

## Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии

Солдатова А. М.<sup>1</sup>, Кузнецов В. А.<sup>1</sup>, Богданова Д. С.<sup>2</sup>, Бензинеб Ф. Т.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить отдаленную выживаемость в зависимости от наличия и выраженности немощности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии.

**Материал и методы.** Было обследовано 77 пациентов (74% мужчин, 26% женщин, средний возраст 58,7±10,7 года) с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA. Срок наблюдения составил 42,4±27,1 мес. На основании 31 показателя (анамнез, клиническое и лабораторное обследование, результаты анкетирования на предмет выявления ограничений в привычной физической активности) был рассчитан индекс немощности. В зависимости от величины индекса пациенты были разделены на 2 группы: <0,375 (n=41) — немощность отсутствовала, ≥0,375 (n=36) — пациенты считались немощными.

**Результаты.** Отдаленная выживаемость пациентов первой группы составила 87,8%, пациентов второй группы — 52,8% (Log-rank p<0,001). По результатам унивариантного анализа наличие немощности значимо ассоциировалось с отдаленной смертностью (отношение шансов (ОШ) 6,108; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,207-16,907; p<0,001). При включении в мультивариантный анализ пола, возраста, размера фракции выброса левого желудочка, блокады левой ножки пучка Гиса, величины QRS, объемов левого желудочка, наличие немощности оставалось значимым предиктором отдаленной смертности (ОШ 5,763; ДИ 95% 1,837-18,083; p=0,003).

**Заключение.** Немощность оказывает независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном периоде наблюдения.

**Ключевые слова:** немощность, сердечная ресинхронизирующая терапия, сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ, Тюмень; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

Солдатова А. М.\* — к.м.н., н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Богданова Д. С. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0003-1226-7442, Бензинеб Ф. Т. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0001-7064-8409.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): amsoldatova@mail.ru

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

**Рукопись получена** 28.12.2019

**Рецензия получена** 03.02.2020

**Принята к публикации** 09.02.2020



**Для цитирования:** Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Богданова Д. С., Бензинеб Ф. Т. Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3685. doi:10.15829/1560-4071-2020-3685

## The incidence of frailty and its relationship with long-term survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices

Soldatova A. M.<sup>1</sup>, Kuznetsov V. A.<sup>1</sup>, Bogdanova D. S.<sup>2</sup>, Benzineb F. T.<sup>2</sup>

**Aim.** To assess long-term survival depending on the presence and severity of frailty in patients with heart failure (HF) and implanted cardiac resynchronization therapy devices.

**Material and methods.** We examined 77 patients (men — 74%, women — 26%, mean age 58,7±10,7 years) with NYHA class II-IV HF. The follow-up period was 42,4±27,1 months. On the basis of 31 parameters (medical history, diagnostic tests, questionnaire survey of physical activity limitations), a frailty index was calculated. Depending on the index value, the patients were divided into 2 groups: group 1 (n=41) — <0,375 (no frailty), group 2 (n=36) — ≥0,375 (patients with frailty).

**Results.** Long-term survival of patients in group 1 was 87,8%, in group 2 — 52,8% (Log rank p<0,001). According to the univariate analysis, the presence of frailty was significantly associated with long-term mortality (odds ratio (OR) 6,108; 95% confidence interval (CI) 2,207-16,907; p<0,001). When sex, age, left ventricular ejection fraction, left bundle branch block, QRS duration, left ventricular volume were included in the multivariate analysis, the presence of frailty remained a significant predictor of long-term mortality (OR 5,763; 95% CI 1,837-18,083; p=0,003).

**Conclusion.** Frailty has an independent effect on the long-term all-cause death risk in patients with HF and implanted cardiac resynchronization therapy devices.

**Key words:** frailty, cardiac resynchronization therapy, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tyumen; <sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Soldatova A. M.\* ORCID: 0000-0001-5389-0973, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Bogdanova D. S. ORCID: 0000-0003-1226-7442, Benzineb F. T. ORCID: 0000-0001-7064-8409.

\*Corresponding author: amsoldatova@mail.ru

**Received:** 28.12.2019 **Revision Received:** 03.02.2020 **Accepted:** 09.02.2020

**For citation:** Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Bogdanova D. S., Benzineb F. T. The incidence of frailty and its relationship with long-term survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices.

*Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3685. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3685

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является доказанным и высокоэффективным методом лечения пациентов с умеренной и выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 35\%$  [1]. Было показано, что пациенты с широким комплексом QRS и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) лучше реагируют на СРТ, однако не у всех пациентов с широким комплексом QRS и БЛНПГ СРТ будет одинаково эффективной [2]. Помимо критериев, указанных в рекомендациях, ряд факторов, например, функциональный статус пациентов, наличие коморбидности, могут существенно влиять на прогноз и эффективность СРТ. В реальной клинической практике  $>80\%$  больных с ХСН, которым показана СРТ, имеют 3 и более сопутствующих заболеваний [3]. При этом в большинство исследований по оценке эффективности СРТ не включались пациенты со значимой сопутствующей патологией.

Для оценки функционального состояния организма и прогнозирования перспектив лечения было предложено определение индекса немощности\*, который уже вошел в клиническую практику оценки тяжести состояния у пациентов при планировании кардиохирургических операций. Немощность является значимым предиктором неблагоприятного исхода среди пациентов с субклиническим поражением сердечно-сосудистой системы, с ишемической болезнью сердца (ИБС), после транскатетерной имплантации аортального клапана [4, 5]. По данным зарубежных исследований распространенность немощности среди пациентов с ХСН превышает показатели среди населения в целом и составляет от 36,2% до 52,8%. При этом немощность является ключевым фактором, определяющим выживаемость амбулаторных пациентов с ХСН [6, 7].

Цель исследования — оценить частоту встречаемости немощности у пациентов с ХСН и наличием показаний для СРТ, а также оценить отдаленную выживаемость пациентов с ХСН на фоне СРТ в зависимости от наличия и выраженности немощности.

### Материал и методы

В исследование вошли пациенты из числа включенных в “Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии” ( $n=218$ ). У всех пациентов имплантация устройств для СРТ проводилась при наличии следующих критериев: ширина ком-

плекса QRS  $\geq 120$  мс и/или наличие БЛНПГ, II-IV функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  или ФВ ЛЖ  $< 40\%$  при наличии постоянной формы фибрилляции предсердий и проведении радиочастотной аблации атриовентрикулярного соединения. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [1]. Ключевым критерием включения в исследование являлось наличие результатов опросника по оценке состояния здоровья и качества жизни до имплантации. Из исследования исключались пациенты, у которых отсутствовало 2 и более параметров для расчета индекса немощности. Окончательную группу исследования составили 77 пациентов.

Исходно перед постановкой кардиостимулятора, через 1, 3 мес. и каждые последующие 6 мес., всем пациентам проводилось клиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография, лабораторное обследование. Эхокардиографию проводили на аппарате фирмы Philips (IE-33, США) по стандартному протоколу согласно действующим рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Измерение объемов камер сердца и ФВ ЛЖ проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсона.

Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие было получено от всех субъектов исследования.

**Оценка немощности.** Наличие и выраженность немощности оценивалась на основании 31 показателя [4]. Первые 14 показателей включали результаты анкетирования на предмет выявления поведенческих и психосоциальных факторов риска (SF-36 анкета оценки качества жизни — опросник для оценки качества жизни и выявления ограничений в привычной физической активности пациентов), а также данных русской версии опросника EUROQOL-5D (оценка состояния здоровья и качества жизни), которые все пациенты заполняли за 1-2 сут. перед имплантацией. Остальные показатели включали данные анамнеза и клинического обследования (индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, инфаркта миокарда (ИМ), заболеваний периферических сосудов, злокачественных новообразований, ревматологических заболеваний, наличие депрессии и др.) и лабораторного обследования (уровень гемоглобина, расчет скорости клубочковой фильтрации).

Расчет величины индекса немощности проводился при делении суммы полученных баллов на

\* В статье используется термин “немощность” в качестве эквивалента англоязычному “frailty” (см. Обсуждение).

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов и лекарственная терапия в группах зависимости от наличия неможности

Показатель	I группа Не немощные пациенты (n=41)	II группа Немощные пациенты (n=36)	p
Мужской пол (%)	65,9	83,3	0,081
Возраст (лет)	56,8±10,9	60,9±10,2	0,092
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30,0 [25,5;34,3]	28,6 [24,7;37,2]	0,967
QRS ≥150 мс (%)	63,4	58,3	0,648
ИБС (%)	53,7	80,6	0,013
ИМ (%)	19,5	61,1	<0,001
СД (%)	14,6	25,0	0,252
БЛНПГ (%)	58,5	61,1	0,818
Гемоглобин (г/л)	142,7±12,2	141,5±18,5	0,724
ФК ХСН по NYHA	2	61,0	0,524
	3	31,7	
	4	7,3	
ФП (%)	29,3	38,9	0,821
КСО ЛЖ (мл)	140,0 [117,0;184,9]	169,9 [153,1;220,9]	0,003
КДО ЛЖ (мл)	209,0 [180,0;264,0]	239,0 [216,0;307,0]	0,005
ФВ ЛЖ (%)	33,0 [29,0;35,5]	31,0 [27,5;32,0]	0,011
иАПФ/АРА (%)	92,3	100	0,241
Бета-адреноблокаторы (%)	93,4	86,1	0,99
Диуретики (%)	87,2	94,4	0,433
Статины (%)	51,3	72,2	0,063
Дигоксин (%)	30,8	38,9	0,460
Верошпирон (%)	87,2	88,9	0,486
Варфарин (%)	28,2	41,7	0,221
Антиагреганты (%)	61,5	61,5	0,97
Антиаритмические препараты (%)	30,8	19,7	0,26

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, ФП — фибрилляция предсердий, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

количество показателей. При отсутствии одного из показателей происходило уменьшение знаменателя, например, при сумме баллов 8 из известных 31 показателя, индекс составил  $8/31=0,258$ , при сумме баллов 8 из известных 30 показателей —  $8/30=0,266$ .

По результатам ROC-анализа была рассчитана точка отсечения индекса неможности 0,375, связанная с отдаленной смертностью.

В зависимости от наличия и величины индекса неможности пациенты были разделены на 2 группы: I — при величине индекса  $<0,375$  ( $n=41$ ) неможность отсутствовала; II — при величине индекса более медианы  $\geq 0,375$  ( $n=36$ ) пациенты считались немощными.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении результаты были представлены как  $M \pm sd$ , где  $M$  — среднее значение,  $sd$  — стандартное отклонение, в случае рас-

пределения отличного от нормального как  $Me$  (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей. При анализе качественных данных в несвязанных группах был использован показатель Хи-квадрат. Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального — критерий Манна-Уитни. Анализ выживаемости был проведен посредством кривых Каплана-Майера и регрессии Кокса. Для определения точки отсечения индекса неможности был проведен ROC-анализ. Точка отсечения определялась исходя из требования максимальной чувствительности и специфичности теста. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты

Большую часть обследованных пациентов составили мужчины (74%), средний возраст пациентов —

Таблица 2

## Мультивариантный анализ прогнозирования смертности по величине индекса немощности

	ОШ (95% ДИ)	Критерий Вальда
Индекс "немощности" $\geq 0,375$	5,763 (1,837, 18,083)	0,003
Возраст на момент имплантации	0,996 (0,946, 1,050)	0,890
Пол (мужской)	0,629 (0,110, 3,605)	0,603
ФВ ЛЖ	1,039 (0,740, 1,459)	0,626
КСО ЛЖ	1,031 (0,908, 1,170)	0,639
КДО ЛЖ	0,983 (0,901, 1,072)	0,701
БЛНПГ	0,750 (0,267, 2,104)	0,585
QRS (мс)	0,992 (0,976, 1,008)	0,304

**Сокращения:** БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДИ — доверительный интервал, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ОШ — отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

58,7 $\pm$ 10,7 года. 66% пациентов имели ИБС, у 34% пациентов кардиомиопатия была обусловлена не-ишемическими причинами. БЛНПГ имели 60% пациентов. Срок наблюдения составил 42,4 $\pm$ 27,1 мес.

В ходе ROC-анализа мы рассчитали точку отсечения для индекса связанную со смертностью, равную 0,375 (AUC 0,697, чувствительность 77,3%, специфичность 65,5%,  $p=0,005$ ).

У 36 пациентов (47%) значение индекса немощности превысило значение  $\geq 0,375$ , и они были идентифицированы как немощные. Клиническая характеристика пациентов по группам в зависимости от наличия немощности представлена в таблице 1.

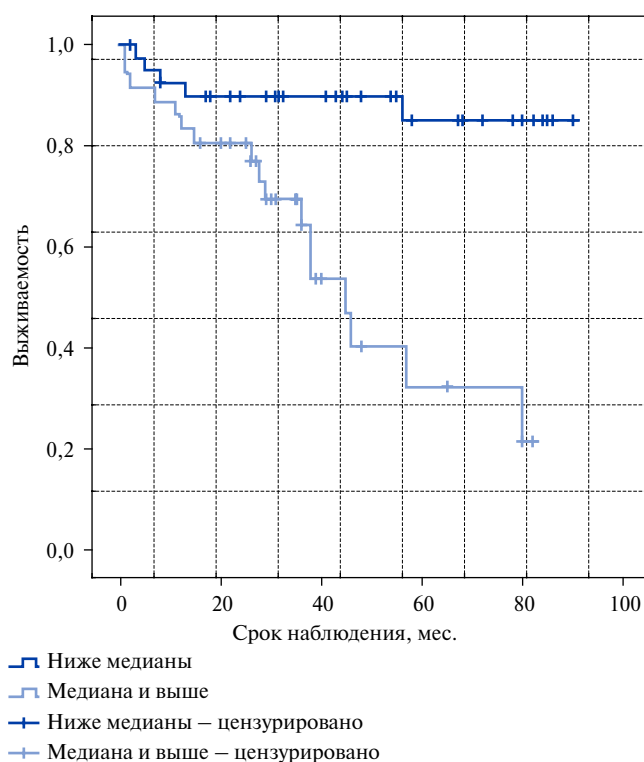
Пациенты с наличием немощности чаще имели ИБС, перенесенный ИМ в анамнезе, чаще имели затруднения при выполнении привычной физической активности. Также немощные пациенты имели меньшую ФВ ЛЖ, большие конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ в сравнении с пациентами со значением индекса  $<0,375$ . При этом ширина комплекса QRS и частота встречаемости БЛНПГ были сопоставимы между группами.

Отдаленная выживаемость пациентов первой группы составила 87,8%, пациентов второй группы — 52,8%, Log-rank  $p<0,001$  (рис. 1).

Поскольку наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИБС, ИМ, анемии, почечной дисфункции были включены в расчет индекса немощности, эти показатели не были включены в мультивариантный анализ. После включения в мультивариантный анализ пола, возраста, БЛНПГ, величины QRS, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ наличие немощности оставалось значимым предиктором отдаленной смертности (отношение шансов 5,763; 95% доверительный интервал 1,837-18,083;  $p=0,003$ ) (табл. 2).

## Обсуждение

Общепринятый у зарубежных авторов термин "frailty" переводится как слабость, хрупкость, немощ-



**Рис. 1.** Выживаемость пациентов в зависимости от наличия немощности.

**Примечание:** I — индекс немощности  $<0,375$  (87,8%); II — индекс немощности  $\geq 0,375$  (52,8%); Log-rank test  $p<0,001$ .

ность, дряхлость, возрастная изношенность. В русскоязычной литературе чаще всего встречается описание состояния "хрупкости" у пожилых пациентов или старческой астении [8]. Следует отметить, что большинство из методов оценки этого состояния валидизированы именно для пожилых пациентов и чаще всего "хрупкость" определяется в геронтологической практике. В своей работе мы анализировали более молодую группу пациентов (средний возраст 58,7 $\pm$ 10,7 года) и считаем, что для этой категории пациентов определение "немощности" дает дополнительную клиническую информацию и объективно

отражает именно биологический возраст и функциональные резервы организма, не являясь синонимом старости или коморбидности.

В литературе описано более 20 методов оценки немощности, большинство из которых основаны на оценке не более чем 5 факторов, выявляющих снижение толерантности к привычной физической нагрузке (медлительность, слабость, снижение массы тела, снижение скорости ходьбы и др.) [9]. В нашем исследовании для оценки наличия и выраженности немощности мы использовали индекс, предложенный Rockwood K, et al., несомненным плюсом которого является комплексный подход к оценке этого состояния с учетом более чем 30 показателей, доступных у всех пациентов, планируемых на проведение СРТ, и не требующий проведения дополнительных тестов [10]. Было установлено, что среди пациентов с низким значением индекса немощности ( $<0,25$ ) выживаемость была значимо выше, в сравнении с пациентами с высоким индексом ( $p<0,05$ ) [7, 10].

В нашем исследовании 92,3% пациентов были идентифицированы как немощные при использовании в качестве точки отсечения индекса, равного 0,25 [10]. Вероятно, это свидетельствует о более высокой распространенности немощности среди пациентов с ХСН, особенно, среди пациентов, имеющих показания для СРТ. В ходе ROC-анализа мы рассчитали точку отсечения для индекса, связанную со смертностью: 0,375. Пациенты со значением индекса  $\geq 0,375$  были идентифицированы как немощные.

Полученные нами результаты согласуются с более ранними выводами о влиянии немощности на прогноз и эффективность СРТ. Dominguez-Rodriguez A, et al. установили, что индекс немощности до имплантации является предиктором декомпенсации ХСН в течение 12 мес. на фоне СРТ среди пациентов с неишемической кардиомиопатией [11]. Помимо более высокой вероятности повторной госпитализации и смертности от всех причин, немощные пациенты хуже отвечают на СРТ. В исследовании Mlynarska A, et al. эта связь была установлена только среди мужчин [12].

В связи с этим важно отметить, что в нашем исследовании преобладали пациенты мужского пола. Метаанализ Gordon E, et al. показал, что в каждой возрастной группе индекс немощности среди женщин был значимо выше, чем среди мужчин. Однако женщины обладают большей толерантностью к немощности, о чем свидетельствует более низкий уровень смертности. Таким образом, влияние пола на индекс немощности соответствует феномену “пара-

докс здоровья-выживаемости мужчин и женщин” (“male-female health-survival paradox”). Согласно этому феномену продолжительность жизни женщин выше, но они чаще страдают от тех или иных форм инвалидности и демонстрируют более низкие показатели общего состояния здоровья, чем мужчины в эквивалентной возрастной группе [13].

Несмотря на то, что возраст, как правило, является сильным предиктором смертности, в крупных метаанализах не было выявлено значимой связи между возрастом и распространенностью немощности [6], а также не подтверждено влияние среднего возраста на связь между индексом немощности и смертностью [14]. Более того, результаты исследований, направленных на изучение индекса немощности среди пациентов со средним возрастом  $>65$  и  $<65$  лет, не выявили достоверной разницы [15]. Это говорит о том, что индекс немощности является хорошим предиктором риска смерти не только среди пожилых людей, но и среди более молодой группы пациентов, что было подтверждено и в нашем исследовании.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, а также было проведено на небольшой выборке пациентов. Мы использовали только один метод оценки немощности, вероятно, оценка сопоставимости распространенности немощности по другим методам позволила бы получить более точную информацию об истинной распространенности данного состояния среди пациентов с ХСН и наличием показаний для СРТ. Также мы не анализировали влияние СРТ на изменение индекса немощности, что позволило бы получить информацию о потенциале обратного развития немощности у этой категории пациентов.

### Заключение

Немощность широко распространена среди пациентов с ХСН и наличием показаний для СРТ, а также оказывает независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов этой группы. Немощность может являться важным предиктором прогноза и эффективности СРТ среди пациентов с ХСН, независимо от наличия действующих критериев отбора. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения оценки индекса немощности в рутинную практику отбора пациентов на СРТ.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



## Литература/References

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or QRS morphology: what really matters in cardiac resynchronization therapy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1104-17. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.039.
3. Ruwald MH. Co-Morbidities and Cardiac Resynchronization Therapy: When Should They Modify Patient Selection? *J Atr Fibrillation*. 2015;8(1):1238. doi:10.4022/jafib.1238.
4. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):359-65. doi:10.1016/j.healun.2013.12.014.
5. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol*. 2015;116(2):264-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.061.
6. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.153.
7. Gastelurrutia P, Lupón J, Altimir S, et al. Frailty is a key determinant of survival in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):62-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.237.
8. Oganov RG, Simanenko VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
9. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10. doi:10.1016/j.ijim.2016.03.007.
10. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):738-43. doi:10.1093/gerona/62.7.738.
11. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, et al. The impact of frailty in older patients with non-ischaemic cardiomyopathy after implantation of cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Europace*. 2015;17(4):598-602. doi:10.1093/europace/euu333.
12. Mlynarska A, Mlynarski R, Marcisz C, et al. Modified frailty as a novel factor in predicting the response to cardiac resynchronization in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2019;14:437-43. doi:10.2147/CIA.S193577.
13. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, et al. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017;89:30-40. doi:10.1016/j.exger.2016.12.021.
14. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47(2):193-200. doi:10.1093/ageing/afx162.
15. Mitnitski A, Howlett SE, Rockwood K. Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(7):877-84. doi:10.1093/gerona/glw089.