

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОСТИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

*Одесский национальный медицинский университет*

На современном этапе развития человечества среди заболевших, особенно после сорока лет, приходится констатировать наличие более чем одного патологического процесса. Коморбидность является важной проблемой, заслуживающей пристального внимания в клинике внутренних болезней. Этот термин определяется как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента, вне зависимости от активности каждого из них. Общепринятая терминология до настоящего времени не разработана и даже в МКБ-10 такое понятие не обозначено. Ряд авторов [1] выделяют такое понятие, как «мультиморбидность». Они определяют его как присутствие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами.

Коморбидность довольно ограниченно исследована и мало изучена, так как в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований авторы включают пациентов с отдельной патологией, обозначая коморбидность критерием исключения. Именно поэтому исследования, посвященные оценке сочетания тех или иных отдельно взятых заболеваний, трудно отнести к ра-

ботам, изучающим коморбидность в целом.

Заслуживает внимания исследование коморбидности группой австралийских ученых, доказавших повышение уровня смертности с увеличением у пациента количества сопутствующих заболеваний [2]. Ими установлено снижение смертности в случае ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, энцефалопатии с ревматоидным артритом, по сравнению с отсутствием последнего. Показано увеличение частоты встречаемости ишемической болезни сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью по отношению к тем, у которых она отсутствует [3]. Проведенное в Канаде исследование установило большую распространенность ожирения, ассоциированного с сопутствующими заболеваниями, у женщин, по сравнению с мужчинами. В возрастной группе от 18 до 29 лет 43 % женщин и 22 % мужчин имели 2 хронических заболевания и более. Во всей когорте исследуемых в 75 % случаев наблюдалось наличие хотя бы одного из следующих патологических процессов: ожирения, сахарного диабета, дислипидемии, артериальной гипертензии [4]. В структуре коморбидности пациентов с тромбозом бicipитопенической пурпурой [5] преобладали злокачественные заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, а так-

же другие аутоиммунные процессы. Выживаемость коморбидных больных раком гортани на 59 % ниже выживаемости больных без коморбидности [6].

Распространенность коморбидности на этапах онтогенеза увеличивается с возрастом и достигает максимального уровня у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), но в абсолютных значениях коморбидность преобладает у пациентов моложе 65 лет [7–9]. Очень важным является познание адаптационных, гомеостатических механизмов, позволяющих сосуществовать различным патологическим процессам, формировать новый регуляторный уровень, в одном случае продлевающий, а в другом — сокращающий продолжительность и качество жизни. Мультиморбидность у пациентов с низким социально-экономическим статусом возникает на 10–15 лет раньше в сравнении с социально благополучными пациентами. Нарушение психического статуса коррелировало с увеличением количества заболеваний [7].

Значительные сложности существуют в оценке коморбидности. Так, индексы расчета коморбидности обладают теми или иными существенными недостатками: не учитывается возраст пациента и отсутствует возможность расчета прогноза заболевания в CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), в шкале расчета индекса Kaplan-Fein-

stein чрезмерно обобщены нозологии и отсутствует большое количество болезней, не учитывается степень тяжести некоторых заболеваний при расчете индекса Чарльсона. Хотя в дальнейшем и были исправлены многие из перечисленных недостатков в системе CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), индекс Чарльсона модифицирован Deуо, разработаны Geriatric Index of Comorbidity [10], FCI (Functional Comorbidity Index) [11], ICED (Index of Co-Existent Disease), однако все эти тесты разрозненные, неоднозначные, показывают разные результаты, сложные в интерпретации и не позволяют в полной мере объективно оценить коморбидность.

Несомненным остается отрицательный эффект, оказываемый коморбидностью на течение основного заболевания. Так, обострения сопутствующей патологии способствуют росту степени тяжести основного заболевания. Вместе с тем и обострение основного заболевания также влияет на течение сопутствующих, нередко провоцируя их обострение. Высокий уровень мультиморбидности у пожилых пациентов приводит к неблагоприятному прогнозу течения основного заболевания и росту показателей летальности. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных [12].

Коморбидность осложняет полноценное решение вопросов диагностики и дифференциальной диагностики вследствие извращения клинической картины основного заболевания при наложении на него сопутствующих. Данная ситуация, в свою очередь, приводит к сложностям в проведении фармакотерапии (ФТ). Так, многими клиницистами совершенно не учиты-

вается при выборе программы лечения наличие сопутствующей патологии и акцент лекарственного воздействия делается на основном заболевании. Еще более негативные результаты возникают в тех случаях, когда клиницист практикует полипрагмазию, пытаясь объять абсолютно все присутствующие у пациента нозоформы. Известно, что в случае приема одного лекарственного средства клинико-фармакологический контроль составляет 100 %, при сочетании двух препаратов и более он прогрессивно утрачивается [13–15]. Даже в случае ФТ основного заболевания и его осложнений, назначается большое количество препаратов, порождающих полипрагмазию, негативные последствия которой непредсказуемы. При этом совершенно не учитываются все виды фармакологического взаимодействия прописываемых лекарственных средств разных групп с разной направленностью действия и влияние применяемой терапии на течение сопутствующих заболеваний. Нередко такая нерациональная ФТ приводит к обострению и утяжелению как основного, так и сопутствующего заболевания, порождает декомпенсацию состояния пациента. Нередки парадоксальные ситуации, когда побочные эффекты лекарственных средств диагностируются как симптомы отдельных заболеваний и назначается соответствующая симптоматическая терапия, что еще больше усугубляет полипрагмазию и утяжеляет состояние пациента. Назначение большего количества лекарств снижает комплаенс между пациентом и врачом и приводит к низкой приверженности к лечению первого, а часто и к самостоятельной отмене назначенной терапии.

Широко известно, что в структуре заболеваний лидирующие позиции занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Среди них наиболее распрост-

раненными являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и первичная артериальная гипертензия (ПАГ) [16]. Причем за последнее десятилетие очевидна тенденция к росту именно сочетания данной кардиальной коморбидной патологии у пациентов пожилого возраста [17].

Возникающие трудности при выборе эффективной и безопасной ФТ у пациентов кардиологического профиля тесно связаны с наличием разнообразной сопутствующей патологии. Как правило, это пожилые пациенты, у которых довольно сложно достичь оптимизации ФТ вследствие особенностей метаболизма в данном возрастном периоде. Из всего вышеизложенного актуальной является необходимость изучения у кардиологических больных особенностей ФТ с учетом наличия сопутствующей патологии, с целью ее рационализации, индивидуализации, оптимизации и устранения побочных эффектов.

**Целью** настоящего исследования явилось установление спектра сопутствующих заболеваний и особенностей ФТ при ИБС как в сочетании с ПАГ, так и при отсутствии артериальной гипертензии (АГ) в пожилом возрасте, направленных на персонализированную оптимизацию лечения данной патологии.

Для достижения данной цели обследованы, лечились и находились под клиническим наблюдением 145 пациентов в клинике внутренних болезней Центра реконструктивной и восстановительной медицины Одесского национального медицинского университета (Университетская клиника). Диагностические и лечебные мероприятия выполнены согласно действующим протоколам оказания медицинской помощи при ИБС и ПАГ [18; 19]. Пациенты были распределены на три группы: первую группу составляли больные ИБС+ПАГ II стадии —

53 человека, средний возраст — (71,25±0,87) года; вторая группа представлена пациентами ИБС+ПАГ III стадии — 65 человек, средний возраст — (72,50±1,08) года; третья группа включала в себя пациентов с ИБС без АГ — 28 человек, средний возраст — (74,25±1,17) года. У больных каждой группы рассчитан индекс коморбидности (ИК) по Чарльсону. При обработке результатов исследования использовались методы медицинской статистики.

У пациентов первой группы (ИБС+ПАГ II) наблюдалась следующая структура коморбидности: сердечная недостаточность (СН) — 100 %, распространенный остеохондроз (РО) — 100 %, ожирение (Ож) — 90,38 %, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — 55,76 %, заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЗЖКТ) — 50 %, заболевания мочеполовой системы (ЗМПС) — 42,3 %, фибрилляция предсердий (ФП) — 26,92 %, сахарный диабет (СД) — 21,15 %, заболевания органов дыхания, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — 13,46 %. Самыми частыми коморбидными ассоциациями в 1-й группе были: ИБС+ПАГ II+СН — 100 % случаев; СД+Ож — 100 % случаев; ХОЗЛ+Ож — 100 % случаев. Во второй группе (ИБС+ПАГ III) отмечалось следующее распределение: СН — 100 %, РО — 100 %, Ож — 81,53 %, ДЭП — 67,7 %, ФП — 41,53 %, ЗЖКТ — 40 %, ЗМПС — 36,92 %, СД — 33,8 %. Наиболее часто встречающимися ассоциациями коморбидности в этой выборке были: ХОЗЛ + Ож + СН IIБ — 100 % случаев, ФП + Ож — 77,8 %, СД+Ож — 76 %. В третьей группе (ИБС без АГ) распределение спектра коморбидности составило: РО — 100 %, СН — 100 %, Ож — 78,57 %, ФП — 71,42 %, ДЭП — 57,14 %, ЗЖКТ — 50 %, СД — 21,42 %, ЗМПС (14,28 %). Наиболее часто встречающиеся ассоциации: СД+Ож — 100 %;

ФП+Ож — 95 %. Показатели индекса Чарльсона составили: в 1-й группе (ИБС + ПАГ II) — 4,63±1,18; во 2-й (ИБС + ПАГ III) — 5,76±0,89; в 3-й (ИБС без АГ) — 7,07±1,67. В структуре коморбидности отмечается наличие СН во всех 3 группах в 100 % случаев. Причем в первой группе заметно превалирование СН IIА стадии — 73,07 %, во второй — снижается вклад СН IIА стадии до 57 % за счет увеличения числа пациентов с СН IIБ стадии — 33,84 %, а в третьей группе СН IIБ стадии составляет уже 44,4 %, констатируется наличие СН III стадии — 7,4 %. Несмотря на превалирование Ож в первой группе (90,38 %), определяется значительная ассоциация с Ож СД, ФП, ХОЗЛ во всех трех группах.

Важным стал анализ проводимого лечения в исследуемых группах. Особенности проводимой ФТ представлены в табл. 1.

Сравнивая особенности ФТ в трех группах, можно отметить следующие тенденции. Антиагрегантная терапия представлена на 100 % во всех трех группах. Наиболее часто встречающиеся комбинации лекарственных средств (ЛС) в первой группе — ИАПФ+βАБ+АГ (64,7 % случаев), во второй — ИАПФ+βАБ+Диур+АГ (70,4 %), в третьей группе — ИАПФ+βАБ

+Нитр+Диур+АГ (61,8 %). Установлено более частое использования ИАПФ во второй группе по сравнению с первой — 83,07 % vs 57,7 %, в то время как в третьей этот показатель составил всего лишь 33,6 %. Менее всего были востребованы βАБ в третьей группе, а диуретики — в первой. Частота использования нитратов почти в равной мере представлена во второй и третьей группах. Наименее назначаемыми оказались сартаны во всех трех группах и БКК — в третьей.

В заключение следует подчеркнуть, что ожирение — один из ведущих факторов риска кардиоваскулярных осложнений — наиболее часто встречающаяся ассоциированная коморбидность как у пациентов с ИБС+ПАГ, так и у пациентов с изолированной ИБС. Оно четко коррелирует с таким сопутствующим заболеванием, как СД. Определен его негативный вклад в возрастание степени СН, присоединение ФП и в декомпенсацию состояния пациента; СН нарастает по степени тяжести в линейной прогрессии по направлению от первой к третьей группе. Отмечается закономерное возрастание частоты встречаемости ФП по мере нарастания СН — 26,92 % в первой группе, 41,53 % во второй группе, а в группе без АГ вклад

Таблица 1

Структура фармакотерапии в исследуемых группах пациентов

Используемые группы фармакологических препаратов, %	Исследуемые группы		
	1-я (ИБС+ПАГ II стадии)	2-я (ИБС+ПАГ III стадии)	3-я (ИБС без АГ)
ИАПФ	57,7	83,07	32,14
βАБ	51,92	58,46	35,71
Диур.	40,38	75,38	85
Нитр.	36,53	49,23	52,85
БКК	30,77	16,92	9,8
Сартаны	1,8	4,5	3,6
АГ	100	100	100

Примечание. Ингибиторы АПФ (ИАПФ); блокаторы β-адренорецепторов (βАБ); диуретики (Диур.); нитраты (Нитр.); блокаторы кальциевых каналов (БКК); антиагреганты (АГ).

ФП наибольший — 71,42 %. Таким образом, Ож и СН провоцируют возникновение ФП. Группа ИАПФ и βАБ наиболее эффективна у пациентов ИБС+ПАГ, в то время как при изолированной ИБС чаще использовались нитраты и диуретики. Динамика индекса Чарльсона коррелирует с тяжестью клинической ситуации кардиальной патологии. Чем больше этот показатель и соответственно количество сопутствующих заболеваний, тем более декомпенсирован пациент по кардиологическому профилю. Наибольший показатель ИК зафиксирован в группе с изолированной ИБС, в которой также выше показатель среднего возраста по сравнению с двумя другими группами. Отмечается четкая корреляция индекса Чарльсона и степени декомпенсации как основной кардиальной, так и сопутствующей патологии. Анализ структуры основной и сопутствующей патологии, а также эффективных комбинаций ЛС в исследуемых группах позволил выделить варианты генеза коморбидных взаимоотношений по этиопатогенетическим механизмам: а) единый для ассоциации нозоформ; б) разнохарактерный; в) отчасти схожий; г) взаимоиндуцированный одновременно; д) взаимоиндуцированный последовательно; е) взаимоисключающий (антагонистический); ж) взаимообуславливающий (основная патология является базой для формирования одного или многих патологических процессов); з) пластичные процессы, переходящие одни в другие в прямом и обратном направлении; и) сосуществующие одновременно, в разной степени выраженности и преобладания одного над другим.

### Выводы

С увеличением степени тяжести течения заболевания, нарастанием стадии СН, при декомпенсации основного заболевания, с увеличением коморбид-

ности и закономерным ростом индекса Чарльсона, в случае обострения сопутствующих заболеваний необходима более «агрессивная» антигипертензивная и антиишемическая терапия с использованием комбинации из пяти препаратов и более. Формирование индивидуализированных программ ФТ вариантной коморбидной патологии требует тонкого понимания этиопатогенетических механизмов каждой нозоформы и клинико-фармакологических особенностей обоснованных препаратов, объединяющих их в единое и безопасное ЛС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность / Л. Б. Лазебник // *Consilium medicum*. — 2005. — № 12. — С. 993–996.
2. *Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study* / G. E. Caughey, E. N. Ramsay, A. I. Vitry [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. — 2010, Dec. — Vol. 64 (12). — P. 1036–1042.
3. *Prevalence of CAD. Complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function* / W. S. Aronow, C. Ahn, A. D. Mercado, S. Epstein // *American Journal of Cardiology*. — 2000, Nov. — Vol. 86 (10). — P. 1142–1143.
4. *Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population* / S. G. Bruce, N. D. Riediger, J. M. Zacharias, T. K. Young // *Prev Chronic Dis*. — 2011. — Vol. 8 (1). — P. A03.
5. *Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study* / M. A. Feudjo-Tepie, G. le Roux, K. J. Beach [et al.] // *Advances in Hematology*, 2009. — N 1. — P. 3–5.
6. *Hospitalizations for back and neck problems: a comparison between the Province of Ontario and Washington State* / V. M. Taylor, G. M. Anderson, B. McNeney [et al.] // *Health Services Research*. — 1998, Oct. — N. 33 (4 Pt 1). — P. 929–945.
7. *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study* / K. Barnett, S. W. Mercer, M. Norbury // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380 (9836). — P. 37–43.

8. *Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice* / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.] // *Annals of Family Medicine*. — 2005. — N 3. — P. 223–228.

9. *Salisbury C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it* / C. Salisbury // *The Lancet*. — 2012. — Vol. 380, Iss. 9836. — P. 7–9.

10. *Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity* / R. Rozzini, G. B. Frisoni, L. Ferrucci [et al.] // *Age and Ageing*. — 2002, Jul. — N 31 (4). — P. 277–285.

11. *The development of a comorbidity index with physical function as the outcome* / D. L. Grolla, T. Tob, C. Bombardieri, J. G. Wright // *Journal of Clinical Epidemiology*. — 2005, June. — Vol. 58, iss. 6. — P. 595–602.

12. *Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups* / E. Munoz, F. Rosner, R. Friedman [et al.] // *American Journal of Medicine*. — 1988. — N 84 (5). — P. 933–939.

13. *Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология* / Б. Г. Катцунг. — Т. 2; пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ, Диалект, 2008. — 784 с.

14. *Клиническая фармакология*: учеб. / под ред. В. Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 944 с.

15. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии* / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и [др.]; под ред. проф. И. М. Перцева. — Х.: Мегаполис, 2001. — 784 с.

16. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник* / за ред. проф. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К., 2011. — 165 с.

17. *Артериальная гипертензия у особых категорий больных* / под ред. В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. — К.: МОРИОН, 2009. — 376 с.

18. *Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах*: Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. — К., 2012.

19. *Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих* / за ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. — К., 2011. — 96 с.

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОСТИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

В представленной статье рассмотрены вопросы структуры коморбидности (СК) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) как в сочетании с первичной артериальной гипертензией (ПАГ), так и без таковой, а также особенности проводимой комбинированной фармакотерапии основного заболевания в данной клинической ситуации. Для решения поставленной задачи были обследованы пациенты трех групп: ИБС + ПАГ II; ИБС + ПАГ III; изолированная ИБС. Установлены особенности СК в каждой из групп, определены основные коморбидные ассоциации. Выделены наиболее эффективные комбинации препаратов в каждой из групп для оптимизации фармакотерапии с учетом различных вариантов коморбидностей.

**Ключевые слова:** коморбидность, оптимальная фармакотерапия, ИБС, ПАГ.

## PECULIARITIES OF THE COMORBIDITY STRUCTURE AND COMBINED PHARMACOTHERAPY IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH PRIMARY HYPERTENSION IN THE ELDERLY AGE

Comorbidity structure (CS) in the elder patients with ischemic heart disease (IHD) combined with primary hypertension (PH) and pharmacotherapy features in the above mentioned clinical case are studied in the presented article. The patients of three groups: IHD + PHII; IHD + PHIII; isolated IHD were examined for solution of the problem. The peculiarities of CS in all three groups and the main comorbid associations are revealed. The most effective drug combinations in the case of various comorbidities were determined in all three groups.

**Key words:** comorbidity, pharmacotherapy optimization, IHD, PH.

УДК 615.5-02:616-008.61-07

В. В. Шухтин, канд. мед. наук

## ВЛИЯНИЕ «КВЕРТУЛИНА» НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСБИОЗА В КОЖЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

УкрНИИ медицины транспорта, Одесса

В патогенезе осложнений, развивающихся как следствие иммунодефицита (ИД), несомненно, значительная роль принадлежит дисбиозу и возникающей при этом системной эндотоксинемии [1; 2].

Увеличивающаяся концентрация в крови кишечного эндотоксина (липополисахарида), обусловленная кишечным дисбактериозом и ослаблением антимикробных и антитоксических систем макроорганизма, приводит к развитию множественного поражения органов и тканей [3; 4].

В качестве средств противодействия патогенному влиянию дисбиоза используют пробиотики (культуры пробиотических бактерий), пребиотики (вещества, стимулирующие рост пробиотических бактерий), их

сочетание (синбиотики), гепатопротекторы, усиливающие антимикробную функцию печени, а также адаптогены [5; 6].

Одним из средств, сочетающих в себе свойства пребиотика, гепатопротектора и адаптогена, является препарат «Квертулин», содержащий биофлавоноид кверцетин, полифруктозид инулин, цитрат кальция [7]. Как показали проведенные исследования, «Квертулин» существенно снижает патогенное действие дисбиоза и эндотоксинемии как в эксперименте [8], так и в клинике [9].

**Целью** настоящего исследования стало изучение возможного протективного действия «Квертулина» на кожу при экспериментальном ИД.

Как известно, кожа — один из наиболее чувствительных к

дисбиотическим воздействиям орган [1].

### Материалы и методы исследования

В эксперименте было использовано 18 крыс линии Вистар (самцы, возраст — 10 мес., средняя живая масса —  $(280 \pm 12)$  г), равномерно распределенных на три группы: 1-я — норма, 2-я — ИД, который вызывали внутрибрюшинным введением циклофосфана в дозе 45 мг/кг двукратно с интервалом в 2 дня, 3-я — ИД+ежедневно с кормом препарат «Квертулин» в дозе 150 мг/кг.

Продолжительность эксперимента составила 14 дней. Эвтаназию животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.