

Тарловская Е. И.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

## КОМОРБИДНОСТЬ И ПОЛИКОМОРБИДНОСТЬ – СОВРЕМЕННАЯ ТРАКТОВКА И НАСУЩНЫЕ ЗАДАЧИ, СТОЯЩИЕ ПЕРЕД ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СООБЩЕСТВОМ

Ключевые слова: поликоморбидность, коморбидность, полипрагмазия, лекарственное взаимодействие, терапевтическая конкуренция, предписание, принцип Ариадны

Ссылка для цитирования: Тарловская Е. И. Коморбидность и поликоморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9):29–38

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор данных, касающихся поликоморбидности. Показано, что поликоморбидность связана с более высокими показателями смертности, инвалидности, с побочными эффектами лечения, с повышенным использованием ресурсов системы здравоохранения, а также с более низким качеством жизни. Обсуждаются вопросы эффективного лечения людей с множественными хроническими заболеваниями. Обоснованы необходимость клинических исследований, включающих больных с множественными хроническими заболеваниями, и разработка новых клинических рекомендаций, на которые могли бы опираться практические врачи при лечении поликоморбидных пациентов.

Tarlovskaya E.I.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

## COMORBIDITY AND POLYMORBIDITY – A MODERN INTERPRETATION AND URGENT TASKS FACING THE THERAPEUTIC COMMUNITY

Keywords: polymorbidity, comorbidity, polypharmacy, drug interaction, therapeutic competition, prescription, Ariadne principle

For citation: Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(9):29–38

### SUMMARY

The article presents an overview of data on polymorbidity. It is shown that polymorbidity is associated with higher mortality, disability, side effects of treatment, increased use of health system resources, and also with a lower quality of life. The issues of effective treatment of people with multiple chronic diseases are discussed. The necessity of clinical trials, including patients with multiple chronic diseases, and the development of new clinical recommendations, which could be based on practical doctors in the treatment of polymorbid patients, are substantiated.

Современный этап развития медицины знаменует переход от эпохи «одного хронического заболевания» к эпохе «поликоморбидной медицины» [1]. В XX веке доказательная медицина в основном была направлена на диагностику и лечение отдельных заболеваний и очень мало исследований было посвящено поликоморбидным пациентам. Реальная клиническая практика, напротив, в качестве основного объекта имеет пациента, у которого наличествует несколько хронических заболеваний. Это противоречие между доказательной медициной и реальной практикой в настоящее время возросло настолько, что для всех стала очевидной необходимость его разрешения. Действительно, больше половины пациентов с хроническими заболеваниями являются поликоморбидными [2]. В одном из последних систематических

обзоров распространённость поликоморбидности варьировалась от 13 до 95% в зависимости от изученной популяции и способа сбора и регистрации данных о заболеваемости. Так, у пациентов 18 лет и старше распространённость поликоморбидности составила 12,9%, а у пациентов старше 65 лет доходила до 95,1% [3].

Ближе всех к проблеме поликоморбидности и коморбидности подошли специалисты в области геронтологии. Выдвинута теория, что одни и те же механизмы управляют старением и связанными с возрастом хроническими заболеваниями (рис. 1). С этой точки зрения изучение поликоморбидности может помочь лучше понять процесс старения, так как, по мнению экспертов, поликоморбидность можно рассматривать как маркер ускоренного старения [1]. Хотя распространённость поликоморбид-



Fabrizi E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Aug 1;16(8):640-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.013>

**Рис. 1.** Биологические детерминанты процесса старения связаны с повышенной восприимчивостью к хроническим заболеваниям, которая проявляется как полиморбидность, когда определенный порог старения достигнут, адаптировано из [1]

ности значительно возрастает с возрастом, эта проблема не ограничивается только пожилыми людьми. Выделены ФР полиморбидности: женский пол, ожирение, низкий социально-экономический статус, более низкий уровень образования [4–9]. В то время как у пожилых людей полиморбидность в значительной степени обусловлена соматическими заболеваниями, у молодых людей и лиц из менее обеспеченных районов полиморбидность часто обусловлена сочетанием патологических физических и психических состояний (особенно депрессии) [10]. В ряде исследований была проанализирована связь между факторами индивидуального образа жизни и их комбинациями с возникновением мультиморбидности, показано, что накопление ФР при нездоровом образе жизни связано с повышенной вероятностью мультиморбидности [11].

Термины «коморбидность» и «полиморбидность» часто используются как синонимы. Feinstein A. R. первоначально определял коморбидность как «любое дополнительное клиническое состояние, которое существовало или возникло во время течения “основного” заболевания пациента» [12].

Термин «полиморбидность» был предложен, чтобы подчеркнуть ориентацию на пациента с множественными хроническими состояниями. Хотя и не существует общепринятого определения, полиморбидность часто определяется, как наличие по меньшей мере двух хронических заболеваний у одного пациента одновременно, при этом одно заболевание не обязательно более значимое, чем другие [4]. Таким образом, термин коморбидность обычно предполагает взаимодействие нескольких заболеваний, одно из которых является основным.

В то же время полиморбидность предполагает наличие двух или более заболеваний, которые могут и не находиться в причинно-следственной связи. Следовательно, полиморбидность – это более широкое понятие, ориентированное на весь комплекс заболеваний пациента, а не на одно «основное» заболевание.

В последние годы возникло понятие ассоциативная полиморбидность. Речь идет о неслучайном возникновении определенного комплекса заболеваний, которые развиваются вместе значительно чаще, чем можно было бы ожидать от чистой случайности [13]. В 1998 году Van den Akker и Prados-Torres опубликовали основополагающую статью, в которой выдвинули гипотезу о том, что ряд заболеваний имеет тенденцию появляться в кластерах [14]. Авторы обратили внимание на то, что чаще всего люди либо не имеют никаких заболеваний, либо имеют 4 и более заболеваний, и гораздо реже, чем ожидалось, встречаются пациенты с 1 или 2 заболеваниями. Эта закономерность позволила авторам предположить, что некоторые люди имеют тенденцию к высокой восприимчивости сразу к нескольким заболеваниям, в то время как другие кажутся чрезвычайно устойчивыми. Другими словами, объединение некоторых специфических заболеваний происходит вовсе не случайно. Наиболее широко известным примером кластеризации хронических состояний является метаболический синдром, который связан с одновременным риском развития тяжелой артериальной гипертензии (АГ), СД, нарушений липидного обмена и ИБС [14, 15, 16]. Ряд авторов считают, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является частью системного воспалительного синдрома и ассоциируется с прогрессирующим развити-

# ФОРСИГА®

## препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа по мнению эндокринологов России<sup>2</sup>



### ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



Значимое снижение HbA1c<sup>1</sup>



Стабильное снижение массы тела<sup>1\*</sup>



Снижение артериального давления<sup>1\*</sup>



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА®. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Forsiga®). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит: активное вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, пересечёте на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магнии стеарат, оболочка таблеток: Опалдрат® П (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, крахмал оксид железа жёлтый). **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** активное вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, пересечёте на дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магнии стеарат, оболочка таблеток: Опалдрат® П (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, крахмал оксид железа жёлтый). **ОПИСАНИЕ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Код АТХ: А10BX09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (K<sub>i</sub>) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Торсион почечной переносимости глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавления к терапии метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, недостаточность глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «пепсовые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** почечная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденного/младенца. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** **Исследования безопасности:** Общая частота развития нежелательных явлений (кардиососудистой терапии) у пациентов, принимающих дапаглифлозин в дозе 10 мг, была схожей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головокружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5% в группах лечения, включая плацебо). Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неутраченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** **Инфекции и инвазии.** Часты: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. **Нарушения метаболизма и питания.** Очень часто: гипонатриемия. При применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. **Нечасто:** снижение ЦЕ, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** **Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** **Нечасто:** повышенное потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.** **Часты:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.** **Часто:** дисурия, полиурия. **Нечасто:** нектрия. **Лабораторные и инструментальные данные.** **Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг. Глюкоза определяется в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипонатриемии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QT. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозе до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была незначительной, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследований по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистерах из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной пачке с инструкцией по применению. Масса содержания картонной пачки заключены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

\* При недостаточности показаний гликемии (HbA1c > 7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендуется добавление второго сахароснижающего препарата

1. Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменение массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ССЫЛКИ: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-3. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;

2. Номинации и премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] <http://awards.doktormarket.ru/2017/#ec3648213781:doc:10.1093/eurheartj/ehw106>. Euph 2016 May 23.

3. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, Москва, 2017

ем атеросклероза, остеопорозом, хронической болезнью почек (ХБП) и раком легких [17–22]. Возможно, неслучайным является частое сочетание бронхиальной астмы и СД [23]. Треть пациентов с болезнью Альцгеймера имеют клинически значимую ХСН, каждый 4-й – ХОБЛ, каждый 5-й – СД и рак [24]. Пациенты, страдающие эпилепсией, имеют более высокую распространенность заболеваний кишечника, ХОБЛ, болезней сердечно-сосудистой системы по сравнению с населением в целом [14, 25]. Кластерная теория развития хронических заболеваний требует тщательного изучения, необходимо выяснить, имеет ли она значение для реальной клинической практики, алгоритмов диагностики и лечения пациентов. Пока же совершенно очевидно то, что полиморбидность связана с ухудшением прогноза пациентов и высокими показателями инвалидности [26–28]. Так, среди пациентов с декомпенсацией ХСН, включенных в регистр ОРАКУЛ-РФ, наиболее высокая летальность в течение года наблюдалась именно у полиморбидных больных: летальность при пневмонии составила 49,5%, циррозе печени – 45,7%, при ХБП – 47,2% [29].

Еще один вопрос требует ответа: насколько отличается течение заболеваний в кластере от изолированного течения каждого заболевания? В настоящее время все больше накапливается данных об особенностях течения комплексов хронических заболеваний. Показано, что течение заболевания, поражение органов-мишеней у пациентов с полиморбидностью может иметь существенные особенности, что отличает их от больных с одним заболеванием. Чаше наблюдается увеличение тяжести течения заболеваний и резистентности к стандартной терапии. Например, пациенты, имеющие сочетание ИБС и гастродуоденальной патологии, демонстрируют более тяжелое клиническое течение ИБС, часто атипичное, а также более выраженные структурно-функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, что способствует ускоренной декомпенсации состояния по сравнению с больными, страдающими изолированной патологией [30]. Пациенты с сочетанием подагры с АГ, ИБС, ХБП и ХСН имеют более частые подагрические атаки в сравнении с пациентами с изолированным течением подагры [31]. Особенности ремоделирования сердца и функционального состояния миокарда у пациентов с СД 2 типа и АГ зависят от выраженности нарушений углеводного обмена. Распространенность концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ значительно возрастает в группе пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа [32].

На современном этапе развития медицины лечение пациентов с коморбидностью предоставлено исключительно опыту и интуиции практического врача. Значимость коморбидности как таковой для тактики

лечения заболевания изучалась только в одном из больших исследований [33]. В этом исследовании была оценена частота сердечно-сосудистых осложнений, связанных с жестким контролем гликемии при СД, среди лиц с разным уровнем коморбидности. Было показано, что достижение уровня HbA1c  $\leq 6,5\%$  было связано с более низкой 5-летней частотой сердечно-сосудистых событий у пациентов с низким или умеренным уровнем коморбидности (относительный риск (ОР) = 0,60; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,42–0,85;  $p=0,005$ ), но не у пациентов с высокой коморбидностью (ОР=0,92; 95% ДИ: 0,68–1,25;  $p=0,61$ ). На основании этих данных был сделан вывод, что у пациентов с высоким уровнем коморбидности при СД 2 типа имеет место меньшая польза от интенсивного контроля уровня глюкозы в отношении сердечно-сосудистого риска и что при высокой коморбидности следует активнее использовать другие технологии для улучшения прогноза пациентов.

Другая имеющаяся информация показывает противоречивые результаты в лечении полиморбидных пациентов. В ряде ситуаций эффективное лечение одного заболевания может способствовать оптимизации лечения другого заболевания. Например, стандартные алгоритмы лечения ИБС у пациентов с гастродуоденальной патологией, не учитывающие значения эрадикации *Helicobacter pylori*, не позволяют обеспечить достаточную эффективность терапии ИБС. Включение полноценной эрадикационной терапии в комплекс лечения способствует более значимому, чем при «стандартной» терапии, улучшению клинико-функционального состояния пациентов с сочетанием ИБС и гастродуоденальной патологии [33].

С другой стороны, фармакологические и немедикаментозные схемы лечения могут стать обременительными для людей со сложной полиморбидностью [34]. Например, при лечении гипотетической 78-летней женщины с 5 хроническими заболеваниями (остеопороз, остеоартрит, СД 2 типа, АГ и ХОБЛ), с учетом всех клинических рекомендаций, будет назначено до 12 отдельных лекарственных средств, принимаемых 5 раз в течение дня, и пациентка должна будет принимать участие в 14 нелекарственных мероприятиях в месяц [35]. Подобная полипрагмазия влечет за собой серьезную проблему неблагоприятного лекарственного взаимодействия.

С точки зрения экспертов, проблема полипрагмазии должна рассматриваться в клинических рекомендациях гораздо в большем объеме, чем это имеет место сейчас [36]. Иногда добавление лекарственных препаратов в схему лечения может приносить больше вреда, чем пользы [37]. Возникает так называемый «каскад назначений», когда побочные эффекты очередного лекарственного средства принимаются за новое заболевание, что приводит к дополнительным назначениям [38]. Полипрагмазия

влечет за собой также «терапевтическую конкуренцию» препаратов, которая предполагает, что назначение лекарственного средства для одного заболевания может быть несовместимо с терапией коморбидного заболевания и/или ухудшить его течение. В национальной репрезентативной выборке пожилых людей в США более 20% лиц принимают по меньшей мере 1 препарат, который может отрицательно повлиять на их другое хроническое заболевание [39]. Например, широко известны случаи терапевтической конкуренции, когда возникают негативные эффекты ингибиторов циклооксигеназы 2 типа при заболеваниях сердечно-сосудистой системы или росиглитазона по отношению к пациентам с ХСН [40–42]. Степень распространенности терапевтической конкуренции остается неизвестной, но она, скорее всего, широко представлена, учитывая частоту полиморбидности в реальной практике. Вполне вероятно, что многие из пациентов имеют выгоду от лекарств, несмотря на наличие терапевтической конкуренции. Наличие «конкурирующих» заболеваний отнюдь не означает присутствие противопоказаний для назначения лекарств – это скорее необходимость для клиницистов взвешивать влияние лекарственных препаратов на каждое из заболеваний пациента. Причем особенно важно, если одно вмешательство может иметь положительное влияние на несколько заболеваний в пределах общего кластера [43]. К сожалению, такие доказательства отсутствуют в настоящее время для многих лекарственных средств. Несмотря на это, клиницисты должны уметь определять приоритеты и то, какие вмешательства скорее всего принесут пользу и в меньшей степени могут нанести вред конкретному пациенту [44]. Для решения этой проблемы были созданы «отрицательные списки» лекарственных препаратов, применение которых нежелательно у пожилых полиморбидных пациентов. Например,



Muth C, van den Akker M, Blom JW et al. The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations. BMC Med 2014; 12: 223 <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0223-1>

**Рис. 2. Принцип Ариадны в ведении полиморбидных пациентов**

список «potentially inappropriate medication» – PIM (1997 г.), который был поддержан и до сих пор применяется Американским обществом гериатрии [44, 45]. Примерами также являются список PRISCUS (Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list, 2010) и список STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions, 2008), включающий 65 клинически значимых критериев для потенциально неприемлемых назначений пожилым людям [45, 46].

Были предложены также «положительные» списки препаратов для пожилых полиморбидных пациентов, например, список START (screening tool to alert doctors to the right treatment), включающий обязательные назначения при наиболее важных заболеваниях [47].



Адаптировано из Cathleen Muche-Borowski et al. BMJ Open 2017;7:e015478

**Рис. 3. Алгоритм курации пациентов с полиморбидностью в общей практике**

Существуют списки, объединяющие «положительные» и «отрицательные» разделы. Например, список FORTA (Fit fOR The Aged), целью которого является повышение качества лечения при полипрагмазии у пожилых людей. Первая версия была разработана в 2012 г. в соответствии с консенсусной процедурой Delphi. В 2015 и 2017 гг. список был обновлен [48]. Список предполагает наличие классификатора лекарственных препаратов для пожилых пациентов, согласно которому все препараты делятся на 4 группы:

- класс А (A-bsolutely) – обязательный (рекомендуемый) препарат, четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании;
- класс В (B-eneficial) – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности;
- класс С (C-areful) – препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рекомендовано рассмотреть/находить альтернативу;
- класс D (D-on't) – препараты, назначения которых следует избегать у пожилых, в первую очередь исключать из листа назначений, рассмотреть/находить альтернативу.

С учетом сложности курации пациентов с полиморбидностью, существует общий консенсус в отношении того, что концепция «индивидуального подхода к пациенту» всегда должна определять тактику их ведения [49]. Основными принципами этой концепции являются: биопсихосоциальная модель болезни, ключевая роль основных ценностей и приоритетов пациентов, отношения между врачом и пациентом, обеспечивающие совместное принятие решений и скоординированный подход к междисциплинарной помощи [49, 50].



Примером является Британское руководство, опубликованное Национальным институтом здравоохранения и клинического мастерства (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), «Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity» [10], которое имеет своей основной целью информирование пациентов и врачей о моделях организации медицинской помощи пациентам с полиморбидностью. Подход к ведению полиморбидных пациентов, предложенный в этом руководстве, предполагает персонализированную оценку и разработку индивидуального плана курации, цель которого прежде всего состоит в том, чтобы улучшить

качество жизни пациента, уменьшив нагрузку лечением и незапланированную или несогласованную помощь. Этот подход учитывает индивидуальные потребности человека, его предпочтения в отношении лечения, приоритеты для здоровья и образ жизни. Он направлен на улучшение координации работы различных служб. NICE рекомендует на первом этапе обсудить с пациентом цель курации, то есть прежде всего улучшить качество жизни пациента. Кроме того, необходимо сократить бремя лечения и оптимизировать схему ведения путем выявления способов максимизации выгоды от существующих методов лечения, исключения вариантов лечения, которое может быть прекращено из-за ограниченной пользы, лечения, несущего высокую нагрузку для пациента, отмену лекарств с высоким риском побочных эффектов (например падения, желудочно-кишечных кровотечений, острой почечной недостаточности). Рекомендуется рассматривать нефармакологическое лечение как возможную альтернативу некоторым лекарствам.

Кроме рекомендаций NICE, для реализации индивидуального подхода к ведению полиморбидных пациентов экспертами в 2014 г. сформулирован и предложен для практики «принцип Ариадны» (рис. 2) [53, 57], который как нить Ариадны помогает выйти из лабиринта сложной клинической ситуации и представляет основные элементы непрерывного процесса консультирования для пациентов с полиморбидностью на уровне первичной медицинской помощи. Центральное место в процессе занимает совместный выбор реалистичных целей лечения врачом и пациентом на данном этапе заболевания. Для выбора цели лечения врач должен сопоставить приоритеты пациента и его родственников или опекунов (выживание, независимость, обезболивание и облегчение симптомов, потребность в паллиативной помощи) с предпочтениями врача и принять общее решение с пациентом. При выборе метода лечения приходится взвешивать ожидаемые выгоды от лечения и возможные недостатки и вред, учитывая весь спектр заболеваний пациента, его предпочтения и ожидаемую продолжительность жизни. После достижения поставленной цели выдвигаются новые задачи, которые решаются постепенно, шаг за шагом, при тесном сотрудничестве врача и пациента.

Экспертная группа Немецкого колледжа врачей общей практики и семейных врачей (DEGAM) разработала и протестировала процедуру «снизу вверх», чтобы создать всеобъемлющий алгоритм для руководства первичной медико-санитарной помощью пациентам с полиморбидностью [50]. Итогом работы был синтез метаалгоритма на основе 10 базовых алгоритмов (рис. 3). Стартовой позицией для каждого алгоритма была конкретная причина для текущей встречи. Поскольку врачи обычно оказывают долгосрочную помощь своим пациен-

## Высокоселективный $\beta_1$ - адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>

-  **Эффективное снижение АД<sup>2</sup>**
-  **Хорошая переносимость<sup>2</sup>**
-  **Благоприятное воздействие на метаболические показатели<sup>3</sup>**

**Один раз в сутки<sup>1</sup>**  
**Два механизма действия<sup>1</sup>**  
**Три показания: АГ,**  
**ИБС: профилактика приступов**  
**стенокардии напряжения;**  
**ХСН (в составе**  
**комбинированной терапии)<sup>1</sup>.**

АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. Со стороны ЖКТ: тошнота, запор, диарея. Со стороны ССС: частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12  
Одобрено 01.2018 RU\_Neb\_1\_2018

там, а также выполняют координационную роль, причина текущего визита рассматривается на фоне медицинской истории пациента. Общая история болезни состояла из фактической информации об установленных диагнозах и симптомах, а также о психосоциальном и семейном статусе пациента. Кроме того, давние отношения между врачом и пациентом помогали правильно оценить жизненные цели и предпочтения пациента при планировании медицинской помощи. Во всех алгоритмах ключевой вопрос заключался в том, можно ли объяснить причину текущего визита фактами, известными из общей истории болезни. Ответ «да» приводил к анализу лечения известных заболеваний. В случае ответа «нет» необходимо было дополнительное изучение ситуации и возможности избежать опасного состояния. Для дополнительного изучения было идентифицировано 3 основных направления: (1) проблемы, связанные с болезнями; (2) неблагоприятные реакции на лекарственные препараты (или лекарственное взаимодействие); (3) надвигающаяся утрата автономности.

Планируется, что мета-алгоритм будет составлять центральную часть руководства по полиморбидности DEGAM, и с этой целью он был согласован в формальном консенсусном процессе. Авторы считают, что мета-алгоритм сам по себе может быть полезен при структурировании первичной помощи за пределами Германии, поскольку он не относится к конкретному инфраструктурному контексту.

Таким образом, в современном мире происходит формирование новой модели медицинской помощи, которая выходит за рамки традиционных подходов лечения конкретных заболеваний. Ее целью является удовлетворение разносторонних потребностей полиморбидных пациентов. Например, существует высокий уровень доказательств, который демонстрирует, что для госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН пациентов применение многопрофильных программ медицинской помощи значительно снижает общую смертность, повторные госпитализации, способствует улучшению качества жизни пациентов и снижению расходов на здравоохранение [52].

Полиморбидность создает также существенные трудности для политики распределения ресурсов здравоохранения на фоне старения населения [54, 55]. Большое значение возрастного градиента также означает, что если не будет столь же высокого качества медицинской и социальной помощи людям с множественными хроническими заболеваниями, как и пациентам с одним заболеванием, то существует риск того, что люди в конце жизни будут получать медицинскую помощь более низкого качества, чем молодые люди, у которых меньше шансов иметь несколько заболеваний. Различия в качестве медицинской помощи в зависимости от возраста пациента должны быть причиной серьезного беспокойства медицинской общности и государственных структур [56].

В настоящее время объем затрат на полиморбидных пациентов часто выходит за пределы возможностей страховщиков и государственного финансирования систем здравоохранения. Пациенты вынуждены покрывать расходы из своего кармана [51, 54]. Следует также отметить, что собственные расходы на лечение пациентов с полиморбидностью растут быстрее, чем уровень доходов, что оказывает негативное влияние на жизнь наиболее уязвимых в этом плане членов общества [56, 57]. Возможно, одним из лучших решений, как с точки зрения медицины, так и экономики, является курс, направленный на предотвращение развития множественных хронических заболеваний в самом начале [58, 59]. С другой стороны, почти экспоненциальный рост стоимости медицинских услуг, связанных с дополнительными хроническими заболеваниями, может означать, что целевые мероприятия вторичной профилактики следует также считать важной стратегией для снижения бремени полиморбидности экономически эффективным способом [60, 61]. Возможно, что вторичная профилактика может иметь даже несколько большую эффективность (по сравнению с первичной профилактикой), когда она направлена на приоритетные клинические группы очень высокого риска [62].

## **Заключение**

Распространенность полиморбидности значительно растет в современном мире и охватывает почти четверть взрослого населения развитых стран. Полиморбидность связана не только с более высокими показателями смертности, но и с более высокими показателями инвалидности, с побочными эффектами лечения, с повышенным использованием ресурсов системы здравоохранения, а также с более низким качеством жизни. Понимание того, как эффективно лечить людей с множественными хроническими заболеваниями является одной из наиболее сложных проблем, с которыми сталкивается современная система здравоохранения. Для решения этой проблемы необходимы клинические исследования, включающие больных с множественными хроническими заболеваниями, чтобы проверить эффективность и безопасность множественной лекарственной терапии. На основе этой информации должны быть разработаны новые клинические рекомендации, на которые могли бы опираться практические врачи при лечении полиморбидных пациентов. Ключевую роль в лечении таких пациентов играет врач первичного звена, но ему необходима поддержка мультидисциплинарной команды. Организация медицинской помощи населению должна соответствовать проблемам современного мира, одной из которых является быстро растущая когорта пациентов с множественными хроническими заболеваниями.

*Конфликт интересов отсутствует.*



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16 (8):640–7. DOI:10.1016/j.jamda.2015.03.013
2. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016;6 (3):e010119. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010119
3. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M et al. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. Scuteri A, редактор. *PLoS ONE*. 2014;9 (7):e102149. DOI:10.1371/journal.pone.0102149
4. Turner A, Mulla A, Booth A, Aldridge S, Stevens S, Battye F et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Systematic Reviews [Интернет]*. 2016 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.];5 (1). DOI:10.1186/s13643-016-0346-x
5. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity Among the Elderly Population in Sweden. *American Journal of Public Health*. 2008;98 (7):1198–200. DOI:10.2105/AJPH.2007.121137
6. Van Oostrom SH, Picavet HSJ, van Gelder BM, Lemmens LC, Hoeymans N, van Dijk CE et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices. *BMC Public Health [Интернет]*. 2012 [цитируется по 22 май 2018 г.];12 (1). DOI:10.1186/1471-2458-12-715
7. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*. 2011;10 (4):430–9. DOI:10.1016/j.arr.2011.03.003
8. Nagel G, Peter R, Braig S, Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort. *BMC Public Health [Интернет]*. 2008 [цитируется по 22 май 2018 г.];8 (1). DOI:10.1186/1471-2458-8-384
9. Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Family Practice*. 2014;31 (1):38–43. DOI:10.1093/fampra/cmt061
10. National Guideline Centre (UK). Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity [Интернет]. -London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.]. PMID:27683922
11. Fortin M, Haggerty J, Almirall J, Bouhali T, Sasseville M, Lemieux M. Lifestyle factors and multimorbidity: a cross sectional study. *BMC Public Health [Интернет]*. 2014 [цитируется по 22 май 2018 г.];14 (1). DOI:10.1186/1471-2458-14-686
12. Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23 (7):455–68. PMID:26309916
13. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancsco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67 (3):254–66. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.09.021
14. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in General Practice: Prevalence, Incidence, and Determinants of Co-Occurring Chronic and Recurrent Diseases. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998;51 (5):367–75. DOI:10.1016/S0895-4356(97)00306-5
15. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB et al. Multiple Chronic Conditions: Prevalence, Health Consequences, and Implications for Quality, Care Management, and Costs. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22 (S3):391–5. DOI:10.1007/s11606-007-0322-1
16. Guettier J-M, Georgopoulos A, Tsai MY, Radha V, Shanthirani S, Deepa R et al. Polymorphisms in the Fatty Acid-Binding Protein 2 and Apolipoprotein C–III Genes Are Associated with the Metabolic Syndrome and Dyslipidemia in a South Indian Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90 (3):1705–11. DOI:10.1210/jc.2004-1338
17. Barnes PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35 (1):71–86. DOI:10.1016/j.ccm.2013.10.004
18. Comer DM, Kidney JC, Ennis M, Elborn JS. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and non-smokers. *European Respiratory Journal*. 2013;41 (5):1058–67. DOI:10.1183/09031936.00063112
19. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13 (4):233–45. DOI:10.1038/nrc3477
20. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;637. DOI:10.2147/COPD.S79638
21. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A et al. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175 (12):1290–7. DOI:10.1164/rccm.200612-1771OC
22. Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine [Интернет]*. 2016 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.];16 (1). DOI:10.1186/s12890-016-0315-0
23. Niven R. Chapter-08 Comorbidity in Refractory Asthma. *Clinical Focus Series: Difficult Asthma [Интернет]*. 1/e. NULL; 2013 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.]. с. 102–19. ISBN: 978-93-5090-299-8
24. Denham A. Clinical Decision-Making for Older Patients With Multiple Chronic Conditions: A Case-Based Exercise for Medical Students. *MedEdPORTAL Publications [Интернет]*. 2016 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.];12. DOI:10.15766/mep\_2374-8265.10477
25. Tellez-Zenteno JF, Matijevec S, Wiebe S. Somatic Comorbidity of Epilepsy in the General Population in Canada. *Epilepsia*. 2005;46 (12):1955–62. DOI:10.1111/j.1528-1167.2005.00344.x
26. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;67:130–8. DOI:10.1016/j.archger.2016.07.008
27. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):432-40. [Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. *Arterial Hypertension*. 2016;22 (5):432–40.] DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440
28. Boyd CM, Fortin M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Reviews*. 2010;32 (2):451–74. DOI:10.1007/BF03391611
29. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации СН и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55 (5):12–21. [Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55 (5):12–21.] DOI:10.18565/cardio.2015.5.12-21
30. Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Клинико-патогенетические аспекты течения ИБС в сочетании с язвенной болезнью. *Терапевтический Архив*. 2014;86 (1):33–6. [Simonova Zh. G., Martusevich A. K., Tarlovskaya E. I. Kliniko-patogenetichesky aspects of a course of coronary heart disease at patients in combination with stomach ulcer. *Therapeutic archive*. 2014; 1: 33–36.]
31. Saseen JJ, Agashivala N, Allen RR, Ghushchyan V, Yadao AM, Nair KV. Comparison of patient characteristics and gout-related health-care

- resource utilization and costs in patients with frequent versus infrequent gouty arthritis attacks. *Rheumatology*. 2012;51 (11):2004–12. DOI:10.1093/rheumatology/kes183
32. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Варианты ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*. 2013;53 (8):44–8. [Sapozhnikova I.E., Tarlovskaya E.I., Tarlovsky A.K. Variants of Remodeling of Left Ventricular Myocardium in Patients With Arterial Hypertension and Disturbances of Carbohydrate Metabolism. *Kardiologiya*. 2013;53 (8):44–8.]
  33. Greenfield S. Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151 (12):854. DOI:10.7326/0003-4819-151-12-200912150-00005
  34. Balandina Y, Simonova Z, Tarlovskaya Y. Comparison of combined therapy of cad accompanied by gastroduodenal pathology. *Atherosclerosis*. 2016;252: e17. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.286
  35. Clinical Practice Guidelines for Older Patients With Comorbid Diseases. *JAMA*. 2006;295 (1):33. DOI:10.1001/jama.295.1.33-a
  36. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350 (mar112):h949 – h949. DOI:10.1136/bmj.h949
  37. Fitzgerald SP, Bean NG. An Analysis of the Interactions Between Individual Comorbidities and Their Treatments – Implications for Guidelines and Polypharmacy. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2010;11 (7):475–84. DOI:10.1016/j.jamda.2010.05.008
  38. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315 (7115):1096–9. PMID:9366745
  39. Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DSH, McAvay G, Charpentier P, Tinetti ME. Potential Therapeutic Competition in Community-Living Older Adults in the U.S.: Use of Medications That May Adversely Affect a Coexisting Condition. Quinn TJ, редактор. *PLoS ONE*. 2014;9 (2):e89447. DOI:10.1371/journal.pone.0089447
  40. Graham DJ. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk: The Seduction of Common Sense. *JAMA*. 2006;296 (13):1653. DOI:10.1001/jama.296.13.jed60058
  41. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356 (24):2457–71. DOI:10.1056/NEJMoA072761
  42. Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients With Diabetes Who Initiated Rosiglitazone vs Pioglitazone Therapy. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168 (21):2368. DOI:10.1001/archinte.168.21.2368
  43. McPhail S, Schippers M, Marshall A. Age, physical inactivity, obesity, health conditions, and health-related quality of life among patients receiving conservative management for musculoskeletal disorders. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;1069. DOI:10.2147/CLIA.S61732
  44. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157 (14):1531. DOI:10.1001/archinte.1997.00440350031003
  45. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60 (10):1957–68. DOI:10.1111/j.1532-5415.2012.04187.x
  46. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing*. 2007;36 (6):632–8. DOI:10.1093/ageing/afm118
  47. FORTA, Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs & Aging*. 2018;35 (1):61–71. DOI:10.1007/s40266-017-0514-2
  48. Boyd CM, Kent DM. Evidence-Based Medicine and the Hard Problem of Multimorbidity. *Journal of General Internal Medicine*. 2014;29 (4):552–3. DOI:10.1007/s11606-013-2658-z
  49. Muche-Borowski C, Lühmann D, Schäfer I, Mundt R, Wagner H-O, Scherer M. Development of a meta-algorithm for guiding primary care encounters for patients with multimorbidity using evidence-based and case-based guideline development methodology. *BMJ Open*. 2017;7 (6):e015478. DOI:10.1136/bmjopen-2016-015478
  50. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013;66 (7):726–35. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
  51. Schoen C, Osborn R, Squires D, Doty MM, Pierson R, Applebaum S. How Health Insurance Design Affects Access To Care And Costs, By Income, In Eleven Countries. *Health Affairs*. 2010;29 (12):2323–34. DOI:10.1377/hlthaff.2010.0862
  52. Göhler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Scott Gazelle G, Dietz R et al. A Systematic Meta-Analysis of the Efficacy and Heterogeneity of Disease Management Programs in Congestive Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12 (7):554–67. DOI:10.1016/j.cardfail.2006.03.003
  53. Benfante A, Basile M, Battaglia S, Spatafora M, Scichilone N. The use of ICS/LABA (extra-fine and non-extra-fine) in elderly asthmatics. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016; Volume 12:1553–62. DOI:10.2147/TCRM.S103709
  54. Paez KA, Zhao L, Hwang W. Rising Out-Of-Pocket Spending For Chronic Conditions: A Ten-Year Trend. *Health Affairs*. 2009;28 (1):15–25. DOI:10.1377/hlthaff.28.1.15
  55. Wittenberg R. The challenge of measuring multi-morbidity and its costs. *Israel Journal of Health Policy Research* [Интернет]. 2015 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.];4 (1). DOI:10.1186/2045-4015-4-1
  56. O'Toole J, Hambly R, Cox A-M, O'Shea B, Darker C. Methadone-maintained patients in primary care have higher rates of chronic disease and multimorbidity, and use health services more intensively than matched controls. *European Journal of General Practice*. 2014;20 (4):275–80. DOI:10.3109/13814788.2014.905912
  57. Fox MH, Reichard A. Disability, Health, and Multiple Chronic Conditions Among People Eligible for Both Medicare and Medicaid, 2005–2010. *Preventing Chronic Disease* [Интернет]. 2013 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.];10. DOI:10.5888/pcd10.130064
  58. Panagioti M, Richardson G, Murray E, Rogers A, Kennedy A, Newman S et al. Reducing Care Utilisation through Self-management Interventions (RECURSIVE): a systematic review and meta-analysis. *Health Services and Delivery Research*. 2014;2 (54):1–200. DOI:10.3310/hsdr02540
  59. Lehnert T, Heider D, Leicht H, Heinrich S, Corrieri S, Luppa M et al. Review: Health Care Utilization and Costs of Elderly Persons With Multiple Chronic Conditions. *Medical Care Research and Review*. 2011;68 (4):387–420. DOI:10.1177/1077558711399580
  60. Rafferty JP, Yao GL, Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD. Cost effectiveness of nurse led secondary prevention clinics for coronary heart disease in primary care: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;330 (7493):707. DOI:10.1136/bmj.33342.665417.8F
  61. Fagan KJ, Zhao EY, Horsfall LU, Ruffin BJ, Kruger MS, McPhail SM et al. Burden of decompensated cirrhosis and ascites on hospital services in a tertiary care facility: time for change?: Burden of cirrhosis and ascites. *Internal Medicine Journal*. 2014;44 (9):865–72. DOI:10.1111/imj.12491
  62. Price E, Baker R, Krause J, Keen C. Organisation of services for people with cardiovascular disorders in primary care: transfer to primary care or to specialist-generalist multidisciplinary teams? *BMC Family Practice* [Интернет]. 2014 [цитируется по 5 сентябрь 2018 г.];15(1). DOI:10.1186/1471-2296-15-158

Материал поступил в редакцию 29/06/2018