

**Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина. 2009;12: 69-71.**

В последние годы все больше внимания уделяется особенностям диагностики и лечения пациентов с сочетанием двух и более заболеваний. Сосуществование болезней нередко в отечественных работах описывается как сочетанные, сопутствующие, ассоциированные заболевания и состояния. В зарубежной научной литературе чаще применяется термины коморбидные заболевания или состояния (comorbid diseases, comorbid conditions), коморбидность (comorbidity), мультиморбидность (multimorbidity). Многолетний клинический и научный опыт, анализ многочисленных исследований позволил сформулировать основные позиции по проблеме коморбидности в виде тезисов с кратким обоснованием и комментариями.

**Тезис 1. Коморбидные болезни встречаются часто, особенно у пожилых пациентов.**

Врачам часто приходится вести пациентов с сочетанием нескольких заболеваний. Анализ 10-летнего австралийского исследования пациентов с шестью распространенными хроническими болезнями показал, что половина пожилых пациентов с артритом имеют артериальную гипертензию, 20% – сердечно-сосудистые заболевания, 14% – диабет и 12% – психические расстройства [1]. Более 60% пациентов с астмой указали на сопутствующий артрит, 20% – сердечно-сосудистые заболевания и 16% – диабет, а среди пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями 60% имели артрит, 20% – диабет и 10% – астму или психические проблемы.

У пожилых пациентов с хронической болезнью почек частота ишемической болезни сердца (ИБС) выше на 22%, а новых коронарных событий – в 3.4 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [2]. При развитии терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, частота хронической ИБС составляет 24.8%, а инфаркта миокарда – 8.7% (United States Renal Data System, 2002). Кроме того, хроническая болезнь почек является фактором высокого риска осложнений ИБС [3].

Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Мультиморбидность увеличивается с 10% у пациентов в возрасте не превышающем 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [4,5].

**Тезис 2. Повышенная частота коморбидности не может объясняться только высокой распространенностью болезней.**

Исследования показывают, что нельзя полностью объяснить высокую распространенность сочетания заболеваний только математическим умножением частот. Можно предложить следующую типологию коморбидности заболеваний:

- случайная – случайное сочетание;
- причинная – общая причина вызывает обе болезни;
- осложненная – основное заболевание вызывает другое;
- неуточненная – состояния связаны, но причинные отношения точно не определены.

Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами. В частности, вирус гепатита С может вызвать гломерулонефрит, периферическую нейропатию, миокардит, тиреоидит и другие болезни [6].

Такие известные факторы риска как артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, диабет и курение являются общими факторами риска ИБС, ишемического инсульта, перемежающейся хромоты, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, эректильной дисфункции.

Универсальные неспецифические патофизиологические механизмы играют важную роль в развитии полиморбидности. Объяснить повышенный риск сердечно–сосудистых заболеваний у пациентов с хроническими воспалительными болезнями только влиянием традиционных факторов риска не удастся [7]. Выяснено, что воспаление играет важную роль не только в развитии артритов и системных заболеваний соединительной ткани, но и атеросклероза сосудов.

**Тезис 3. У пациентов с коморбидными заболеваниями возрастает тяжесть состояния и ухудшается прогноз.**

Практикующим врачам хорошо известно, что наличие сопутствующих заболеваний негативно влияет на течение и исходы заболеваний. Исследования подтверждают эти наблюдения. В частности, коморбидные заболевания, особенно сердечно–сосудистые, значительно (+78%) повышают смертность пациентов с диабетом 2 типа, находящихся на перитонеальном диализе [8].

Среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получающих длительную кислородотерапию, в случае индекса коморбидности Чарлсона равном 0, 1 или 2 и более смертность через 3 года составила 55, 64.5 и 82.3% соответственно [9]. На каждые 10% снижения объема форсированного выдоха за 1 секунду сердечно–сосудистая смертность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких возрастает на 28%[10].

**Тезис 4. Коморбидность необходимо учитывать при диагностике болезней.**

Многие заболевания имеют сходные клинические и лабораторные проявления, затрудняющие своевременную постановку диагноза. В ряде случаев хронических обструктивных заболеваний легких возникают серьезные трудности с диагностикой ИБС. Например, во время обострения астмы у 70% пациентов выявляется дискомфорт в груди. С другой стороны, у пациентов с дискомфортом в груди и отрицательным стресс–тестом в 60% выявляют гиперреактивность бронхов [11]. Дискомфорт в груди при обструктивных заболеваниях легких обычно связан с трахеитом или сильным кашлем, который может привести к разрывам периоста и ущемлению межреберных мышц [12]. В этих случаях дискомфорт и боли имеют костно–мышечный характер – усиливаются при глубоком дыхании и кашле.

Сложности нередко появляются и при выполнении стресс–тестов, поскольку снижена толерантность к нагрузке из–за дыхательной недостаточности, имеются неспецифические нарушения реполяризации на электрокардиограмме, а бета–агонисты могут вызвать синусовую тахикардию и аритмии сердца. Важно помнить, что дипиридамол противопоказан при обструкции бронхов, а при необходимости проведения фармакологического стресс–теста у пациентов со стабильной обструкцией бронхов можно предварительно ввести 50 мг аминофиллина.

В некоторых случаях диагностика сопутствующего заболевания вообще может быть нецелесообразна. Например, у женщин старше 60 лет с сердечной недостаточностью скрининг колоректального рака вряд ли оправдан, так как выгоды от диагностики рака перекрываются небольшой ожидаемой продолжительностью жизни [13].

**Тезис 5. Лечение заболевания требует учета коморбидности.**

Многие лекарственные препараты имеют сложный механизм действия, связанный с различными органами и тканями. Так при значительном нарушении функции почек и печени необходимо изменять дозы препаратов, преимущественно выводящихся через почки или метаболизирующихся в печени. Например, при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин следует на 50% снизить дозу ловастатина, флувастатина, симвастатина, а вот дозировка аторвастатина и правастатина не меняется [14].

В последние годы было показано повышение смертности при использовании у пациентов с астмой бета<sub>2</sub>–агонистов, особенно при монотерапии у молодых [15,16] Не случайно, ко-

митет FDA запретил применение бета<sub>2</sub>-агонистов при астме без сопутствующей терапии кортикостероидами. Несомненно, риск этих препаратов должен быть более высоким у пациентов с ИБС или факторами высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Нестероидные противовоспалительные препараты, особенно селективные, повышают риск тромбозов и не показаны у пациентов с ИБС или высоким риском ишемического инсульта [17].

У пациентов с внебольничной пневмонией коморбидность с другими заболеваниями внутренних органов ассоциируется с повышением риска осложнений и летальности, что требует более активной антибактериальной терапии [18].

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сопутствующих болезней, включая диабет или сердечную недостаточность, врачи чаще назначают антибиотики [19]. В этих случаях выбираются более активные препараты с широким спектром, например, респираторные фторхинолоны.

#### **Тезис 6. Лечение нескольких заболеваний требует учета взаимовлияния медикаментов.**

Подбор медикаментов для лечения нескольких заболеваний может вызвать затруднения в учете взаимовлияния различных лекарственных препаратов.

В 20–30% случаях пациенты с артериальной гипертензией принимают одновременно нестероидные противовоспалительные препараты. Последние снижают антигипертензивный эффект бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, в меньшей степени тиазидов, и мало влияют на антигипертензивный эффект антагонистов кальция [20].

Лечение гипертиреоза тиреостатическими препаратами требует учета повышенного риска нейтропении у пациентов, применяющих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Коррекция эректильной дисфункции силденафилом может привести к тяжелой гипотензии у пациентов, принимающих нитраты.

#### **Тезис 7. Коморбидные заболевания требуют значительного увеличения медицинских ресурсов.**

Коморбидность представляет серьезную проблему для здравоохранения, так как лечение нескольких заболеваний требует увеличения расходов и затруднительно в условиях продолжающейся узкой специализации лечебных учреждений и подразделений.

У пациентов с диабетом наличие сопутствующих заболеваний, связанных или несвязанных с диабетом, значительно повышает использование медицинских ресурсов [21]. Например, при отсутствии, а также наличии 1, 2, 3 и более сопутствующих заболеваний частота контактов с врачом общей практики составляла 9, 14, 21 и 29%, выписка рецептов – 18, 26, 40 и 57%, числа госпитализаций в год – 1.7, 2.3, 2.9 и 3.2%, средняя длительность пребывания в стационаре – 6.7, 6.3, 8.0 и 11.2 дней, общая продолжительной госпитализации – 10.7, 14.8, 22.4 и 31.9 дней соответственно.

#### **Тезис 8. Повышение числа медикаментов увеличивает риск побочных эффектов.**

Пока не удастся создать препараты, лишенные побочных эффектов, а сочетанные заболевания требуют назначения и большего числа медикаментов, что соответственно, повышает риски лекарственных осложнений [22,23]. Например, среди госпитализированных пациентов в Бразилии наличие сопутствующих болезней повысило на 40% риск побочных эффектов медикаментов [24].

#### **Тезис 9. Коморбидные болезни снижают приверженность пациентов к лечению.**

Коморбидные заболевания создают барьеры для самостоятельного лечения и уменьшают приверженность пациентов к лечению [25].

Употребление антигипертензивных препаратов снижается у пациентов с астмой или хронической обструктивной болезнью легких на 57%, депрессией – на 50%, гастроинтестинальными расстройствами – на 41%, остеоартрозом – на 37% по сравнению с пациентами без сопутствующих болезней [26]

Уменьшение пациентов числа принимаемых препаратов связано с опасениями вреда химических веществ, побочными эффектами препаратов, неблагоприятным взаимодействием лекарств.

**Тезис 10. Необходимо больше научных исследований диагностики и лечения сочетанных болезней.**

Обычно выраженная сопутствующая патология входит в критерии исключения для научных исследований лекарственных препаратов, поэтому надежных данных по особенностям диагностики и лечения сочетанных болезней очень мало. Проведение научных исследований двух и более заболеваний существенно сложнее и методически разработано слабее, по сравнению с изучением одного заболевания.

Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний предложено несколько индексов коморбидности [27]. Самый популярный индекс Чарлсона (Charlson Index) используется для прогноза летальности. Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]) оценивает все системы организма без специфических диагнозов. [28]. Индекс сочетанной болезни (Index of Coexisting Disease [ICED]) учитывает тяжесть заболевания и нетрудоспособность.

**Тезис 11. Важно выработать оптимальную стратегию ведения сочетанных болезней.**

Лечить несколько заболеваний можно последовательно или параллельно. Последовательная стратегия подходит больше для ситуаций, когда одно заболевание вызывает другое. В противном случае часто приходится лечить оба заболевания одновременно. Одновременное лечение заболеваний может осуществляться как одним человеком (участковый врач, врач общей практики), так и группой специалистов, объединенных в команду или нет.

Для часто встречающихся состояний (гипертензия, диабет 2 типа, остеоартроз, ИБС, депрессия) наиболее целесообразным представляется ведение пациента одним врачом, который в случае редкой необходимости привлекает специалиста и координирует работу с ним [29]. Представляется неоправданной тенденция представлять работу участкового терапевта или семейного врача, как координатора, направляющего пациента к соответствующему специалисту.

**Тезис 12. В рекомендации по диагностике и лечению заболеваний целесообразно включать разделы коморбидных заболеваний и состояний.**

Коморбидные болезни и состояния могут существенно повлиять на диагностику и лечение пациентов. Если использовать существующие рекомендации без учета коморбидности, особенно у пожилых, то лечение может быть небезопасным [30]. Поэтому важно включать соответствующие разделы ведения распространенных сочетанных состояний в рекомендации для практикующих врачей.

В отличие от распространенных болезней–ориентированных рекомендаций с разделом коморбидных болезней, предлагается другой подход, основанный на интегральном (холистическом, целостном) подходе к пациенту [31]. Такие пациент–ориентированные рекомендации должны включать обсуждение диагностики и ведения пациентов с учетом основных аспектов жизнедеятельности, душевного состояния, факторов риска и имеющихся заболеваний.

## Литература

1. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008;8:221.
2. Aronow W.S. et al. 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. *Am J Card*. 2000;86:1142-1143.
3. AHA/NKF. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2006;114:1083-7.
4. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(5):367-375.
5. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): Chronic diseases and associated risk factors in Australia, 2006. Canberra, ACT; 2006.
6. Berenguer M., Wright T.L. *Viral Hepatitis In.: Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed. 2002.
7. Gonzalez A., Kremers H.M., Crowson C.S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:64-69.
8. Miguel A., Garcia-Ramon R., Perez-Contreras J. et al. Comorbidity and Mortality in Peritoneal Dialysis: A Comparative Study of Type 1 and 2 Diabetes versus Nondiabetic Patients. *peritoneal dialysis and diabetes*. *Nephron*. 2002;90(3):290-296.
9. Marti S., Munoz X., Rios J., et al. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2006;27(4):689-696.
10. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2 :8-11.
11. Kiss D., Veegh W., Schragel D. et al. Bronchial asthma causing symptoms suggestive of angina pectoris. *Eur Respir J*. 2003;21(3):473-477.
12. Edmondstone W.M. Chest pain and non-respiratory symptoms in acute asthma. *Postgrad Med J*. 2000;76(897):413-414.
13. Braithwaite R.S., Concato J., Chang C.C., et al. A Framework for Tailoring Clinical Guidelines to Comorbidity at the Point of Care. *Arch Intern Med*. 2007;167(21):2361-2365.
14. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. 2003.
15. Cates C.J., Cates M.J., Lasserson T.J. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 4.
16. Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., et al. Meta-Analysis: Effect of Long-Acting {beta}-Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-912.
17. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A., et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007.
18. IDSA/ATS Community Acquired Pneumonia Guidelines. 2007.

19. Bont J., Hak E., Birkhoff C.E., et al. Is co-morbidity taken into account in the antibiotic management of elderly patients with acute bronchitis and COPD exacerbations? *Fam.Pract.* 2007;24(4):317-322.
20. Takeuchi K., Abe K., Yasujima M., et al. No Adverse Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Sulindac and Diclofenac Sodium, on Blood Pressure Control with a Calcium Antagonist, Nifedipine, in Elderly Hypertensive Patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 1991;165:201-208
21. Struijs J.N., Baan C.A., Schellevis F.G., et al. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:84.
22. Zhang M., Holman C.D., Price S.D., et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009;338(jan07\_3):a2752.
23. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-1025.
24. Passarelli M.C., Jacob-Filho W., Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22(9):767-777.
25. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., et al. Descriptions of Barriers to Self-Care by Persons with Comorbid Chronic Diseases. *Ann Fam Med.* 2003;1(1):15-21.
26. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension.* 2005;46(2):273-279.
27. de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G., et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:221-229.
28. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5): 373-383.
29. Starfield B., Lemke K.W., Bernhardt T., et al. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in 'Case' Management. *Ann Fam Med.* 2003;1(1):8-14.
30. Boyd C.M., Darer J., Boulton C., et al. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases: Implications for Pay for Performance. *JAMA.* 2005;294(6):716-724.
31. van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet.* 2006;367:550-551.