



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.16.3.005>



Уринов О.У.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Оценка полифармакотерапии при коморбидных состояниях у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторно-клинической практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.04.2024

Принята: 05.06.2024

Контакты: oybekurinov5555@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить уровень и структуру коморбидности и особенности фармакотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, наблюдающихся в условиях амбулаторно-клинической практики.

Материалы и методы. В исследование было включено 630 пациентов с ССЗ с коморбидной патологией, обратившихся за консультацией в поликлинику. Изучались частота выявления сердечно-сосудистых и других заболеваний, их сочетание друг с другом, количество принимаемых пациентом препаратов, принадлежность их к различным фармакологическим группам и сочетаемость друг с другом. Проводился опрос пациентов с помощью специально разработанного опросника. Для статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты. В исследование включено 630 ($61,91 \pm 9,95$) пациентов с ССЗ и различными коморбидными состояниями. Из них обследованных мужчин было 350 (55,5%) и 280 женщин (44,5%). Средний возраст популяции у мужчин – $60,56 \pm 10,07$ года, у женщин – $63,60 \pm 9,55$ года ($p < 0,001$). Среди комбинаций коморбидной патологии у мужчин чаще встречались ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ, ИБС + ГБ + ХСН + ХПБ, у женщин – ИБС + ГБ + ХСН + COVID-19, ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ + ХПБ, ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + COVID-19. Среди них чаще наблюдается высокая коморбидность, что должно учитываться при назначении терапии. Препараты АСК, БАБ, иАПФ/БРА и статины вместе назначены 85,2% пациентов. Коморбидные пациенты с ХСН вместе с СД 2-го типа только в 19,3% случаев получали ингибиторы НГЛТ-2, а в 8,4% случаев – группу препаратов АРНИ.

Заключение. Основная часть амбулаторных пациентов с коморбидным состоянием, включенных в исследование, представлена лицами мужского пола, данный показатель в 1,25 раза выше, чем у женщин. Препараты АСК, БАБ, иАПФ/БРА и статины вместе назначены 85,2% пациентов. Обоснованная полипрагазмия была обнаружена у 54,0% коморбидных пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коморбидность, полипрагазмия, амбулаторное лечение, фармакотерапия, клиническая практика

Urinov O.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Evaluation of Polypharmacotherapy in Comorbid Conditions in Patients with Ischemic Heart Disease in Outpatient Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Contacts: oybekurinov5555@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the level and structure of comorbidity and features of pharmacotherapy in patients with ischemic heart disease observed in outpatient clinical practice.

Materials and methods. The study included 630 patients with coronary artery disease (CAD) with comorbid pathology seeking consultation at the outpatient clinic. The frequency of detection of cardiovascular and other diseases, their combinations, the number of drugs taken by patients, their belonging to various pharmacological groups, and their compatibility with each other were studied. Patients were surveyed using a specially developed questionnaire. Statistical analysis was performed using the statistical package Statistica 12.0 (Statsoft Inc., USA).

Results. The study included 630 (61.91 ± 9.95) patients with CAD and various comorbid conditions. Of these, 350 (55.5%) were male and 280 (44.5%) were female. The mean age of the population was 60.56 ± 10.07 years for men and 63.60 ± 9.55 years for women ($p < 0.001$). Among the combinations of comorbid pathology, ischemic heart disease (IHD) + hypertension (HT) + chronic heart failure (CHF) + chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was more common in men, while IHD + HT + CHF + chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was more common in women. Among them, high comorbidity is more often observed, which should be taken into account when prescribing therapy. Aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors/ARBs, and statins were prescribed together to 85.2% of patients. Comorbid patients with CHF together with type 2 diabetes mellitus (T2DM) received SGLT-2 inhibitors in only 19.3% of cases and ARNI group drugs in 8.4% of cases.

Conclusion. The majority of outpatient patients with comorbid conditions included in the study are represented among male individuals, this indicator being 1.25 times higher than that in women. Aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors/ARBs, and statins were prescribed together to 85.2% of patients. Justified polypharmacy was found in 54.0% of comorbid patients.

Keywords: ischemic heart disease, comorbidity, polypharmacy, outpatient treatment, pharmacotherapy, clinical practice



■ ВВЕДЕНИЕ

Коморбидные ассоциации при ССЗ являются одной из наиболее актуальных проблем, которые стоят перед современной кардиологией. За последние годы накоплено огромное количество информации о том, что пациенты с несколькими хроническими патологиями имеют сниженные продолжительность и качество жизни, а также повышенные затраты домашних хозяйств на лечение [1].

Коморбидность ишемической болезни сердца (ИБС) с другими формами патологий существенно ухудшает ее клиническое течение, снижает эффективность терапии и прогноз выживаемости после реваскуляризации миокарда. Именно поэтому проблеме коморбидности у данной категории пациентов уделяется особое внимание [2].

Среди наиболее распространенных коморбидных ассоциаций стоит выделить взаимосвязь ССЗ с сахарным диабетом 2-го типа (СД), хронической болезнью почек (ХБП), анемией, заболеваниями легких. По данным исследований, сочетание ССЗ, в частности хронической сердечной недостаточности, с ХБП составляет примерно 30% случаев, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – 12%, с цереброваскулярными заболеваниями – 6%. Известно, что распространенность СД 2-го типа среди лиц с ИБС в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами без ИБС [3].

Распространенность сочетания СД 2-го типа и ХСН, по данным различных исследований, составляет 22% и значительно увеличивает риск смерти пациентов. По оценкам специалистов, риск смертности увеличивается в 3 раза [4, 5].

Коморбидность оказывает негативное влияние на течение заболеваний, существенно увеличивая вероятность летального исхода, и результаты исследований убедительно подтверждают это. Отмечено, что у пациентов с коморбидностью прогрессивно увеличивается 3-летняя смертность: при сочетании 2 и более заболеваний она достигает 82% [6, 7].

Общий уровень коморбидности, по данным различных источников, может достигать 80–95% среди контингента наблюдаемых пациентов [8, 9]. Наличие сопутствующей патологии требует проведения фармакотерапии каждого из заболеваний, что зачастую сопровождается назначением большого количества лекарственных препаратов. В настоящее время полипрагмазия является серьезной проблемой клинической медицины и здравоохранения [12]. Полипрагмазия имеет множество определений, из которых наиболее общепринятым является одновременное назначение пяти и более лекарственных средств [10]. Взаимодействие лекарственных средств является серьезной проблемой, поскольку оно обуславливает возникновение нежелательных реакций и является одной из причин госпитализации пациентов [11]. Назначение большого количества лекарственных средств усложняет обучение пациента их приему и может снизить комплаенс и, как следствие, эффективность терапии.

Проявления нежелательных реакций при проведении фармакотерапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) возрастают с учетом возраста, наличия коморбидности и вынужденной полипрагмазии. Основная роль в ведении таких пациентов отводится терапевту амбулаторного звена. Важна комплексная оценка проводимой в условиях реальной клинической практики фармакотерапии пациентов с очень высоким ССР.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень и структуру коморбидности, а также особенности фармакотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, наблюдающихся в условиях амбулаторно-клинической практики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование было включено 630 пациентов с ССЗ с коморбидной патологией, обратившихся за консультацией в поликлинику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие, у которых наблюдались коморбидные состояния по следующим критериям: риск по шкале SCORE $\geq 5\%$; документированный анамнез сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ)), стабильная стенокардия, гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет 2-го типа (СД-2), хроническая почечная болезнь (ХПБ), хронический обструктивный бронхит легких (ХОБЛ) и COVID-19. Проводился опрос пациентов с помощью специально разработанного опросника. Изучались частота выявления сердечно-сосудистых и других заболеваний, их сочетание друг с другом, количество принимаемых пациентом препаратов, принадлежность их к различным фармакологическим группам и сочетаемость друг с другом.

В исследование не включались пациенты, нуждавшиеся в оказании неотложной медицинской помощи и/или госпитализации. Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование. Результаты лабораторных исследований и фармакотерапии были верифицированы данными амбулаторных карт пациентов.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом. Для статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), сравнивали их с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

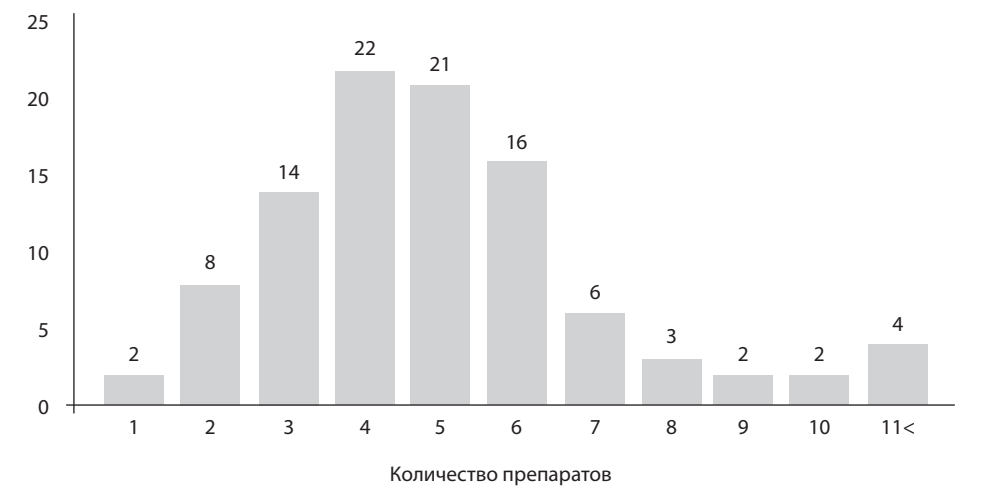
В наше исследование включено 630 ($61,91 \pm 9,95$) пациентов с ССЗ и различными коморбидными состояниями. Из них обследованных мужчин было 350 (55,5%) и 280 женщин (44,5%). Средний возраст популяции у мужчин – $60,56 \pm 10,07$ года, у женщин – $63,60 \pm 9,55$ года ($p < 0,001$).

В нашем исследовании наблюдались различные пациенты с ССЗ и коморбидными состояниями. За период наблюдения выявлено пациентов с ИБС + ГБ + ХСН + СД 2-го типа 88 (13,9%), из них мужчин 49 (14%), женщин – 39 (13,9%) ($p < 0,032$). В подгруппах ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ мужчин в 2,34 раза больше, чем женщин (23,4% и 10,0% соответственно) ($p < 0,026$). В следующей комбинации коморбидной патологии с ИБС + ГБ + ХСН + ХПБ у мужчин частота встречаемости в 1,3 раза больше, чем у женщин (10,9% и 8,2% соответственно) ($p < 0,088$). Среди обследованных пациентов сочетание ИБС + ГБ + ХСН + COVID-19 у женщин встречается чаще, чем у мужчин, в 6,3 раза (3,1% и 19,6% соответственно) ($p < 0,69$) (табл. 1).

Таблица 1
Частота встречаемости ССЗ и их ассоциация с коморбидными патологиями
Table 1
Incidence of CVD and their association with comorbid pathologies

№	Коморбидные патологии	Мужчины		Женщины		Оба пола		P
		n	%	n	%	n	%	
1	ИБС + ГБ + ХСН + СД-2	49	14	39	13,9	88	13,9	0,032
2	ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ	82	23,4	28	10,0	110	17,5	0,026
3	ИБС + ГБ + ХСН + ХПБ	38	10,9	23	8,2	61	9,7	0,088
4	ИБС + ГБ + ХСН + COVID-19	11	3,1	55	19,6	66	10,5	0,69
5	ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ	35	10,0	25	8,2	60	9,5	0,22
6	ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ + ХПБ	17	4,9	18	6,4	35	5,5	0,55
7	ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ + ХПБ	34	9,7	27	9,6	61	9,7	0,034
8	ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ + COVID-19	7	2,0	5,0	1,8	12	1,9	0,56
9	ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХПБ	44	12,5	29	10,3	71	11,3	0,14
10	ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + COVID-19	3	0,85	8	2,9	11	1,7	0,81
11	ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ + ХПБ + COVID-19	30	8,57	25	8,9	55	8,8	0,22
12	Всего	350	100	280	100	630	100	0,0001

В следующей комбинации пациентов с ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ 60 (9,5%), из них мужчин – 35 (10,0%), женщин – 25 (8,2%) ($p<0,22$). По данным исследования, у пациентов с ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ + ХПБ встречаемость у мужчин меньше в 1,3 раза, чем среди женщин (4,9% и 6,4% соответственно) ($p<0,55$). Установлено, что у пациентов с ССЗ с коморбидными состояниями ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ + ХПБ разница в частоте встречаемости была существенно мала: у мужчин 9,7% и женщин 9,6% соответственно ($p<0,034$). У пациентов с коморбидной патологией ИБС + ГБ + ХСН +



Пациенты с коморбидной патологией среди пациентов с ССЗ, регулярно принимавших медикаменты (%)
The percentage of patients with comorbid pathology in individuals with cardiovascular disease (CVD) who consistently adhered to medication regimen

СД-2 + COVID-19 частота встречаемости была выше у женщин, на 3,4% больше, чем у мужчин (2,9% и 0,85% соответственно) ($p<0,81$) (табл. 1).

Оценена структура коморбидности и особенности фармакотерапии у пациентов различных возрастных групп. Пациентов с полипрагмазией, одновременно принимавших 5 и более препаратов, было 340 (54,0%) (см. рисунок).

Оценка соответствия терапии современным стандартам лечения показала, что аспирин (АСК) назначен 83,6% пациентов (мужчин – 83,4%, женщин – 83,9%) ($p<0,02$), 53,8% получали клопидогрель. Двойную антиагрегантную терапию получали 34,0%. Бета-блокаторы (БАБ) назначены 555 (88,1%) пациентам, в том числе мужчин – 90,6%, женщин – 85% ($p<0,01$). Ингибиторы АПФ/БРА назначены на амбулаторном этапе 86,2% пациентов, в том числе 88,0% мужчин и 83,9% женщин ($p<0,0001$). Всего терапия диуретиками проводилась у 51,1%. Одновременный прием тиазидных и петлевых диуретиков у пациентов выборки не был выявлен. Нитраты пролонгированного действия и нитратоподобные средства получали 25,2% пациентов, в том числе 23,4% мужчин и 27,5% женщин ($p<0,032$). Статины назначены 83,2% пациентов, из них 24,2% принимали аторвастатин, 75,8% – розувастатин.

Антагонисты кальция (АК) на амбулаторном этапе назначены только 38,6% пациентов, в том числе 40,0% мужчин и 36,8% женщин ($p<0,029$). Препараты АСК, БАБ, иАПФ/БРА и статины вместе назначены 85,2% пациентов.

Таблица 2
Фармакотерапевтические особенности у пациентов с коморбидными состояниями
Table 2
Pharmacotherapeutic features in patients with comorbid conditions

№	Препараты	Мужчины		Женщины		Оба пола		P
		n	%	n	%	n	%	
1	АСК	292	83,4	235	83,9	527	83,6	0,020
2	Клопидогрель	209	59,7	130	46,4	339	53,8	0,003
3	Бета-адреноблокаторы	317	90,6	238	85,0	555	88,1	0,001
4	Ингибиторы АПФ/БРА	308	88,0	235	83,9	543	86,2	0,0001
5	Диуретики	193	55,1	129	46,1	322	51,1	0,033
6	Нитраты	82	23,4	77	27,5	159	25,2	0,032
7	Статины	293	83,7	231	82,5	524	83,2	0,007
8	Антагонисты кальция	140	40,0	103	36,8	243	38,6	0,029
9	Антагонисты рецепторов ангиотензина II	191	54,6	122	43,6	313	49,7	0,067
10	Антиаритмические препараты	59	16,8	64	22,8	123	19,9	0,28
11	Ингибиторы НГЛТ-2 (SGLT-2)	73	20,8	35	12,5	108	17,7	0,001
12	Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АПНИ)	32	9,1	21	7,5	53	8,4	0,41
13	НПВС	42	12,0	62	22,1	104	15,5	0,01
14	Бронхолитики	48	13,7	28	10,0	76	12,1	0,53
15	Муколитические препараты	47	13,4	42	15,0	89	14,1	0,27
16	Антибиотики	31	8,8	14	5,0	45	7,1	0,46
17	M-холиноблокаторы	42	12,0	32	11,4	74	11,7	0,12
18	Глюкокортикостероиды	15	4,3	14	5,0	29	4,6	0,43
19	Противодиабетические средства	129	36,8	115	41,1	244	38,7	0,01
20	Всего	350	100	280	100	630	100	0,0001



При оценке частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз, установлено, что коморбидные пациенты с ХСН вместе с СД 2-го типа в 122 (19,3%) случаях получали ингибиторы НГЛТ-2 (мужчин – 20,8%, женщин – 12,5% ($p < 0,001$)), а в 53 случаях (8,4%) получали ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АПНИ) (табл. 2).

Противодиабетические средства получали 38,7%, в том числе 36,8% мужчин и 41,1% женщин ($p < 0,01$), и у 4,2% пациентов была инсулинопотребность. Нестероидные противовоспалительные средства требовались 15,5% пациентов из данной выборки. Отмечается более высокая потребность в этих препаратах у женщин (22,1%), чем у мужчин (12,0%) ($p < 0,01$), что можно связать с большей встречаемостью COVID-19 среди женщин. Ингаляционные М-холиноблокаторы назначили 11,7%, ингаляционные глюкокортикостероиды – 4,6%. В коморбидном состоянии антибиотики назначены 7,1% пациентов (мужчин – 8,8%, женщин – 5,0%) ($p < 0,46$). Метаболическую терапию ССЗ получали 44,5% пациентов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая высокую распространенность, отсутствие единого стандарта в оценке коморбидности у пациентов сердечно-сосудистой патологией, изучение клинических проявлений и подходов к ведению данной категории пациентов является необходимым для клинической практики.

В нашем исследовании было выявлено, что для пациентов высокого и очень высокого ССР характерна выраженная коморбидность, уровень которой возрастает с увеличением возраста пациентов. Так, у пациентов отмечалась высокая частота АГ, ишемической болезни сердца, ХСН, СД-2, ХОБЛ, COVID-19, зачастую приводящих к потребности в НПВС, бронхолитиках и противодиабетических средствах.

В результате нашего исследования часто встречаемыми коморбидными состояниями оказались ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 и ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ.

Коморбидность ССР в свою очередь является фактором риска возникновения полипрагмазии, так как с ростом количества сопутствующих заболеваний у данных пациентов появляется необходимость увеличения объема медикаментозной терапии. Согласно данным исследований, в последнее время наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с полипрагмазией. Так, по данным эпидемиологического анализа среди пациентов в Шотландии установлено, что населению в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается от 4 до 9 ЛС в 16,9% случаев, 10 препаратов и более – в 4,6%. Рост полипрагмазии отмечен зарубежными авторами при анализе 311 811 амбулаторных карт в период с 1995 по 2010 г. За анализируемый период увеличилось назначение 5 препаратов и более – с 11,4 в 1995 г. до 20,8% в 2010 г.; частота назначения 10 препаратов и более увеличилась с 1,7 до 5,8%. Причиной одновременного назначения нескольких ЛС может быть наличие сопутствующих заболеваний, доступность ЛС, а также клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 препаратами только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности (IIa и выше) [12].

По нашим данным, полипрагмазия выявлена у 54,0% пациентов и значимо чаще встречалась среди пациентов старческого возраста. Согласно данным исследований, полипрагмазия у лиц 60–69 лет встречается в 7,4–28,6% случаев, в возрасте

≥80 лет – в 18,6–51,8% вне зависимости от пола [13]. Пациентам этих возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний в 20,8% случаев одновременно назначаются от 4 до 9 ЛС и в 1,1% – 10 и более лекарств; у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7% соответственно [14].

В настоящее время единого определения полипрагмазии не существует: в публикациях обнаружено 24 определения данного явления, также нет единого подхода к классификации полипрагмазии. Существует классификация по количеству назначенных ЛС, а также по принципу обоснованности фармакотерапии – обоснованная (полифармакотерапия) и необоснованная полипрагмазия [12].

В нашем исследовании было показано, что значимая часть коморбидных пациентов получают 5 и более ЛС, среди которых достаточно часто встречалось назначение НПВС, зачастую – совместно с антитромботическими ЛС, прием которых сопряжен с ухудшением течения ХСН, с риском ухудшения почечной функции и/или развитием такого осложнения, как кровотечение [15–17]. По данным литературы, при использовании 5 препаратов и менее частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5%, а при применении 6 ЛС и более она резко увеличивается – до 25% [18]. При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что пожилые люди более склонны к возникновению серьезных НЛР и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий из-за полипрагмазии и физиологических изменений организма. По имеющимся данным, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными и в трети случаев приводят к летальным исходам [12]. В то же время в большинстве случаев НЛР являются прогнозируемыми и, соответственно, их развития можно избежать. Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что НЛР при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10%, при приеме более 10 препаратов – практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10% [14].

Таким образом, при коморбидности пациентов обоснованная полипрагмазия (полифармакотерапия) неизбежна, но назначение нескольких ЛС должно быть под постоянным тщательным мониторингом эффективности и безопасности лекарственной терапии. Данные нашего исследования показали, что в ряде случаев лечение пациентов являлось нерациональным.

Полученные нами данные отражают определенные успехи системы здравоохранения, а также указывают на необходимость проведения большего количества образовательных мероприятий для врачей амбулаторного звена, чтобы повысить качество оказания медицинской помощи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная часть амбулаторных пациентов с коморбидным состоянием, включенных в исследование, представлена лицами мужского пола, данный показатель в 1,25 раза выше, чем у женщин. Среди комбинаций коморбидной патологии у мужчин чаще встречались ИБС + ГБ + ХСН + ХОБЛ, ИБС + ГБ + ХСН + ХПБ, у женщин – ИБС + ГБ + ХСН + COVID-19, ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + ХОБЛ + ХПБ, ИБС + ГБ + ХСН + СД-2 + COVID-19. Среди них чаще наблюдается высокая коморбидность, что должно учитываться при назначении терапии. Препараты АСК, БАБ, иАПФ/БРА и статины вместе назначены 85,2% пациентов. Коморбидные пациенты с ХСН вместе с СД 2-го типа



только в 19,3% случаев получали ингибиторы НГЛТ-2, а в 8,4% случаев получали группу препаратов АРНИ. Обоснованная полипрагмазия была обнаружена у 54,0% коморбидных пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dickson V.V., Buck H., Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J Cardiac Fail.* 2011;17(5):413–9. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.11.011).
2. Bokeria L., Aronov D. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016;7(3–4):5–71. (in Russian)
3. Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2013;4(13):192–207. doi: 10.1177/1474651413495703.
4. Serov A., Shutov A., Menzorov M. Epidemiology of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure. *Nephrology.* 2010;14(1):50–5. (in Russian)
5. Strongin L., Pochinka I., Konysheva M. Glycemic control and the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2012;1(2):17–21. (in Russian)
6. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. *J Am Geriatrics Soc.* 2012;60:1–25.
7. Shirinsky S. Comorbid diseases – an urgent problem of clinical medicine. *Siberian Medical Journal.* 2014;1(29):7–12. (in Russian)
8. Boysov S. Outpatient polyclinic register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (REKVAZA): main tasks, experience of creation and first results. *RFK.* 2013;1(1). (in Russian)
9. Vlasova T., Shkarin V., Solovyova E., Romanova S., Makarova T. Cardiovascular and gastrointestinal connections: prognostic significance for a comorbid patient. *Medical Council.* 2017;7:98–101. (in Russian)
10. Gnjdic D., Hilmer S.N., Blyth F.M., Naganathan V., Waite L., Seibel M.J., McLachlan A.J., Cumming R.G., Handelsman D.J., Le Couteur D.G. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *Journal of clinical Epidemiology.* 2012;9(65):989–995.
11. Kazakov A., Lepakhin V., Astakhova A. Complications of pharmacotherapy associated with the interaction of drugs. *Russian Medical and Biological Bulletin named after. Academician I.P. Pavlova.* 2013;21(3):70–76. (in Russian)
12. Sychev D., Otdelenov V., Krasnova N., Ilyina E. Polypragmasia: the view of a clinical pharmacologist. *Therapeutic Archive.* 2016;88(12):94–102. doi: 10.17116/terarkh2016881294-102 (in Russian)
13. Hovstadius B., Hovstadius K., Astrand B., Petersson G. Increasing polypharmacy – an individual based study of the Swedish population 2005–2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:16. doi: 10.1186/1472-6904-10-16.
14. Payne R., Avery A., Duerden M., et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(5):575–581. doi: 10.1007/s00228-013-1639-9.
15. Sychev D., Bordovsky S., Danilina K., Ilyina E. Potentially not recommended medicines for elderly and senile patients: STOPP/START criteria. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2016;25(1):76–81. (in Russian)
16. Curtis E., Fuggle N., Shaw S., et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(suppl 1):25–44. doi: 10.1007/s40266-019-00664-x.
17. Tarlovskaya E., Mikhailova Yu. Chronic heart failure and the frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: possible risks according to the local registry. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):59–64. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677. (in Russian)
18. Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83–94. doi: 10.1517/14740338. 2012.631910.