
30. Pandey A, Omar W, Ayers C et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1814–1823. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031622
31. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e484–e594. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
32. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J*. 2018;39:3439–3450. doi: 10.1093/eurheartj/ehy531
33. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534
34. Бродовская Т.О., Аребьев Э.В., Гришина И.Ф. соавт. Острый коронарный синдром у женщин. Есть ли особенности? *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):128–139. [Brodovskaya T.O., Arebev E.V., Grishina I.F. et al. Acute coronary syndrome in women. Are there any special features? *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):128–139. (In Russ.)] doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-128-139
35. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157–181. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004
36. Dewan P, Rorth R, Jhund PS et al. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:29–40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.081
37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
38. Bachmann KN, Huang S, Lee H et al. Effect of testosterone on natriuretic peptide levels. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1288–96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.062
39. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143–157. doi: 10.2165/00003088-200948030-00001
40. Rosano GM, Lewis B, Agewall S et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015;36:2677–2680
41. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26:1585–1595. doi: 10.1093/eurheartj/ehi397
42. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301
43. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE investigators. *Circulation*. 1994;90:1731–1738. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1731
44. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501
45. Cleland JG, Erhardt L, Murray G et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study investigators. *Eur Heart J*. 1997;18:41–51
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301
47. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet*. 2019;394(10205):1254–1263. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31792-1
48. Danielson C, Lileikyte G, Ouwerkerk W, S P Lam C, Erlinge D, Teng TK. Sex differences in efficacy of pharmacological therapies in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2753–2761. doi: 10.1002/ehf2.13974
49. Eugene AR. Gender based Dosing of Metoprolol in the Elderly using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Int J Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 May;5(3):209–215
50. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157–181. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004
51. Lam CSP, Arnott C, Beale AL et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(47):3859–3868. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835
52. Kotecha D, Manzano L, Krum H et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855. doi: 10.1136/bmj.i1855
53. Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F et al. Abstract 13269: Gender Difference of Beta-Blocker Effect in Patients With Heart Failure Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;140:A13269

54. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Sex-related differences in the pharmacological treatment of heart failure. *Pharmacol Ther*. 2022;229:107891. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107891
55. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):228–238. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.003
56. Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):834–844. doi: 10.1002/ejhf.1740
57. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:425–438. doi: 10.1038/nrd2032
58. van Veldhuisen DJ, Rienstra M, van der Meer P. Value of digoxin in patients with heart failure: new pieces to the puzzle. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1146–1147. doi: 10.1002/ejhf.1200
59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
60. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
63. Rådholm K, Zhou Z, Clemens K et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):263–266. doi: 10.1111/dom.13876
64. Rivera FB, Tang VAS, De Luna DV et al. Sex differences in cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors in heart failure randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J Plus*. 2023;26:100261. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100261
65. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
66. Klein L, Grau-Sepulveda MV, Bonow RO et al. Quality of care and outcomes in women hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):589–98. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960484
67. Lund LH, Braunschweig F, Benson L et al. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1270–1279. doi: 10.1002/ejhf.781
68. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(3):147–57. doi: 10.1038/nrcardio.2011.172
69. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving Indications, Outcomes, and Scientific Partnerships. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(2):341–353. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.011
70. Blumer V, Mendirichaga R, Hernandez GA et al. Sex-specific outcome disparities in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J*. 2018;64:440–449. doi: 10.1097/MAT.0000000000000695
71. Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, et al. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:61–70. doi: 10.1016/j.healun.2017.06.016
72. DeFilippis EM, Truby LK, Garan AR et al. Sex-Related Differences in Use and Outcomes of Left Ventricular Assist Devices as Bridge to Transplantation. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):250–257. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.008
73. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1042–1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001
74. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):83–91. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.10.012
75. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397–402. doi: 10.1056/NEJMoa020265
76. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM et al. L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996–1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
77. Lam CS, Carson PE, Anand IS et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):571–8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970061