

V. Chumburidze, T. Kikalishvili

Emergency Cardiology Center by Acad. G. Chapidze, Tbilisi, Georgia.
E-mail: vchumburidze@geosc.ge, tkikalishvili@yahoo.com

COMORBIDITIES IN HEART FAILURE: HOW TO OPTIMIZE THE TREATMENT?

UDC: 616.12-008.46-002.2

Key words: heart failure, comorbidity, multidrug therapy.

FOR REFERENCES. Chumburidze V., Kikalishvili T. Komorbidnye sostoyaniya pri chronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: kak optimizirovat' lechenie [Comorbidities in Heart Failure: How to Optimize the Treatment?]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2018, vol. 2, no. 1, pp. 280–290.

In most patients, and particularly in elderly patients, heart failure (HF) is accompanied by a range of comorbidities that play an integral role in its progression and response to treatment. Comorbidity is defined as a chronic condition that coexists in an individual with another condition that is being described. A distinction is made between noncardiac comorbidities and cardiac conditions that are directly related to the presence of HF such as arrhythmias as well as conditions that precede and contribute to its aetiology such as hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. In this article, we will initially focus on noncardiac comorbidities and discuss the general problem of comorbidity in HF. Then we will examine specific comorbidities and how to manage patients with HF in the best way. Finally, we will consider the problem of multidrug therapy when managing patients with comorbidities.

Introduction

Heart failure (HF) represents one of the major public health problems faced by healthcare systems worldwide, and continues to grow largely because of the increasing age of the population. HF is the leading diagnosis at hospital discharge for patients 65 years or older, accounting for more than 600,000 Medicare hospital discharges annually. Among more than 1 million patients hospitalized annually for HF in the USA, over 80 % are 65 years or older, and more than 50 % are 75 years or older. The cost of managing HF is increasing mainly as a consequence of frequent and prolonged hospitalization [1].

Comorbidity refers to chronic conditions that coexist alongside the condition that is being described. Comorbidities in heart failure may be divided into noncardiac comorbidities and cardiac conditions that are directly related to the presence of chronic heart failure (CHF) such as arrhythmias, hypertension, and hyperlipidemia. The first part of this article will focus on noncardiac comorbidities in systolic heart failure and their management as they are very common and contribute to complexity of management of CHF. Additionally, new topics such as diabetes mellitus and physical activity are introduced. This article also examines the complex interactions among noncardiac comorbidities in heart

failure (Figure 1) [2] and summarizes the consequences and available interventions for noncardiac comorbidities in heart failure (Table 1). Literature search was conducted on PubMed with search criteria of «systolic heart failure» AND «COPD», «sleep disordered breathing», «renal dysfunction», «anaemia», «diabetes», «cognitive dysfunction/impairment», «depression» or «arthritis», excluding «heart failure with preserved ejection fraction».

Discussion

The top 10 most common noncardiac conditions were COPD/bronchiectasis (26 %), osteoarthritis (16 %), chronic respiratory failure or other lower respiratory disease excluding COPD/bronchiectasis (14 %), thyroid disease (14 %), Alzheimer's disease/dementia (9 %), depression (8 %), chronic renal failure (7 %), asthma (5 %), osteoporosis (5 %) and anxiety (3 %). The risk of hospitalisation and potentially preventable hospitalisations strongly increased with the number of chronic conditions (figure 1) [2]. After controlling for demographic factors and other diagnoses, comorbidities that were associated consistently with higher risks for CHF hospitalisations and mortality included COPD/bronchiectasis, renal failure, diabetes, depression and lower respiratory diseases. Several reasons may explain why older patients with CHF with greater comorbidity may experience

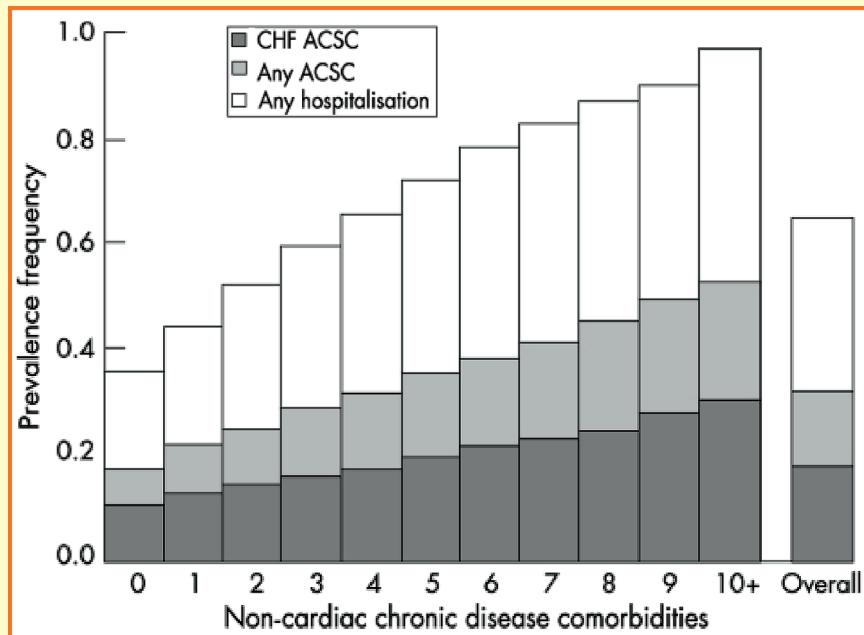


Figure 1. The risk of hospitalisation and potentially preventable hospitalisations strongly increased with the number of chronic conditions (Joel B Braunstein, Gerard F Anderson, Gary Gerstenblith, Wendy Weller, Marlene Niefeld, Robert Herbert and Albert W Wu. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, Vol. 42, Issue 7, pp. 1226-1233 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109703009471>]).

more adverse events that lead to preventable hospitalisations. These include underutilisation of effective CHF treatments in the presence of other conditions because of safety concerns (eg, use of β -blockers in asthma or ACE inhibitors in renal insufficiency), patient nonadherence to or inability to recall complex medication regimens, inadequate postdischarge care, failed social support and failure to promptly seek medical attention during symptom recurrence.

In the patient with CHF with complex comorbidities, physicians typically face the challenge of managing not a single condition but multiple conditions requiring multiple drugs. A recent study of the chronic drugs prescribed at discharge to patients in the US aged ≥ 65 years hospitalised for CHF revealed that the mean number of drugs was 6.8, representing 10.1 daily doses. Unfortunately, little evidence is available to guide this inevitable polypharmacotherapy in patients with CHF and multiple comorbidities. Typically, most CHF trials, either implicitly or explicitly, excluded older patients and patients with multiple comorbidities. In addition, some trials implement run-in periods to assess tolerance to regimens – an approach that may constrain the applicability of the results. Given the lack of data, how should one approach polypharmacy in CHF? Collaborative disease management programmes that include the careful review of drug lists have been shown to reduce hospital admission rates and reduce the costs of care. Whenever possible, patients with CHF with multiple competing comorbidities and polypharmacy, need to be enrolled in such programmes. Regardless of the availability of disease

management programmes, clinicians need to have systems in place to review medication lists carefully at every visit of a patient, with the goal of eliminating drugs that are not known to provide a clear benefit. When initiating new medications, particular attention needs to be paid to the possibility of adverse drug interactions. In treating coexisting conditions, many commonly used drugs need to be avoided whenever possible in patients with HF, based on known pharmacological principles and recommendations from guidelines.

In conclusion of this part, non cardiac comorbidity frequently complicates CHF care particularly in elderly patients with CHF. Indeed, these are the patients most likely encountered in clinical practice. Underrepresentation of patients with comorbidities in large CHF clinical trials makes generalisation of trial findings to these patients somewhat difficult. Clinical research must adapt to ensure its relevance, and trials need to include not just young patients with systolic dysfunction and little comorbidity.

The comorbidities of hypertension, diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome are common in patients with heart failure (HF) and affect clinical outcomes [4]. Interestingly, although these comorbidities are associated with the development of incident HF in the general population, in patients with established HF, their contributory roles to clinical outcomes are not predictable, and their management is quite challenging. Recent American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) guidelines have addressed the role of lifestyle modification, treat-

Table 1. Summary of consequences and interventions for noncardiac comorbidities in CHF

Comorbidity	Consequences	Interventions
COPD	Increased mortality and hospitalization risk in CHF	Management as per COPD guideline Cardio-selective beta-blockers are safe
SDB	Progression of CHF	CPAP Adaptive servo-ventilation Supplemental oxygen controversial Theophylline not recommended Weight loss if obese CRT
Obesity	Risk of HF, diabetes, SDB, cognitive impairment and arthritis	Physical activity Weight loss
Diabetes	Worse cardiovascular outcomes in CHF Cardiovascular disease Diabetic nephropathy	Management as per diabetes guideline Metformin is safe SGLT-2 inhibitors are currently in trial
Renal dysfunction	Cardiorenal syndrome Increased risk of mortality in CHF Renal anemia	Monitoring of renal function and electrolytes for patients on ACE inhibitor/ARB/aldosterone antagonist CRT
Anemia	Increased mortality and hospitalization risk in CHF	EPO not recommended IV iron in iron deficiency
Cognitive dysfunction	Reduced compliance to treatment Increased mortality and hospitalization risk in CHF	Physical activity Weight loss if obese Screening for cognitive impairment CRT
Depression	Reduced compliance to treatment Increased mortality and hospitalization risk in CHF	Screening for depression CBT Physical activity Monitoring of effect of antidepressant
Arthritis	Physical inactivity	COX-2 inhibitors not recommended TNF inhibitor use in rheumatoid arthritis requires close monitoring

Abbreviations: ARB, angiotensin receptor blocker; CBT, cognitive-behavioral therapy; CHF, chronic heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPAP, continuous positive airway pressure; CRT, cardiac resynchronization therapy; SDB, sleep-disordered breathing.

ment of blood cholesterol, and management of overweight and obesity in the general population and in patients with increased cardiovascular risk, and a recent report from the Eighth Joint National Committee addressed the management of hypertension. However, these guidelines did not specifically address the management of such comorbidities in patients with HF. Similarly, the most recent ACCF/AHA HF practice guidelines in 2013 addressed the overall management of comorbidities in patients with HF in broad terms, but again, specific and detailed recommendations on how to manage hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome are lacking. The intent of this AHA scientific statement is to summarize data relevant to contributory risk and to provide guidance on the management

of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in the development and prognosis of HF to provide recommendations (table 2) and to foster communication between physicians and other healthcare professionals and patients on the management of these comorbidities. Recommendations in this document are based on published studies and the multidisciplinary expertise of the writing group and harmonized with published practice guidelines from the ACC/AHA and other organizations. Comorbidities are frequent and may be overlooked during routine CHF management. They have great impact on hospitalisations and mortality. The most important comorbidities in heart failure patients are renal insufficiency, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, sleeping disorders like obstructive and central

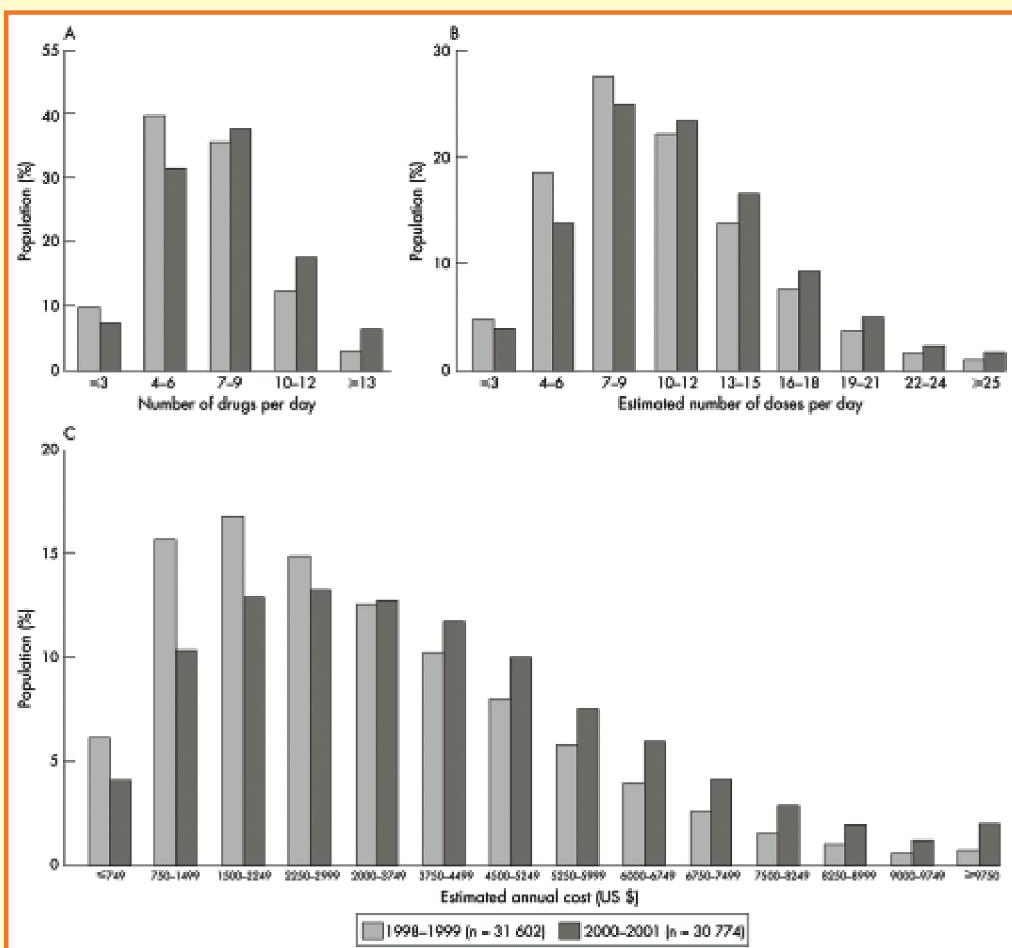


Figure 2. Distribution of the number of longterm prescription medications (A), estimated number of doses per day (B) and estimated annual cost for longterm medications (C) provided at hospital discharge to elderly patients in the US, hospitalised with heart failure [3].

apnea syndrom, and anemia. The most powerful predictor for mortality is renal insufficiency. It's important to recognize the different causes of renal failure. Defining the volume status and the cardiac output is crucial for the guidance of therapy.

The management of diuretic resistance is of special interest and often challenging. Diabetes mellitus is an independent risk factor for heart failure. The benefit of ACE inhibitors and Angiotensin receptor blockers for HF and DM is accepted. The management of Diabetes in HF depends on side-effect profiles of the numerous anti-diabetic drugs. Metformin is safe even in HF patients. Thiazolidinediones should be avoided in NYHA class III/IV because of fluid retention. In COPD patients there is an underuse of betablockers and the prediction of mortality with this comorbidity could be partially caused by that.

The principle goal of treatment of sleeping disorders is to avoid hypoxia during night. CPAP therapy improves live quality and HF symptoms. Anemia is often diagnosed, the best therapy – erythropoietin plus iron or iron alone – remains controversial. Iron supplementation without anemia could be an option for better quality of life [6]. To handle all these comorbidities in heart failure patients becomes more and more complex. Heart failure nurses can help us to manage these growing population.

Summary

As addressed in the earlier sections, lifestyle modification and the management of comorbidities remain challenging in patients with HF. Despite intensive lifestyle and medical interventions, the prevention and optimal treatment of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome have often proved difficult in patients with HF.

- These comorbidities are highly prevalent and are associated with the development of incident HF in the general population.
- However, in patients with established HF, their contributory roles to clinical outcomes are paradoxical; that is, patients with HF with diabetes mellitus, obesity, and hypertension usually are associated with better outcomes than patients without those comorbidities individually, making their management targets and treatment reasons quite challenging.
- Participants in clinical trials receive maximally supportive and evidence-based interventions, yet adherence to standard guideline-directed HF therapy in real-world patients may be limited by the coexistence of chronic HF and comorbid conditions.

Class I Benefit >> Risk No additional studies needed	Class IIa Benefit >> Risk Additional studies with focused objectives needed	Class IIb Benefit ≥ Risk Additional studies with broad objectives needed; Additional registry data would be helpful	Class III Risk ≥ Benefit No additional studies needed
Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	IT IS NOT UNREASONABLE to perform procedure/administer treatment	Procedure/Treatment should NOT be performed/administered SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL
Level A <i>Multiple (3–5) population risk strata evaluated</i> <i>General consistency of direction and magnitude of</i>	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
Level B <i>Limited (2–3) population risk strata evaluated</i>	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Limited evidence from single randomized trial or non-randomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/ effective Some conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful Limited evidence from single randomized trial or non-randomized studies
Level C <i>Very limited (1–2) population risk strata evaluated</i>	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care

Table 2. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence. «SIZE of TREATMENT EFFECT». (Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Blykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey, Mark H. Drazner, Gregg C. Fonarow, Stephen A. Geraci, Tamara Horwitz, James L. Januzzi, Mary R. Johnson, Edward K. Kasper, Wayne C. Levy, Frederick A. Masoudi, Patrick E. McBride, John J.V. McMurray, Judith E. Mitchell, Pamela N. Peterson, Barbara Riegel, Flora Sam, Lynne W. Stevenson, W.H. Wilson Tang, Emily J. Tsai, Bruce L. Wilkoff. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2013, Vol. 128, Issue 16, pp. 1810–1852).

- Self-care strategies are limited by HF itself and these competing comorbidities and usually require coordination and different care models.
- Treatment options of these chronic comorbidities in HF are limited and usually without large-scale or definitive clinical trial evidence of improved outcomes in patients with HF.
- Treatment of these comorbidities may be associated with adverse outcomes resulting from overtreatment or side effects of treatment modalities.
- It should be kept in mind that even modest changes in the prevention of comorbidities and risk factors for HF can greatly affect the development of and outcomes in HF.
- These underline the importance of prevention strategies, which probably are the most effective approaches to reduce the burden of HF.
- Furthermore, in recent years, focus has moved from control of a single risk factor to reducing overall cardiovascular risk. Greater benefit may be realized by combining a healthy lifestyle with BP lowering; prevention of diabetes mellitus, insulin resistance, obesity, and ischemic events; and avoidance of cardiotoxic exposure (alcohol, cardiotoxic drugs, and chemotherapy) rather than any single approach alone. Although this approach is likely to be valid, it requires evaluation in well-designed trials.

Complex associations between co-morbidities themselves as well as between co-morbidities and the cardiovascular system lead to the development of HF, both HFrEF and HFpEF. Conversely, HF may give rise to comorbidities, which, in turn, adversely affect outcomes. Prevention of co-morbidities related to HF in the community is of utmost importance. In this regard, measures to decrease obesity and diabetes should be implemented, as both are becoming increasingly prevalent world-wide and are powerful risk factors for almost all major HF-

related co-morbidities. In addition, large, randomized controlled studies with long durations are needed to investigate whether measures to prevent anaemia, which affects roughly a third of the world's population with half of the cases due to iron deficiency, may contribute to a decrease in incident HF. Regarding treatment of prevalent HF, trials that established morbidity and mortality benefits predominantly included non-elderly patients without significant co-morbidities [7].

Assumption of a similar efficacy in elderly HF patients, who usually suffer from additional concomitant morbidities, is mostly based on extrapolations of these data, and the true benefit may be less. Future trials should include HF patients with comorbidities, despite the increased requirements for intensified monitoring and safety evaluations. Moreover, given the recent disappointing results in the majority of HF clinical trials on HF-specific therapies, the hypothesis that targeting comorbidities may improve patient outcomes should be tested. It is encouraging that some of the novel agents used in the treatment of HF-related co-morbidities (e.g. sitagliptin and empagliflozin in diabetes or indacaterol in COPD) seem to have a favourable cardiovascular risk-benefit profile. Finally, a problem related to the management of HF and the frequently of co-existing multimorbidity is the emergence of polypharmacy, especially in the elderly. As polypharmacy can lead to poor compliance with medical therapy and drug-drug interactions, which either increase adverse effects or decrease efficacy of pharmacotherapy, it should be avoided as much as possible. The impact of multi-morbidity-related polypharmacy on the effectiveness of HF management deserves further investigation.

Future trials must also focus on optimal strategies for the comprehensive management of the patient with CHF with multiple comorbidities rather than the isolated effects of single drugs in younger patients with few or no comorbidities.

References:

- [1] Chong V.H., Singh J., Parry H., Saunders J., Chowdhury F., Mancini D.M., Lang C.C. Management of Noncardiac Comorbidities in Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Ther*, 2015, vol. 33, no. 5, pp. 300–315. doi: 10.1111/1755–5922.12141.
- [2] Lang C.C., Mancini D.M. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*, 2007, vol. 93, no. 6, pp. 665–671.
- [3] Masoudi F.A., Baillie C.A., Wang Y., Bradford W.D., Steiner J.F., Havranek E.P., Foody J.M., Krumholz H.M. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998–2001. *Arch Intern Med*, 2005, vol. 165, no. 18, pp. 2069–2076.
- [4] Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A.A., Wehrens X.H., Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, no. 11, pp. 998–1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
- [5] Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston M.N., Hubbard V.S., Lee I.M., Lichtenstein A.H., Loria C.M., Millen B.E., Nonas C.A., Sacks F.M., Smith S.C.Jr, Svetkey L.P., Wadden T.A., Yanovski S.Z., Kendall K.A., Morgan L.C., Trisolini M.G., Velasco G., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Sellke F.W., Shen W.K., Smith S.C.Jr, Tomaselli G.F. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 25, suppl 2, pp. 76–99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1. Epub 2013 Nov 12.
- [6] Widmer F. Comorbidity in heart failure. *Ther Umsch*. 2011, vol. 68, no. 2, pp. 103–106. doi: 10.1024/0040-5930/a000127.
- [7] Triposkiadis F., Giannouzis G., Parisiss J., Starling R.C., Boudoulas H., Skoularigis J., Butler J., Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J. Heart Failure*, 2016, vol. 18, pp. 744–758. doi: 10.1002/ejhf.600. Epub 2016 Jun 30.

Поступила 03.03.2018

В. Чумбуридзе, Т. Кикалишвили,

Центр неотложной кардиологии им. академика Г. Чапидзе, Тбилиси, Грузия.
E-mail: vchumburidze@geosc.ge, tkikalishvili@yahoo.com

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КАК ОПТИМИЗИРОВАТЬ ЛЕЧЕНИЕ?

(переведено редакцией)

УДК 616.12-008.46-002.2

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сопутствующая патология, комбинированная лекарственная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Чумбуридзе В., Кикалишвили Т. Коморбидные состояния при хронической сердечной недостаточности: как оптимизировать лечение? *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2018, Т. 2, № 1, С. 280–290.

У большинства пациентов, особенно у пожилых, хроническая сердечная недостаточность сопровождается рядом сопутствующих заболеваний, которые играют важную роль в ее развитии и реакции на лечение. Коморбидность определяется как хроническое состояние, которое существует у пациента с другим установленным заболеванием. Различают несердечные патологические состояния и сердечные заболевания, которые непосредственно связаны с наличием хронической сердечной недостаточности, например, аритмии, а также состояния, которые предшествуют и способствуют ее развитию, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперлипидемия. В статье рассмотрены несердечные патологические состояния и проанализированы общие проблемы коморбидности при хронической сердечной недостаточности. Также приводится информация по конкретным сопутствующим заболеваниям и подходам к терапии хронической сердечной недостаточности. Заключительная часть статьи посвящена проблеме комбинированной лекарственной терапии при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из ключевых проблем общественного здравоохранения во всем мире, которая продолжает нарастать преимущественно из-за увеличения среднего возраста населения. ХСН является основным диагнозом при выписке из стационара для пациентов 65 лет и старше, с которым ежегодно выписываются более 600 000 пациентов. Среди более 1 миллиона пациентов, госпитализируемых ежегодно с ХСН в США, более 80 % составляют лица в возрасте 65 лет и старше, а более 50 % – 75 лет или старше. Стоимость лечения ХСН увеличивается в основном вследствие частых и длительных госпитализаций [1].

Коморбидность определяется как хроническое состояние, которое существует у пациента с другим установленным заболеванием. Различают несердечные патологические состояния и сердечные заболевания, которые непосредственно связаны с наличием хронической сердечной недостаточности, например, аритмии, а также состояния, которые

предшествуют и способствуют ее развитию, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперлипидемия. Первая часть статьи посвящена некардиальным сопутствующим заболеваниям при систолической сердечной недостаточности и их лечению, поскольку они очень распространены и вызывают сложности при лечении ХСН. Кроме того, рассмотрены такие проблемы, как сахарный диабет и физическая активность. В статье проанализированы сложные взаимодействия между сопутствующими сердечными заболеваниями при сердечной недостаточности (см. на стр. 275 Рисунок 1. Риск госпитализации и процент потенциально предотвратимых госпитализаций резко возрастает с увеличением количества хронических состояний) [2], а также подытожены имеющиеся методы лечения при сопутствующих сердечной недостаточности некардиальных заболеваниях (таблица 1). Поиск литературы проводился с использованием системы PubMed с критериями поиска «систолическая сердечная недостаточность» и «хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)», «нарушение дыхания во

время сна», «почечная недостаточность», «анемия», «диабет», «когнитивная дисфункция/нарушение», «депрессия», «артрит», исключая «сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса».

Обсуждение

К десяти наиболее распространенным несердечным состояниям были отнесены ХОБЛ/бронхэкстазы (26 %); остеоартрит (16 %); хроническая дыхательная недостаточность или другие заболевания органов дыхания за исключением ХОБЛ/бронхэкстазов (14 %); заболевание щитовидной железы (14 %); болезнь

Альцгеймера/деменция (9 %); депрессия (8 %); хроническая почечная недостаточность (7 %); астма (5 %); остеопороз (5 %) и тревожность (3 %). Риск госпитализации и процент потенциально предотвратимых госпитализаций значительно увеличивался при возрастании количества хронических состояний (рисунок 1). После учета демографических факторов и других диагнозов сопутствующие заболевания, которые были связаны с более высоким риском госпитализации и смертности от ХСН, включали ХОБЛ/бронхэкстазы, почечную недостаточность, диабет, депрессию и заболевания нижних дыхатель-

Таблица 1. Описание последствий и возможные вмешательства при некардиальных сопутствующих заболеваниях и ХСН

Коморбидность	Последствия	Вмешательства
ХОБЛ	Повышенная смертность и риск госпитализации при ХСН	Лечение согласно рекомендациям лечения ХОБЛ Кардиоселективные бета-блокаторы безопасны
НДС	Прогрессирование ХСН	НПДДП Адаптивная сервовентиляция Дополнительный кислород (противоречивые данные) Теофиллин не рекомендуется Снижение веса при ожирении РТС
Ожирение	Риск ХСН, диабет, НДС, когнитивные нарушения и артрит	Физическая активность Снижение веса
Диабет	Ухудшение сердечно-сосудистых исходов при ХСН Сердечно-сосудистые заболевания Диабетическая нефропатия	Лечение в соответствии с рекомендациями по лечению диабета Метформин безопасен Ингибиторы SGLT-2 в настоящее время проходят испытания
Почечная недостаточность	Кардиоренальный синдром Повышенный риск смертности при ХСН Почечная анемия	Мониторинг функции почек и электролитов для пациентов, принимающих ингибиторы АПФ/БРА /антагонисты альдостерона РТС
Анемия	Повышенная смертность и риск госпитализации при ХСН	Эритропоэтин не рекомендуется Железо внутривенно при дефиците железа
Когнитивная дисфункция	Снижение приверженности к лечению Повышенная смертность и риск госпитализации при ХСН	Физическая активность Снижение веса при ожирении Скрининг когнитивных нарушений РТС
Депрессия	Снижение приверженности к лечению Повышенная смертность и риск госпитализации при ХСН	Скрининг депрессии КПТ Физическая активность Мониторинг эффекта антидепрессанта
Артрит	Недостаточная физическая активность	Ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуются Применение ингибитора ФНО при ревматоидном артрите требует тщательного мониторинга

Примечания: БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; КПТ – когнитивно-поведенческая терапия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НПДДП – непрерывное положительное давление в дыхательных путях; РТС – ресинхронизирующая терапия сердца; НДС – нарушение дыхания во сне.

ных путей. Существует несколько причин, с помощью которых можно объяснить, почему у пожилых пациентов с ХСН и сопутствующей патологией могут наблюдаться осложнения, которые приводят к повторным госпитализациям. К ним относятся недостаточное использование эффективных методов лечения ХСН при других состояниях из-за опасений за безопасность (например, использование β-блокаторов при астме или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при почечной недостаточности), несоблюдение пациентом или невозможность запомнить сложные схемы лечения, несоответствующий уход после выписки, недостаточная социальная поддержка и невозможность оперативно обратиться за медицинской помощью при повторении симптомов.

При лечении пациентов с ХСН и комплексом сопутствующих заболеваний, как правило, врачи сталкиваются с проблемой лечения не одного заболевания, а множества патологических состояний, требующих множества лекарств. Недавнее исследование назначений лекарственных препаратов при выписке пациентам в возрасте 65 лет и старше, госпитализированным с ХСН, показало, что среднее количество назначаемых лекарств составило 6,8. К сожалению, для составления руководства по неизбежной полифармакотерапии у пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями имеется недостаточная доказательная база. Как правило, при проведении большинства исследований ХСН, пациенты старческого возраста и пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями исключались. Кроме того, в некоторых исследованиях предусматривался подготовительный период для оценки переносимости лечения, что могло оказаться на полученных результатах. Учитывая отсутствие достаточных данных, как следует подходить к полифармакотерапии при ХСН? Совместные программы лечения болезней с тщательным анализом списка лекарств показывают, что количество госпитализаций и затраты на лечение снижаются. Необходимо включать в такие программы пациентов с ХСН, множественными сопутствующими заболеваниями и полифармакотерапией. Независимо от наличия программ лечения заболеваний клиницисты должны тщательно подходить к анализу списков лекарств при каждом посещении пациента с целью исключения препаратов, польза которых не доказана. При назначении новых лекарств особое внимание должно уделяться неблагоприятному взаимодействию лекарственных средств. При лечении сопутствующих состояний следует избегать применения многих общепринятых препаратов у пациентов с ХСН, исходя из известных фармакологических принципов и рекомендаций.

В заключение этой части необходимо подчеркнуть, что несердечная коморбидность часто усложняет лечение ХСН, особенно у пожилых пациентов, которые чаще всего встречаются в клинической практике. Недостаточная репрезентативность пациентов с сопутствующими заболеваниями в крупных клинических исследованиях ХСН затрудняет обобщение

результатов исследований. Клинические исследования должны быть адаптированы для обеспечения их релевантности, необходимо включать не только молодых пациентов с систолической дисфункцией и незначительной сопутствующей патологией.

Такие сопутствующие заболевания как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия и метаболический синдром распространены у пациентов с ХСН и влияют на клинические исходы [4]. Интересно, что, хотя эти сопутствующие заболевания влияют на вероятность развития ХСН у населения в целом, у пациентов с диагностированной ХСН их влияние на клинические исходы непредсказуемо, а лечение существенным образом усложняется. В рекомендациях Американского колледжа кардиологов (ACCF) / Американской кардиологической ассоциации (ANA) рассматривалась роль модификации образа жизни, лечения гиперхолестеринемии и снижения избыточного веса и ожирения у населения в целом и у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, а в недавнем докладе восьмого Объединенного национального комитета были рассмотрены вопросы лечения артериальной гипертензии [5]. Однако в этих рекомендациях не заострялось внимание на лечении сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН. Аналогичным образом, самые последние практические рекомендации ACCF/ANA по лечению ХСН в 2013 году касались общих принципов лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН в широком смысле, но опять же, конкретные и подробные рекомендации о том, как лечить артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию и метаболический синдром, отсутствуют. Целью этого научного документа являлось обобщение данных, связанных с факторами риска, обеспечение руководства по лечению артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, гиперлипидемии и метаболического синдрома при развитии ХСН и предоставление рекомендаций (см. на 278 стр. таблица 2. Применение классификации рекомендаций и уровень доказательности) для взаимодействия между терапевтами, другими специалистами здравоохранения и пациентами по вопросам лечения сопутствующих заболеваний. Рекомендации в этом документе основаны на опубликованных исследованиях и богатом опыте междисциплинарной рабочей группы и согласуются с опубликованными практическими рекомендациями ACC/ANA и других организаций. Коморбидность встречается часто и может быть недооценена при лечении ХСН, что оказывает большое влияние на госпитализацию и смертность. Наиболее важными сопутствующими заболеваниями пациентов с сердечной недостаточностью являются: почечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, расстройства сна, такие как обструктивный и центральный синдром апноэ, и анемия. Самым надежным предиктором смертности является почечная недостаточность. Важно учитывать различные причины почечной недостаточности. Определение степени почечной недостаточности и сердечного

выброса имеет решающее значение для рекомендаций по лечению.

Резистентность к диуретикам представляет особый интерес и часто вызывает сложности при лечении. Сахарный диабет является независимым фактором риска сердечной недостаточности. Признается эффективное действие ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина при ХСН и сахарном диабете. Лечение диабета при ХСН зависит от возникновения побочных эффектов антидиабетических препаратов. Метформин безопасен даже у пациентов с ХСН. Следует избегать применения тиазолидинидонов при ХСН III-IV класса (по NYHA) из-за задержки жидкости. У пациентов с ХОБЛ недостаточно использование бетаблокаторов, что может объяснять показатели смертности при указанном коморбидном состоянии.

Основная цель лечения расстройств сна заключается в том, чтобы избежать гипоксии в ночное время. НПДДП-терапия улучшает качество жизни и симптомы ХСН.

У пациентов с ХСН часто диагностируется анемия. Стандартная терапия – эритропоэтин и препараты железа или препараты железа отдельно – остается спорным вопросом при терапии пациентов с ХСН. Добавление препаратов железа без анемии может способствовать улучшению качества жизни [6]. Лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН становится все более сложным и комплексным. Привлечение специально обученного младшего медицинского персонала может помочь оптимизировать лечение возрастающего количества пациентов с ХСН.

Заключение

Как описано в предыдущих разделах, изменение образа жизни и лечение сопутствующих заболеваний продолжают оставаться серьезной проблемой у пациентов с ХСН. Несмотря на мероприятия по изменению образа жизни и совершенствование медицинских технологий, профилактика и оптимальное лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома часто оказываются непростой задачей у пациентов с ХСН.

- Сопутствующие заболевания широко распространены и связаны с вероятностью развития ХСН у населения в целом.

- У пациентов с установленной ХСН роль коморбидных состояний в развитии клинических исходов непредсказуема: пациенты с ХСН и сахарным диабетом, ожирением и артериальной гипертензией часто показывают лучшие результаты, чем пациенты без сопутствующих заболеваний.

- Участники клинических испытаний получают весь перечень медицинских препаратов, необходимых и доказавших свою эффективность при ХСН. Применение соответствующей терапии у реальных пациентов ограничено наличием сопутствующих заболеваний.

- Стратегия терапии пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями требует междисциплинарного подхода и координации и различных моделей лечения.

- Варианты лечения сопутствующих заболеваний при ХСН ограничены и, как правило, не имеют убедительных доказательств улучшения прогноза у пациентов с ХСН.

- Лечение сопутствующих заболеваний может быть связано с неблагоприятными исходами, связанными с полифармакотерапией и развитием побочных эффектов.

- Даже незначительное улучшение профилактики сопутствующих заболеваний может существенно повлиять на развитие исходы ХСН.

- Это подчеркивает важность профилактики, которая является наиболее эффективным средством снижения бремени ХСН.

- Кроме того, в последние годы фокус сместился с контроля одного фактора риска к снижению общего риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лучшие результаты могут быть получены путем сочетания здорового образа жизни и снижения артериального давления; профилактики сахарного диабета, инсулинерезистентности, ожирения, ишемических эпизодов; кардиотоксического воздействия (алкоголя, кардиотоксических препаратов и химиотерапии), а не только использования одного подхода. Хотя этот подход, вероятно, будет эффективным, он требует оценки в хорошо спланированных исследованиях.

Сложные взаимодействия между сопутствующими заболеваниями, а также между сопутствующими заболеваниями и сердечно-сосудистой системой приводят к развитию ХСН, как сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, так и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. И наоборот, ХСН может вызывать сопутствующие заболевания, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на результатах лечения. Предотвращение коморбидности, связанной с ХСН в обществе, имеет первостепенное значение. В этой связи должны реализовываться меры по снижению ожирения и диабета, поскольку оба состояния становятся все более распространенными во всем мире и являются серьезными факторами риска почти для всех сопутствующих заболеваний, связанных с ХСН. Кроме того, необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы изучить, могут ли меры по профилактике анемии, которой страдает примерно треть населения мира (в половине случаев из-за дефицита железа), способствовать уменьшению случаев ХСН. Что касается лечения ХСН, необходимо учитывать, что исследования, в которых установлены улучшения показателей заболеваемости и смертности, в основном включали более молодых пациентов без значительных сопутствующих заболеваний [7].

Предположение о сходной эффективности лечения пожилых пациентов с ХСН, которые обычно имеют сопутствующие заболевания, в основном основано на экстраполяции данных, а истинная эффективность может быть меньше. Будущие исследования должны включать пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями, несмотря на повышенные требования к усиленному мониторингу и оценке безопасности.

Более того, учитывая недавние разочаровывающие результаты в большинстве клинических исследований ХСН и специфической терапии, гипотеза о том, что нацеленность на сопутствующие заболевания может улучшить результаты лечения пациентов, должна быть проверена. Некоторые из новых препаратов, используемых для лечения сопутствующих заболеваний, связанных с ХСН (например, сита-глиптин и эмпаглифлозин при диабете или индакатерол при ХОБЛ), имеют благоприятный профиль риска и эффективности в кардиологии. Наконец, проблема, связанная с лечением ХСН и мультиморбидностью, – это полифармакотерапия, особенно у пожилых людей.

Поскольку полифармакотерапия может привести к несоблюдению режима медикаментозной терапии и неблагоприятному взаимодействию лекарств, ее следует избегать. Влияние полифармакотерапии, связанное с коморбидностью, на эффективность лечения ХСН требует дальнейшего изучения.

В последующих исследованиях также следует сосредоточить внимание на оптимальных стратегиях для всестороннего лечения пациентов с ХСН и множественными сопутствующими заболеваниями, а не на изолированных эффектах отдельных лекарств у более молодых пациентов без сопутствующих заболеваний.