

На правах рукописи

ШАЛЫГИН ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ
ПРОФИЛАКТИКИ ПАДЕНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

3.1.18. Внутренние болезни

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2023г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент,
Синицина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук, доцент,
Савельева Марина Ивановна

Официальные оппоненты:

Дворецкий Леонид Иванович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации.

Кантемирова Бэла Исмаиловна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Астрахань.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита состоится «23» ноября 2023 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, улица Баррикадная, дом 2/1, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125446, г. Москва, улица Беломорская, дом 19/2 и на сайте <http://www.rmaro.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 года

**Ученый секретарь
Диссертационного совета**

Мазанкова Людмила
Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

По данным ВОЗ в мире ежегодно происходит более 37 миллионов падений с серьёзными последствиями, требующих медицинской помощи, из которых около 684 тыс. со смертельным исходом. Наибольшее количество смертельных разрешений приходится на людей старше 65 лет. ВОЗ присваивает падениям второе место в мире, как причинам смерти в результате непреднамеренных травм и несчастных случаев у данной категории пациентов. Отмечается, что прямые медицинские расходы вследствие падений у пожилых пациентов в Финляндии и Австралии составляют, в среднем, 3611 и 1049 долларов США на одного человека [Информационный бюллетень ВОЗ «Падения», 2021 г.]. Это наглядная иллюстрация медицинского и социально-экономического характера данной проблемы.

В научной литературе отражено, что падения имеют многофакторный генез. Факторы, влияющие на вероятность падения принято делить на модифицируемые и немодифицируемые, а также внутренние и внешние (факторы окружающей среды) [Ambrose A., 2013].

Одним из факторов риска падений служат неблагоприятные реакции на лекарственные средства (ЛС) [Информационный бюллетень ВОЗ № 344, 2012; Lee J., 2017]. Также к факторам риска падений у пожилых людей относят возраст старше 65 лет; женский пол; наличие двигательных нарушений; предшествующие падения и переломы; мышечную слабость; нарушения зрения; нарушения равновесия; низкую минеральную плотность костей; полипрагмазию; низкую физическую активность; депрессию; когнитивные нарушения; сахарный диабет; артериальную гипертензию; анемию; ортостатическую гипотензию; недостаток витамина D. В обновленном практическом руководстве по профилактике падений у лиц пожилого возраста, подготовленном экспертами гериатрических обществ США и Великобритании (2010), указывают ещё несколько факторов риска: приём психотропных препаратов, снижение остроты зрения, постуральная гипотензия, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, заболевания стоп.

В руководстве Государственной службы здравоохранения Великобритании (NHS) подчёркивается, что назначение более четырёх лекарственных средств одновременно приводит к повышению риска падения [NHS, Drugs and falls, Guidance Sheet 5, Caring for Care Homes, 2015].

Использование некоторых групп лекарственных препаратов, является одной из причин, предрасполагающих к падениям. К данному моменту пока не существует утверждённого списка лекарственных средств, повышающих риск падений (ЛСПРП) [Zeimer H., 2008]. Но выделены определённые фармакологические группы и сама полипрагмазия, как модификатор падений.

Степень разработанности проблемы

Ряд исследований подтверждают, что ежегодно треть пациентов старшей возрастной категории подвергаются падениям [Lee J., 2017; Klipstein-

Grobusch K., 1998; Skelton D., 2005; World Health Organization. Global report on falls prevention in older age, 2007]. Отмечено нарастание интереса к проблеме не только у травматологов, но и у геронтологов, терапевтов, неврологов, кардиологов и др.

Проводится значительный пул зарубежных исследований в данной области с целью поиска возможностей прогнозирования, предотвращения и уменьшения последствий падений у старшей возрастной группы населения [Watanabe J., 2016].

Выделены группы общих и клинических факторов, повышающих риски развития падений, к ним относятся: пол, плохое зрение, уровень физической и повседневной активности, нарушения сна, депрессия, тревога, страх падений [Lee J., 2017].

Отражены группы препаратов, использование которых связывают с увеличенным риском падений. В частности – психотропные (антипсихотические, снотворные, противосудорожные средства, антидепрессанты, наркотические анальгетики) и препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипотензивные, антиаритмические, препараты, применяемые при ишемической болезни сердца – бета-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты кальция и другие). При этом не существует единого одобренного списка данных препаратов, повышающих риски падений (ЛСПРП).

Анализ результатов 159 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 79 193 человек показал, что постепенная отмена лекарств определённого типа, назначаемых для улучшения сна, снижения тревоги и лечения депрессии (психотропные препараты), снижает вероятность падений [Gillespie L., 2009.].

Согласно результатам систематических обзоров и мета-анализов, продемонстрирована возможность потенциального предотвращения до 10-15% падений у [Oliver D., 2007]. В своей статье, посвященной падениям у пожилых, Лесняк О.М. сообщает, что падения возможно предупредить различными мероприятиями, в том числе путём переоценки медикаментозного лечения [Лесняк О.М., 2008]. Любой единичный случай падения пациента пожилого и старческого возраста, рассматривается как требование для пересмотра назначений применяемых препаратов [Park H., 2015].

В зарубежной литературе, отражен ряд исследований для оценки вероятности развития падений при разных генетических детерминантах и активности изофермента цитохрома P450. К примеру, исследовались полиморфизмы генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*. Определено статистически значимое повышение вероятности развития падений у пожилых пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, при носительстве аллельных вариантов *CYP2C9* *2 и *3 (на 18% и 36% соответственно) в сравнении с пациентами без данных полиморфизмов. При этом была получена обратная зависимость связи с

падениями при назначении бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с «диким» вариантом полиморфизма гена *CYP2C19*. [Nam A., 2017].

Цель исследования

Разработка подходов к оптимизации комплексной фармакотерапии пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с целью профилактики развития падений на основе изучения клинических и фармакогенетических факторов.

Задачи исследования

1. Сопоставить особенности статуса (когнитивного, двигательной активности, рисков развития падений) и коморбидный фон у пожилых пациентов с наличием/отсутствием падений в анамнезе.

2. Сравнить характер фармакотерапии у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с наличием/отсутствием падений в анамнезе.

3. Оценить ассоциацию между носительством полиморфизмов генов, кодирующих систему биотрансформации лекарственных средств, с характером падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимающих кардиотропные препараты (на примере бета-адреноблокаторов).

4. Оценить ассоциацию между носительством полиморфизмов генов, кодирующих систему биотрансформации лекарственных средств, с характером падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимающих психотропные препараты (на примере бензодиазепиновых транквилизаторов) по поводу тревожных расстройств и нарушений сна.

5. Выявить предикторы развития падений путем построения прогностических моделей для разработки мер профилактики падений и оптимизации терапии у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией на основе клинических и фармакогенетических факторов.

Научная новизна результатов исследования

Проведена оценка градации когнитивного статуса у сохраннных пациентов старшего возраста в связи с риском развития падений.

Проведена сравнительная характеристика шкал оценки риска развития падений Falls Risk Status и шкалы развития падений Морзе.

Проведена оценка частоты применения групп лекарственных средств, в том числе – ЛСПРП у пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с падениями в анамнезе и без.

Впервые проведено фармакогенетическое тестирование и сравнительная оценка активности изоферментов цитохрома P450 по генетическим полиморфизмам *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4* в связи с падениями у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Впервые построены прогностические модели факторов риска развития падений у пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены структура и частота назначения групп потенциально опасных лекарственных средств, способных повышать риск развития падения у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, которые (омепразол, гипогликемические препараты) необходимо включить в списки ЛСПРП.

Определён вклад сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией в структуру риска развития падений, в частности - ассоциация сопутствующего сахарного диабета в генезе развития падений.

Проведена сравнительная характеристика опросников для определения когнитивного статуса, рисков развития падений и двигательной активности в ассоциации с падениями, определено преобладание значимости шкалы падений Морзе в диагностическом плане по сравнению со шкалой FLS и изолированными опросниками оценивающими когнитивный статус.

Оценён вклад полиморфизмов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* в развитие падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, выявлено преобладание гетерозиготного генотипа по аллельному варианту *CYP2D6*4* у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимающих бета-адреноблокаторы, и падениями в анамнезе за последние 12 месяцев.

Проведена сравнительная оценка подгрупп пациентов с и без носительства полиморфизмов генов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* в ассоциации с принимаемой терапией как фактора развития падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Результаты исследования используются в клинической практике ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ» и ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в плане оценки риска развития падений и решения вопроса об их профилактике среди пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс в рамках курса подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Клиническая фармакология», «Терапия», «Гериатрия» ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования – комплексное использование опросников для выявления пациентов с риском падений, выявленные группы ЛС, повышающие риск падений, построенные на их основе математические модели риска падений, а также фармакогенетические маркеры станут базой

для совершенствования ведения пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путем повышения безопасности проводимой фармакотерапии. Подобный подход способствует повышению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов за счет снижения частоты нежелательных явлений полифармакотерапии.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Проведённое диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни и областям исследования, утверждённым в паспорте специальности, в частности направлениям 3, 4, 5 и 8, а также формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, согласно областям исследования, в частности – направлениям 10, 16, 18 и 20.

Методология и методы исследования

Теоретической базой исследования представлены ранее проведённые исследования, выявившие связь между клиническими, фармакогенетическими факторами, вероятностью развития и частотой падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и полипрагмазией. К данным материалам относятся отечественные и зарубежные исследования по связи лекарственной терапии, рисков развития падений и «хрупкости» пациентов старшей возрастной группы.

Методологическая база исследования представляет собой комплексное использование апробированных исследовательских и научных методов, использование результатов фармакоэпидемиологического исследования на предмет выявления назначения ЛС (бензодиазепиновых транквилизаторов и бета-адреноблокаторов), индуцирующих падение; полипрагмазии у пациентов старческого возраста в стационаре, с сопоставлением клинических данных (оценка общего состояния и коморбидной патологии у пациента с использованием валидизированных психометрических шкал), а также фармакогенетических особенностей (выявление полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств) для разработки методов прогнозирования развития падений у пожилых пациентов в стационаре.

Предметом исследования являлась проблема оптимизации лечения и профилактики падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и её связь с клиническими и фармакогенетическими факторами. При проведении исследования использовались общеклинические, фармакоэпидемиологический, фармакогенетический и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изолированный фактор полиморбидности, а также наличие у пациента отдельных сопутствующих нозологий, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая ишемия головного мозга и хроническая болезнь почек, не увеличивают риск развития падений за счёт более низкого уровня физической активности пациентов. Однако необходима

комплексная оценка отдельных нозологических форм, их характера и степени контроля заболевания, например, таких как сахарный диабет, статистически значимо повышающий риск падений, в особенности у пациентов, получающих гипогликемические препараты, что требует мер профилактики падений у пожилых больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

2. У пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией назначение бензодиазепиновых транквилизаторов, а также бисопролола, омега-3 жирных кислот и гипогликемических препаратов увеличивает риск развития падений, поэтому при проведении лекарственного аудита требуется обращать на них внимание, последние два из которых необходимо включить в списки лекарственных средств, повышающих риски падения. Для препаратов, являющихся предикторами падений: гипогликемических средств, бисопролола, пирасетама, омега-3 жирных кислот и антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда, помимо общих мер профилактики, существует возможность коррекции дозы и/или депрескрайбинга.

3. У упавших пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией существуют ассоциативные связи между принимаемыми препаратами и носительством генетических полиморфизмов, таких как: гетерозиготный (GA) генотип полиморфизма *CYP2D6*4* у принимающих бета-адреноблокаторы; гомозиготный вариант по полиморфизму *CYP2C19*2* у принимающих ацетилсалициловую кислоту в кардиоформе; гетерозиготный генотип полиморфизма *CYP2C19*17* у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды; а также гетерозиготный генотип полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты, - что позволяет проводить депрескрайбинг у носителей данных полиморфизмов с целью профилактики падений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе научной работы результатов обеспечена использованием в работе рекомендованных методов общеклинической, фармакоэпидемиологической и фармакогенетической оценки, выбором и применением адекватных методов медико-биологической статистики.

Результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: Международный форум терапевтов: Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта, Ташкент, Узбекистан 13-14 ноября 2018 г.; X Конференции молодых учёных с международным участием "Трансляционная медицина: возможное и реальное". Москва 2019; VII Евразийский конгресс кардиологов, Ташкент, Узбекистан 17-18 мая 2019 г.; XXIV Международная научно-практическая конференция «Пожилкой больной. Качество жизни». г. Москва, 30.09.2019 - 01.10.2019 г.; Научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора И.П. Замотаева. «Лечение пожилого пациента. Старые проблемы – новые возможности» 27.11.2019 г.; Научно-практическая

конференция «Лекарственная безопасность и лекарственно-индуцированные болезни» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 10.03.2020 г.; Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения», г. Казань 29.09.2020 - 01.10.2020 г. (постерный доклад); XXV Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». г. Москва, 30.09.2020 - 01.10.2020 г.; XXV Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». г. Москва, 30.09.2020 - 01.10.2020 г.; VII Ежегодный всероссийский конгресс посвященный актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» г. Москва, 20.05.2021 г.

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала совместно с кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (протокол № 13 от «30» ноября 2022 г.).

Личный вклад соискателя

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, в том числе построение прогностических моделей, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах проведения исследования и анализе его результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения (опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы, включающего 129 источников, в том числе 59 отечественных и 70 иностранных авторов. Материалы диссертации изложены на 164 страницах текста, иллюстрированы 39 рисунками и 46 таблицами.

Статистическая обработка данных произведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Д.А. Сычев).

Выражаю глубокую благодарность сотрудникам кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, сотрудникам госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ, сотрудникам городской клинической больницы №7 им. С.С. Юдина ДЗМ и сотрудникам федерального научно-клинического центра ФМБА России за содействие в реализации данной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава представляет с собой литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования, в котором дана оценка медицинской проблемы старений и падений, представлены факторы, способствующие развитию падений, отмечена тема лекарственно-индуцированных падений, отражены тенденции современной медицины, направленные на оптимизацию используемой фармакотерапии, в том числе путём снижения полипрагмазии и депрескрайбинга.

Вторая глава диссертации содержит материалы и методы, используемые для выполнения диссертационной работы.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол 13 от 14.11.2017 г.).

Набор материала для исследования проводился в период 2018 - 2020 гг., поэтому в работе использовалось определение падения, данное ВОЗ. Под падением понимают непреднамеренный переход в положение «лёжа» на землю, пол или другой более низкий уровень, исключая намеренную смену позиции для отдыха на мебели, стене или любом другом объекте [Информационный бюллетень ВОЗ «Падения», 2016, 2021; Sachiyo Y., 2008].

Критериями включения явились: возраст пациентов старше 65 лет; наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии, пациенты без выраженных когнитивных нарушений, в сознании, постоянный или периодический регулярный приём бета-адреноблокаторов, бензодиазепиновых транквилизаторов или Z-препаратов, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения – наличие злокачественного новообразования в стадии активного либо паллиативного лечения, наличие вредных привычек (курение, приём алкоголя, наркомания), выраженные дыхательная недостаточность и недостаточность кровообращения, декомпенсированные соматические заболевания, пациенты с клиническим диагнозом деменции средней либо большей степени тяжести, грубой неврологической патологией, нарушениями статики, выраженной старческой астенией, отказ от участия в исследовании.

Исследование было выполнено в два этапа последовательно. Первый – включал наблюдательное аналитическое сравнительное ретроспективное клиническое (фармакоэпидемиологическое) исследование по типу когортного, второй – наблюдательное описательное проспективное фармакогенетическое исследование по типу одномоментного/поперечного.

В клинической части были опрошены и проанализированы 124 пациента старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре в периоды с декабря 2017 года по февраль 2020 года, удовлетворяющие вышеозначенным критериям включения/невключения. Все пациенты подразделены на 2 группы: группа 1 – упавшие пациенты (n=64) и группа 2 – пациенты без падений в анамнезе (n=60). Случай падения определялся фактом регистрации его медицинским персоналом в истории болезни и путём целенаправленного анкетирования

пациентов, учитывался анамнез за последние 12 месяцев. Общие демографические данные представлены в таблице 1.

Проведена оценка демографических показателей (возраст, пол), также обследование пациентов по уровню когнитивного статуса, физической активности, мобильности и истории падений. В частности, использовались опросник MMSE и тест Ходжкинсона – с целью выявления наличия когнитивных нарушений; международный опросник физической активности IPAQ-SF; для определения степени риска падений, в том числе повторных – шкала падений Морзе, опросник «Falls Risk Status» (FLS). Определялась клиническая картина течения заболеваний – общее состояние, клинический диагноз, наличие сопутствующей патологии, количество принимаемых ЛС, полипрагмазия – одновременный приём большого количества ЛС (пороговым значением считался одновременный приём 5 и более ЛС), анамнез падений. Так же полученные данные оценивались с целью выявления приема ЛС (бензодиазепиновых транквилизаторов, препаратов z-группы и бета-адреноблокаторов), индуцирующих падение.

Таблица 1. Демографические данные участников клинического исследования

	С падениями (1-я группа, n=64)	Без падений (2-я группа, n=60)	Всего (n= 124)
Пол			
Мужчины, абс.ч. (%)	10 (15,6 %)	16 (26,7 %)	26 (21%)
Женщины, абс.ч. (%)	54 (84,4 %)	44 (73,3 %)	98 (79%)
Возраст			
Средний	82,5±7,2	84,2±7,2	83,3±7,2
Минимальный	65	67	65
Максимальный	94	95	95

В фармакогенетической части работы проводили генотипирование по *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4* путём забора крови для генетического анализа, в двух группах: упавших (группа 1) и не упавших (группа 2) пациентов, общие демографические данные представлены в таблице 2. При этом в каждой группе были выделены подгруппы по применяемым лекарственным средствам. Фармакогенетическое исследование также выполнялось последовательно и состояло из трех подэтапов: 1) оценка распространенности изучаемых генетических полиморфизмов внутри основной группы 1; 2) анализ распространенности изучаемых генетических полиморфизмов в подгруппах по применяемым ЛС; 3) сравнение распространенности генетических полиморфизмов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* между группами 1 и 2, а также сравнение распространенности генетического полиморфизма *CYP2D6*4* между группой 1 (упавшие пациенты) и данными, взятыми из литературных источников. Таким образом, контрольная группа (n=225) включала в себя группу 2, где проводили оценку генетических полиморфизмов *CYP2C19*2*, *3, *17 и *CYP3A4*22/5*3* у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией (n=132), а также

данные по распространенности генетических полиморфизмов гена *CYP2D6*, взятые из литературных источников (n=93).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета офисных программ (Microsoft Office 2016) и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0.0.1 версии. Расчёты методами медицинской статистики выполнялись автором после консультации со специалистами по биоинформатике (д.м.н. Иващенко Д.В., Журавлевым А.С.).

Таблица 2. Демографические данные участников фармакогенетического исследования

	С падениями (исследуемая группа, n=40)	Без падений (контрольная группа, n=132)	Всего (n=172)
Пол			
Мужчины, абс.ч. (%)	7 (17,5 %)	32 (24,2 %)	39(22,7%)
Женщины, абс.ч. (%)	33 (82,5 %)	100 (72,8 %)	133 (77,3%)
Возраст			
Средний	81,2±7,3	86,9±4,5	85,6±5,8
Минимальный	65	80	65
Максимальный	94	97	97

Третья глава содержит результаты и обсуждение фармакоэпидемиологического исследования.

1. Сопоставление особенностей клинического статуса и коморбидного фона у упавших и неупавших пожилых пациентов

Отражены данные анализа историй болезни 124 пациентов (26 мужчин и 98 женщин) старше 65 лет (средний возраст 83,3±7,2 года), 64 упавших пациента и 60 пациентов без падений в анамнезе за последние 12 месяцев. Общая характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3. Общая клиническая характеристика исследуемой выборки

Характеристика	Упавшие (n=64)	Без падений (n=60)	Всего (n=124)	P
Пол, м/ж, абс.ч. (%)	10 (15,6%)/ 54 (84,4%)	16 (26,7%)/ 44 (73,3%)	26 (21%)/ 98 (79%)	0,19
Средний возраст, лет	82,5±7,2	84,2±7,2	83,3±7,2	0,14
Принимаемые ЛСПРП	3,17±0,98	3,45±0,68	3,31±0,85	0,07
Принимаемые ЛС	6,02±1,34	5,98±1,08	6,0±1,22	0,599
Количество заболеваний	6,92±2,43	9,82±1,74	8,32±2,57	<0,001
Индекс коморбидности Charlson	7,27±2,06	9,1±0,99	8,15±1,87	<0,001
ГБ, абс.ч. (%)	64 (100%)	60 (100%)	124 (100%)	-
ХСН, абс.ч. (%)	40 (62,5%)	59 (98,3%)	99 (79,8%)	<0,001
ХИГМ, абс.ч. (%)	40 (62,5%)	57 (95%)	97 (78,2%)	<0,001
ХБП, абс.ч. (%)	22 (34,4%)	56 (93,3%)	78 (62,9%)	<0,001
СД, абс.ч. (%)	21 (32,8%)	7 (11,7%)	28 (22,6%)	0,005

Как видно из результатов - группы не различались по полу, возрасту, количеству принимаемых ЛС. При этом общее количество выставленных нозологий превалировало в группе без падений в анамнезе - $9,82 \pm 1,74$ против $6,92 \pm 2,43$ ($p < 0,001$), что коррелирует с расчётами индекса коморбидности Charlson $9,1 \pm 0,99$ против $7,27 \pm 2,06$ соответственно ($p < 0,001$).

Сахарный диабет (у всех пациентов был представлен вторым типом) в качестве сопутствующей патологии статистически значимо чаще наблюдался в группе упавших (ОШ (95% ДИ) = $3,698$ ($1,4-9,5$) $p = 0,005$).

В то же время, диагнозы ХСН, ХИГМ, ХБП чаще встречались у пациентов без падений в анамнезе ($p < 0,001$). Однако, в отношении ХБП нами выявлена тенденция к более низкому уровню физической активности (согласно результатам опросника IPAQ-SF) ($p = 0,06$).

Различия пациентов в группах по когнитивному статусу, физической активности и риску развития падений согласно результатам опросников ранжировались по баллам (чем выше балл, тем больше выражены когнитивные нарушения или риск падений, и тем меньше уровень физической активности), впоследствии рассчитывались как категориальные переменные средние значения которых в группах сравнения представлены в таблице 4.

Опросник	Группы								Достоверность различий между группами (p)
	Упавшие (n=64)				Без падений (n=60)				
	Квартили (Q)			Среднее значение	Квартили (Q)			Среднее значение	
	1Q	2Q	3Q		1Q	2Q	3Q		
FLS	1	2	2	$1,7 \pm 0,6$	1	1	2	$1,5 \pm 0,5$	0,12
Ходжкинсон	1	1	2	$1,5 \pm 0,6$	1	2	2	$1,8 \pm 0,6$	0,083
Morse	2,75	3	3	$2,75 \pm 0,4$	2	2	3	$2,4 \pm 0,5$	<0,001
MMSE	2	2,5	3	$2,5 \pm 0,9$	2	3	3	$2,7 \pm 0,7$	0,06
IPAQ	2	2	3	$2,2 \pm 0,7$	2	2	3	$2,4 \pm 0,6$	0,03

Таблица 4. Средние значения категории по результатам использования опросников и их различия между исследуемыми группами

Таким образом, отмечено статистически значимое преобладание баллов по шкале падений Морзе ($p < 0,001$) у упавших пациентов. В то же время изолированная оценка когнитивного статуса по опроснику Ходжкинсона, результаты которого являются одной из составных частей опросника FLS, как и сама шкала FLS отражают необходимость комплексного подхода к проблеме, что, в свою очередь, подтверждается тенденцией к более сохранному когнитивному статусу согласно результатам по шкале MMSE ($p = 0,06$) и большей активностью согласно опроснику IPAQ-SF ($p = 0,03$) у упавших пациентов.

На основании полученных данных была разработана прогностическая модель одноплановых факторов для определения вероятности падения в зависимости от значения шкал с помощью метода бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель учитывает 34,4% факторов, определяющих падение, и является статистически значимой ($p < 0,001$).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы как получение больших значений шкалы FLS и Morse имеют прямую связь с

вероятностью падений. В свою очередь, такой фактор, как увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно шкалы Ходжкинсона уменьшают риск падений. Чувствительность разработанной модели составила 81,3% (52 верных прогнозов из 64 случаев падения), специфичность - 70 % (42 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений), общая диагностическая эффективность - 75,8%.

2. Сопоставление характера фармакотерапии у упавших и неупавших пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией

Среднее количество постоянно принимаемых препаратов составило $6,0 \pm 1,22$ - $6,02 \pm 1,34$ в группе пациентов с падениями в анамнезе и $5,98 \pm 1,08$ в группе пациентов без падений. Среднее количество получаемых ЛС на амбулаторном этапе составило $6,4 \pm 1,2$, а на госпитальном - $8,1 \pm 2$. Все ЛС из списка назначений были проверены на предмет отношения группе ЛСПРП, согласно светофорной классификации ЛСПРП. Среднее количество принимаемых ЛСПРП в группе в целом составило $3,31 \pm 0,85$, в группе упавших - $3,17 \pm 0,98$ и в группе неупавших - $3,45 \pm 0,68$. Статистически значимых различий между группами по общему количеству принимаемых препаратов нами не получена ($p > 0,05$). Результаты распределения ЛСПРП по группам представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнение частотного распределения назначений лекарственных препаратов из списка ЛСПРП в исследуемой (n=64) и контрольной (n=60) группах

Препарат	Количество назначений в исследуемой группе N(%)	Количество назначений в контрольной группе N(%)	$\chi^2(p)$	Точный критерий Фишера (p)
Бета-адреноблокаторы	62 (96,9%)	59 (98,3%)	0,597	1,0
• Метопролол	33 (51,6%)	48 (80%)	0,001	0,001
• Бисопролол	29 (45,3%)	11 (18,3%)	0,001	0,002
• Офтальмологические БАБ	10 (15,6%)	8 (13,3%)	0,717	0,802
Тиазидные диуретики	30 (46,9%)	38 (63,3%)	0,08	0,103
Зопиклон	8 (12,5%)	22 (48,3%)	<0,001	<0,001
Нитраты	4 (6,6 %)	19 (31,7%)	<0,001	<0,001
Петлевые диуретики	3 (4,7%)	15 (25%)	0,001	0,002
Бензодиазепин	10 (15,6 %)	2 (3,3%)	0,021	0,031

Примечание: в таблице избирательно представлены данные с $p \leq 0,08$. При анализе связи между вышеозначенными группами препаратов с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера достоверная связь с повышением риска падений была выявлена среди группы пациентов, принимавших бензодиазепиновые транквилизаторы (ОШ (95% ДИ) = 5,4 (1,1-25,6), $p=0,03$). В то время как три группы ЛС статистически значимо чаще назначались в группе без падений, а именно: зопиклон (ОШ (95% ДИ) = 0,15 (0,06-0,4), $p < 0,001$), нитраты (ОШ (95% ДИ) = 0,1 (0,05-0,45), $p < 0,001$) и петлевые диуретики (ОШ (95% ДИ) = 0,1 (0,04-0,5), $p=0,002$).

Аналогичным образом отмечена тенденция к статистически значимому преобладанию назначения тиазидных диуретиков в группе без анамнеза падений (ОШ (95% ДИ) = 0,5 (0,26-1,08), $p=0,08$). Низкая вероятность падений в данном случае, вероятно, ассоциирована с общим более сохранным состоянием пациентов. Так при расчётах с использованием U-критерия Манна-Уитни в выборке пациентов, принимающих зопиклон, балл опросника FLS статистически значимо преобладает по риску развития падений в группе упавших пациентов ($2,13 \pm 0,64$), по сравнению с пациентами без падений ($1,59 \pm 0,57$) ($p=0,038$). Аналогичным образом у пациентов, принимающих тиазидные диуретики, балл опросника FLS преобладал у упавших пациентов ($1,87 \pm 0,63$) по сравнению с неупавшими пациентами ($1,53 \pm 0,5$) ($p=0,026$). Схожая картина в данной группе пациентов наблюдалась и с результатами опроса по шкале Морзе ($2,77 \pm 0,43$ и $2,37 \pm 0,49$ баллов соответственно) ($p=0,001$).

Таблица 6. Сравнение частотного распределения назначений лекарственных препаратов не из списка ЛСПРП в группах, упавших (n=64) и неупавших (n=60) пациентов

Препараты	Количество назначений в исследуемой группе N(%)	Количество назначений в контрольной группе N(%)	$\chi^2(p)$	Точный критерий Фишера (p)
Спиронолактон	10 (15,6 %)	18 (30%)	0,056	0,085
Гипогликемические препараты	20 (31,3%)	4 (6,7%)	0,001	0,001
Омепразол	17 (26,6%)	6 (10%)	0,018	0,021
Нитроксилин	1 (1,6%)	7 (11,7%)	0,022	0,029
Настойка Кватера	0 (0%)	4 (6,7%)	0,036	0,052

Примечание: в таблице избирательно представлены данные с $p \leq 0,06$.

Также при отдельном анализе подгрупп назначаемых бета-адреноблокаторов, а именно между назначением бисопролола и метопролола было выявлено статистически значимое увеличение рисков развития падений в случае с бисопрололом (ОШ (95% ДИ) = 3,7 (1,6-8,4), $p=0,002$) и статистически значимое более частое применение в группе без падений в случае с метопрололом (ОШ (95% ДИ) = 0,3 (0,1-0,6), $p=0,001$). Оценка же офтальмологической формы бета-адреноблокаторов статистической значимости различий не показала ($p > 0,05$).

Далее нами также были проанализированы группы ЛС, не входящие в список светофорной шкалы ЛСПРП, результаты представлены в таблице 6.

При анализе с использованием таблиц сопряженности, обнаружено, что опасными в отношении рисков падений выступили гипогликемические средства (ОШ (95% ДИ) = 6,4 (2,0-20,0), $p=0,001$) и омепразол (ОШ (95% ДИ) = 4,0 (1,4-11,6), $p=0,01$). В то время как проведение курса лечения нитроксилином (ОШ (95% ДИ) = 0,1 (0,01-1,0), $p=0,03$) статистически значимо показало более частое применение у пациентов без падений. Аналогичным образом представлено использование настойки Кватера (настойка валерианы

+ перечная мята + натрия бромид + магния сульфат + кофеина бензоат), которое нами отмечено у 4-х пациентов из группы без падений, в то время как, у пациентов из группы с падениями данный препарат в листах назначений отсутствовал ($\chi^2=4,409$, $p=0,036$).

На основании полученных данных была разработана прогностическая модель одноплановых факторов для определения вероятности падения в зависимости от принимаемых препаратов с помощью метода бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель учитывает 40% факторов, определяющих падение, и является статистически значимой ($p<0,001$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\%$$

$$z = -2,2 + 2,14 \times X_{\text{БАБ}} - 1,95 \times X_{\text{а блок}} + 0,24 \times X_{\text{иАПФ}} - 0,84 \times X_{\text{тиазиды}} - 0,06 \times X_{\text{сартаны}} - 3,02 \times X_{\text{петлевые д}} - 1,05 \times X_{\text{нитраты}} + 1,3 \times X_{\text{гипогликемич}} + 0,96 \times X_{\text{пираретам}} - 0,52 \times X_{\text{статины}} + 1,44 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 0,5 \times X_{\text{зопиклон}},$$

где p - вероятность падения (в долях единицы).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы как прием бета-адреноблокаторов, иАПФ, гипогликемических препаратов, пираретама и цефалоспоринов имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием α -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков, сартанов, петлевых диуретиков, нитратов, статинов и зопиклона уменьшают риск падений. Чувствительность данной модели составила 90,5%, специфичность 80%, общая диагностическая эффективность 85,4%.

Аналогичным образом нами была разработана прогностическая модель многоплановых факторов для определения вероятности падения в зависимости от наличия заболеваний, принимаемых препаратов и значения шкал с помощью метода бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель учитывает 75,3% факторов, определяющих падение, и является статистически значимой ($p<0,001$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\%$$

$$z = 2,82 - 4,67 \times X_{\text{БАБ}} + 1,74 \times X_{\text{гипогликемич}} + 2,53 \times X_{\text{пираретам}} + 1,6 X_{\text{цефалоспорины}} - 1,78 \times X_{\text{зопиклон}} - 2,48 \times X_{\text{ХБП}} - 2,44 \times X_{\text{ХИГМ}} + 3,1 \times X_{\text{Morse}} - 1,55 \times X_{\text{Ходжкинсон}},$$

где p - вероятность падения (в долях единицы).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пираретама, цефалоспоринов и увеличение количества полученных баллов по шкале Morse имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием бета-адреноблокаторов, зопиклона, наличие ХБП, ХИГМ, увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно опроснику Ходжкинсона уменьшают риск падений. Чувствительность данной модели составила 85,9%, специфичность 88,3%, общая диагностическая эффективность 87,1%.

Однако дополнительные расчёты подгрупп пациентов, принимающих бисопролол или метопролол, в 4-х независимых моделях (2 с оценкой одноплановых и 2 с оценкой многоплановых факторов) отразили интересную зависимость, схожую с данными полученных с помощью методов описательной статистики. Так, использование бисопролола показало себя прямым предиктором развития падений, а использование метопролола, наоборот, ассоциировалось со снижением риска падений.

Четвёртая глава содержит результаты и обсуждение фармакогенетического исследования.

1. Оценка ассоциации между носительством полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств с риском падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией

Для фармакогенетического исследования было отобрано всего 172 пожилых пациента с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, из которых основную группу составили 40 пациентов с падениями, а группу сравнения – 132 пациента без падений. Проведённый анализ в двух группах на предмет носительства полиморфизмов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* представлен в таблице 7.

Таблица 7. Результаты распределения носительства полиморфных вариантов исследуемых генов в группах пациентов с падениями и без

Генетические полиморфизмы	Распределение генотипов (абс. ч. /%)						p
	Упавшие			Без падений			
<i>CYP3A4*22</i>	CC (38/95%)	CT (2/5%)	-	CC (127/96%)	CT (5/3,8%)	-	0,67
<i>CYP3A5*3</i>	GG (30/75%)	GA (10/25%)	-	GG (109/83%)	GA (21/16%)	AA (2/1,5%)	0,33
<i>CYP2D6*4</i>	GG (28/70%)	GA (12/30%)	-	GG (94/71%)	GA (38/29%)	-	0,88
<i>CYP2C19*2</i>	GG (31/78%)	GA (8/20%)	AA (1/2,5%)	GG (100/76%)	GA (31/24%)	AA (1/0,8%)	0,61
<i>CYP2C19*3</i>	GG (40/100%)	-	-	GG (132/100%)	-	-	-
<i>CYP2C19*17</i>	CC (21/53%)	CT (17/43%)	TT (2/5%)	CC (67/51%)	CT (50/38%)	TT (15/11%)	0,49

В основной группе 7 чел. (17,5%) представляли мужчины и 33 чел. (82,5%) – женщины, средний возраст составил 81,2±7,3 лет. В группе сравнения (без падений в анамнезе) 32 (24,2%) пациента представляли мужчины и 100 (75,8%) – женщины, средний возраст составил 86,9±4,5 лет. В обеих группах соблюдалось равновесие Харди-Вайнберга в распределении аллелей и генотипов в популяции ($p \geq 0,05$), что свидетельствует о соответствии частотного распределения аллелей и генотипов в исследуемых группах в общей популяции и в нашей выборке данных.

Таким образом, получены варианты генотипов у упавших пациентов и пациентов без падений, но в нашей выборке они не показали различий между группами ($p > 0,05$).

В то же время, нами были взяты литературные популяционные данные по генотипу *CYP2D6*, так Д.С. Федоринов с соавторами в своём исследовании 2018 г. оценили генетические полиморфизмы у 93 русских пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, в результате чего генотип GG был выявлен у 73 человек (78,5 %), генотип GA наблюдался у 3 пациентов (3,2%), и ещё 17 человек (18,3%) оказались носителями генотипа СТ. Что при анализе с использованием метода χ^2 Пирсона в сравнении с выборкой пациентов с падениями показало преобладание гетерозиготного (GA) варианта полиморфизма *CYP2D6**4 у упавших.

2. Оценка ассоциации между носительством полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств с риском падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией в подгруппах

Проведена оценка результатов генотипирования по подгруппам, согласно принимаемой лекарственной терапии и сопутствующей патологии.

При сравнении групп между собой с использованием критерия χ^2 Пирсона достоверных различий аллельных вариантов генотипов в подгруппах пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, корреляции с падениями не получено ($p > 0,05$). Провести подобный анализ для пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, либо Z-препараты (на примере зопиклона) не представляется возможным, так как эти препараты были отмечены только в основной группе (бензодиазепины $n=10$; 25% группы; зопиклон $n=3$; 7,5% группы), и отсутствовали в назначениях пациентов из группы сравнения.

В то же время при изолированной оценке подгруппы пациентов, использующих бета-адреноблокаторы в форме офтальмологических капель, нами были выявлены различия с использованием метода χ^2 Пирсона ($p=0,05$) по полиморфизмам *CYP2C19**17, так в контрольной группе полиморфизмы были представлены «диким» генотипом CC в 100% случаев ($n=2$). В основной же группе полиморфизмы были представлены более разнородно, полиморфные генотипы СТ и ТТ - у 6 пациентов (75%), из них у 1 пациента (12,5%) был выявлен гомозиготный полиморфный генотип ТТ, а 5 пациентов (62,5%) являлись носителями гетерозиготного генотипа СТ, у 2 пациентов (25,0%) отмечен «дикий» генотип CC.

Анализ в группе с падениями в анамнезе у пациентов, принимающих спиронолактон ($n=5$), по полиморфизму *CYP2C19**2 выявил, что носителями «дикого» гомозиготного генотипа (GG) являются 4 человека (80%), в то время, как у 1 пациента (20%) отмечался полиморфный гомозиготный генотип AA. В группе без падений у пациентов с назначенным спиронолактоном ($n=77$) минорная гомозигота AA не была выявлена вовсе, гетерозиготный генотип GA наблюдался у 17 человек (22,1%), а «дикая» гомозигота GG была представлена в 60 случаях (77,9%).

В то же время выявлена обратная зависимость в виде тенденции к преобладанию «дикого» генотипа GG по генотипу *CYP2D6**4 у упавших

пациентов с глюкокортикоидами в листах назначений, по сравнению с пациентами без падений (100% против 33,3%) ($p=0,058$).

В остальных случаях, где достоверность различий подтвердилась статистически, преобладал именно гетерозиготный генотип по аллельному варианту *CYP2C19*2* (который фенотипически является промежуточным метаболитом) у упавших, а именно у пациентов с кардиологической формой ацетилсалициловой кислоты (26,1% против 0% у пациентов без падений) ($p=0,04$) в листах назначений; по полиморфизму *CYP2C19*17* (100% против 12,5%) ($p=0,047$) и фенотипическим вариантам гена *CYP2C19* ($p=0,029$) у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды; по аллельному варианту *CYP3A5*3* среди пациентов с назначенными альфа-адреноблокаторами (100% против 12,5%) ($p=0,026$) или гипогликемическими препаратами (30,8% против 0%) ($p=0,01$).

Обратило внимание аналогичное преобладание гетерозиготного (GA) генотипа *CYP3A5*3* соответствующего фенотипу промежуточного метаболитора у пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного диабета (33,3% против 0%) ($p=0,006$), что согласуется с результатами по гипогликемическим препаратам ($p=0,01$).

Отмечено преобладание «промежуточного» гетерозиготного (CT) генотипа *CYP3A4*22* среди упавших мужчин (14,3% против 0%) ($p=0,03$).

При апробировании модели бинарной логистической регрессии среди всех генотипов (только 5 генов в анализе, так как *CYP2C19*3* - представлен одним генотипом: «GG») построение эффективной математической модели оказалось невозможным, так как при статистически значимой модели и высокой специфичности, чувствительность анализа оказалась на низком уровне в 12%. Тем не менее, в небольшой группе из 4 человек с гетерозиготным генотипом («AG») гена *CYP2C19* все пациенты имели падения (10% от всех падений), $p=0,003$ (согласно расчётам по Фишеру), поэтому данный фактор можно считать возможным предиктором падения, что, однако, требует подтверждения исследованием на большей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование состояло из 2-х частей – клинической (в т.ч. фармакоэпидемиологической) и фармакогенетической.

В ходе клинической части полиморбидность не показала увеличение рисков развития падений, что согласуется с данными одних авторов [Ховасова Н., 2021; Miertova M., 2021] и противоречит результатам других [Ambrose A., 2013; Nugraha S., 2019], поэтому, на наш взгляд, необходим акцент на оценку самих нозологий, их характера и степени контроля заболевания.

Так, отмечено увеличение рисков развития падений в группе пациентов с сопутствующим сахарным диабетом ($p=0,005$). Наличие сопутствующих ХСН, ХИГМ и ХБП в нашем исследовании чаще отмечались в группе без падений за счёт тенденции к более низкому уровню физической активности пациентов (согласно данным опросника IPAQ), что не отменяет

необходимости проведения оценки рисков развития падений у данной категории больных.

При оценке фармакотерапии назначение бензодиазепиновых транквилизаторов ожидаемо показало увеличение риска развития падений ($p=0,03$). Обращает внимание статистически значимо более частое наличие в листах назначений упавших пациентов бисопролола ($p=0,002$), с более частым назначением метопролола в группе без падений ($p=0,001$). Полученный результат подтверждается построением прогностических моделей с помощью метода бинарной логистической регрессии на основе одноплановых факторов, где большую безопасность в плане риска падений демонстрирует объединенная группа селективных БАБ, а также метопролол по сравнению с бисопрололом. Предположение о превалирующем вкладе сахарного диабета в генез падений среди пациентов, принимающих бисопролол, не подтвердилось, так как в данной подгруппе статистически значимой разницы по частоте встречаемости сопутствующего сахарного диабета не выявлено ($p>0,05$). Наши данные согласуются с результатами проведенных мета-анализов, отмечающих вклад бензодиазепиновых транквилизаторов в увеличение рисков развития падений [Díaz-Gutiérrez M, 2017; Seppala L., 2018]. В отношении бета-адреноблокаторов в научной литературе также нет единой точки зрения и, несмотря на то, что они представлены как вероятные ЛСПРП, некоторые исследователи заявляют о снижении рисков развития падений [deVries M., 2018; Leipzig R., 1999], таким образом представляется целесообразным проведение исследований, направленных на оценку ассоциации отдельных бета-адреноблокаторов с риском развития падений.

Опасным в отношении падений показали себя омепразол ($p=0,01$) и гипогликемические средства ($p=0,001$), последние из которых играют роль предикторов падений, что, учитывая отсутствие их в списках ЛСПРП ставит вопрос о необходимости изменения данного статуса. Полученные данные согласуются с результатами мета-анализа 2019 г., в котором поднимался вопрос о целесообразности включения ингибиторов протонной помпы в список ЛСПРП [Larimpuaurol K., 2019], а также других исследований, где заявляется о необходимости более тщательного контроля гипогликемической терапии и уровня гликемии в целом, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, с целью профилактики падений [Ткачева О.Н. 2019; Cheng L., 2022].

В то же время, более частое использование в группе пациентов без падения нитратов ($p<0,001$), зопиклона ($p<0,001$) и петлевых диуретиков ($p=0,002$) в совокупности с одновременным преобладанием баллов опросника FLS в группе упавших пациентов подводит нас к мысли о недопустимости изолированной оценки факторов риска развития падений и необходимости комплексного подхода к их профилактике. К выводу о неоднородности влияния препаратов Z-группы (зопиклон, золпидем) на риск развития падений по результатам исследований приходит и Treves N в своём мета-анализе 2018

г., при этом отмечая необходимость более аккуратного их назначения [Treves N., 2018].

Среди диагностических инструментов благоприятно показала себя шкала падений Морзе ($p < 0,001$) - подтвердившая свою прогностическую роль в риске падений. В то же время, изолированное использование шкал оценки умственной активности не показывает статистически значимой связи с риском развития падений (шкала MMSE и опросник Ходжкинсона) ($p > 0,05$), что характеризует ментальный статус составным, но не основным параметром в генезе развития падений. Аналогичным образом Ховасова Н. с соавторами в своей работе не выявила статистически значимой разницы по баллам шкалы MMSE между группами пациентов с падениями в анамнезе и без ($p = 0,76$). В то же время, количество баллов по шкале Морзе статистически значимо преобладало в группе упавших ($p < 0,001$) [Ховасова Н., 2022].

Полученные нами данные не противоречат клиническим рекомендациям «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», утверждённым МЗ РФ в 2020 году [https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend], однако вносят существенный вклад в виде возможных дополнений, направленных на прогнозирование и предупреждение падений.

По результатам фармакогенетического исследования полиморфизмы *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* и фенотипы гена *CYP2C19* не показали статистически значимой разницы в наших выборках между упавшими пациентами и пациентами без падений в анамнезе. Однако сравнение с литературными популяционными данными полиморфизмов гена *CYP2D6* обнаружено статистически значимое более частое носительство гетерозиготного генотипа (GA) в подгруппе пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы ($p < 0,001$).

Большее разнообразие результатов выявлено при оценке генотипов в подгруппе упавших пациентов согласно принимаемой терапии и наличию сопутствующей патологии: преобладание гетерозиготного и минорного генотипов (СТ/ТТ) по *CYP2C19*17* у принимающих бета-адреноблокаторы в офтальмологической и пероральной формах одновременно ($p = 0,05$); гетерозиготного аллельного варианта *CYP2C19*2* (который фенотипически является промежуточным метаболитом) у принимающих кардиологическую форму ацетилсалициловой кислоты ($p = 0,044$), у принимающих альфа-адреноблокаторы по полиморфизму *CYP3A5*3* ($p = 0,026$), у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды по гетерозиготному генотипу (СТ) по *CYP2C19*17* ($p = 0,047$) и фенотипическим вариантам *CYP2C19* ($p = 0,029$). Что, учитывая отсутствие специфичности ферментов, кодируемых данными генами к вышеозначенным группам препаратов наталкивает на суждение о опосредованном влиянии «менее эффективного метаболизма» на развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе и падений.

Похожим образом, гетерозиготный генотип (GA) по *CYP3A5*3* преобладает у упавших пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного

диабета ($p=0,006$), что согласуется с результатами среди подгруппы принимающих гипогликемическую терапию ($p=0,01$).

В исследовании 2017 года отмечено увеличение риска развития падений при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с гетерозиготным или минорными полиморфизмами гена *CYP2C19* ($p<0,001$), что подтверждает оптимальность наличия «дикого» генотипа [Nam A., 2017].

Данные нашего исследования косвенным образом пересекаются с результатами работы, Эрдмана В.В. с соавторами, которые предположили о необходимости наличия аллелей, обеспечивающих эффективный метаболизм ксенобиотиков, как фактора выживаемости пожилых пациентов с целью достижения ими долголетия [Эрдман В., 2020]. Таким образом, целесообразно обеспечивать более пристальное внимание к пациентам с гетерозиготным и минорным вариантами генотипов с целью профилактики падений. В частности, необходимо проведение мероприятий по оценке риска развития падений, назначение препаратов в меньших дозах по возможности и более тщательный контроль за течением заболевания.

Из-за большого количества оцениваемых параметров наше исследование имеет ряд ограничений в виде разнородности общей выборки и малочисленности некоторых из анализируемых подгрупп.

ВЫВОДЫ

1. Доказано увеличение вероятности развития падений у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и сопутствующим диагнозом сахарного диабета более чем в 3 раза - ОШ (95% ДИ) = 3,698 (1,4-9,5) - частота нозологии 32,8% пациентов из группы упавших против 11,7% пациентов без падений в анамнезе ($p=0,005$), особенно при использовании гипогликемических препаратов - (ОШ (95% ДИ) = 6,4 (2,0-20,0) ($p=0,001$).

2. Подтверждена прогностическая ценность использования шкал развития падений Морзе и FLS ($p<0,001$) для выявления пациентов с высокой вероятностью падений. Однако увеличение тяжести когнитивных нарушений по опроснику Ходжкинсона статистически значимо снижает риск падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией ($p<0,001$).

3. Выявлено более частое использование у упавших пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией бисопролола (45,3%) ($p=0,002$), бензодиазепиновых транквилизаторов (15,6%) ($p=0,031$) омепразола (26,6%) ($p=0,021$), гипогликемических средств (31,3%) ($p=0,001$). Получена статистически значимая повышения риска падений у пациентов, принимавших бензодиазепиновые транквилизаторы (ОШ (95% ДИ) = 5,4 (1,1-25,6), $p=0,03$), а при математическом моделировании одноплановых факторов доказана прогностическая роль гипогликемических средств, бисопролола, пирацетама и цефалоспоринов в повышении риска падений.

4. Выявлено преобладание гетерозиготного генотипа по аллельному варианту *CYP2D6*4* (который фенотипически является медленным метаболизатором) у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой

патологией, принимающих бета-адреноблокаторы, и падениями в анамнезе за последние 12 месяцев (генотип GA в 30% случаев) ($p < 0,001$).

5. Обнаружено преобладание гетерозиготного и минорного гомозиготного генотипов по *CYP2C19*2* в группе упавших пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке (генотипы GA/AA в 26,1% случаев) ($p = 0,044$); полиморфизма *CYP2C19*17* у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды (гетерозиготный вариант генотипа – CT, фенотипический вариант *1/*17, во всех 100% случаев) ($p = 0,029$); полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (гетерозиготный генотип - GA в 33,3% случаев) ($p = 0,006$); полиморфизм *CYP3A4*22* у пациентов мужского пола (гетерозиготный генотип - CT в 14,3% случаев) ($p = 0,03$).

6. Установлено, что носительство гетерозиготного генотипа («AG») полиморфизма *CYP2C19*2* может играть роль предиктора падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

7. В соответствии с полученными эффективными (>85%) прогностическими моделями многоплановых факторов, доказано ($p < 0,001$), что такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пирасетама, цефалоспоринов и количества полученных баллов по шкале Морзе ассоциированы с развитием падений, а такие факторы, как прием бета-адреноблокаторов (причем как объединенной группы, так и группы селективных β_1 -адреноблокаторов), зопиклона, наличие хронической болезни почек, хронической ишемии головного мозга, увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно шкалы Ходжкинсона ассоциированы с уменьшением вероятности развития падений. Однако среди селективных β_1 -адреноблокаторов метопролол более безопасен, чем бисопролол, для которого подтверждена ассоциация с развитием падений ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и особенно с сопутствующим диагнозом сахарного диабета целесообразен комплексный подход к диагностике риска развития падений для проведения общих и специфических мер их профилактики.

2. Для уменьшения рисков развития падений пациентам старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией необходимо более тщательное проведение лекарственного аудита с целью оптимизации фармакотерапии - выявления лекарственных средств, ассоциированных с повышенным риском развития падений, и их последующая отмена или назначение минимально эффективной дозы. В частности, настороженности назначения требуют такие препараты, как бисопролол, бензодиазепиновые транквилизаторы, гипогликемические препараты, омепразол, цефалоспорины, пирасетам.

3. У пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с низким риском развития падений и особенно с сопутствующим

диагнозом хронической болезни почек и/или хронической ишемии головного мозга безопасно применять бета-адреноблокаторы (неселективные или селективные), при высоком риске падений - среди селективных β_1 -адреноблокаторов метопролол безопаснее, чем бисопролол.

4. Построение математических моделей для поиска предикторов развития падений на основе, как одноплановых (по отдельным факторам: фармакотерапия, нозологические формы сопутствующих заболеваний, диагностические шкалы и опросники), так и многоплановых (по комплексу факторов: фармакотерапия + нозологические формы сопутствующих заболеваний + диагностические шкалы и опросники) факторов, может служить основой для создания системы поддержки принятия решений врача для осуществления рационального выбора лекарственной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шалыгин В.А. Полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия как фактор риска падений у пациентов старческого возраста / Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Богова О.Т., Потапов В.Н., Болотокова А.В., Савельева М.И., Синицина И.И., Доскина Е.В., Сычев Д.А. // **Успехи геронтологии**. 2022. Т. 35, № 4. С. 552-558. ИФ – 0,628. [**Перечень ВАК**] [**Scopus**]

2. Шалыгин В.А. Оценка рисков развития падений у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Синицина И.И., Савельева М.И., Сычев Д.А. // **сборник тезисов 16-го национального конгресса терапевтов с международным участием 17-19 ноября 2021 г «терапевтический экспресс»**. С. 86. [**РИНЦ**]

3. Shalygin V.A. Initiation of Pharmacotherapy as a Risk Factor of Falling in Older Patients / E.S. Ilina, O.T. Bogova, S.V. Gorbatenko, O.V. Golovina, V.A. Shalygin, D.V. Ivashchenko, I.I. Sinitsina, M.I. Savelieva, V.N. Potapov, O.V. Goncharova, S.N. Puzin & D.A. Sychev // **Advances in Gerontology**. 2020. Vol. 10. P. 239-243. [**Перечень ВАК**] [**Scopus**]

4. Шалыгин В.А. Падения у пожилых пациентов в стационаре: лекарственные аспекты / Ильина Е.С., Доскина Е.В., Шалыгин В.А., Трифонова Г.В., Головина О.В., Сычев Д.А. // **Остеопроз и остеопатии**. 2020. Т. 23, №2. С. 59. ИФ - 0,479. [**Перечень ВАК**]

5. Шалыгин В.А. Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых / Шалыгин В.А., Синицина И.И., Савельева М.И., Ильина Е.С., Сычев Д.А. // **Клиническая фармакология и терапия**. 2020. Т. 1, № 29. С. 75-79. ИФ – 0,759. [**Перечень ВАК**]

6. Шалыгин В.А. Межлекарственные взаимодействия, как фактор риска развития падений у пожилых коморбидных пациентов с полипрагмазией / Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Иващенко Д.В., Синицина И.И., Савельева М.И., Трифонова Г.В., Болотокова А.В., Горбатенкова С.В., Богова О.Т., Сычев Д.А. // **Материалы конгресса Российского национального конгресса кардиологов 2020 «кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения»**, г. Казань 29.09.2020 - 01.10.2020 г. С. 881.

7. Шалыгин В.А. Проблема полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста в условиях стационара / Ильина Е.С., Головина О.В., Ишунина А.С., Горбатенкова С.В., Черняева М.С., Шалыгин В.А., Богова О.Т., Сычев Д.А. // **Московская медицина**. 2019. Т.34, № 6. С. 49. ИФ – 0,076. [**РИНЦ**]

8. Шалыгин В.А. Падения пациентов старших возрастных групп: риск назначения ингибиторов протонной помпы / Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Самсонова К.И., Васин Е.В., Синицина И.И., Савельева М.И., Богова О.Т., Сычев Д.А. // **Клиническая геронтология**. 2019. Т. 25, № 9-10. С. 66. ИФ – 0,353. [**Перечень ВАК**]

9. Шалыгин В.А. Инициация фармакотерапии как фактор риска падения у пациентов старшего возраста / Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Головина О.В.,

Шалыгин В.А., Иващенко Д.В., Сеницина И.И., Савельева М.И., Потапов В.Н., Гончарова О.В., Пузин С.Н., Сычев Д.А. // **Успехи геронтологии**. 2019. Т. 32, № 5. С. 781-786. ИФ – 0,628. **[Перечень ВАК] [Scopus]**

10. Шалыгин В.А. Падения пациентов старших возрастных групп: полипрагмазия как фактор риска / Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Сеницина И.И., Савельева М.И., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Головина О.В., Сычев Д.А. // **Евразийский кардиологический журнал**. 2019. № S1. С. 18-19. ИФ – 0,5. **[Перечень ВАК]**

11. Шалыгин В.А. Клинический случай нераспознанной желчнокаменной болезни у пациента старшей возрастной группы / Савельева М.И., Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Сеницина И.И., Сычев Д.А. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. 2019. Т.166, №6. С. 113-121. ИФ – 0,504. **[Перечень ВАК]**

12. Шалыгин В.А. Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств / Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Иващенко Д.В., Савельева М., Сеницина И.И., Семенова Е.П., Горбатенкова С.В., Пузин С.Н., Богова О.Т., Сычев Д.А. // **Нервно-мышечные болезни**. 2019. Т. 1, № 9. С. 67-74. ИФ – 0,574. **[Перечень ВАК] [Scopus]**

13. Шалыгин В.А. Лекарственно-обусловленное падение у пожилых: вклад антигипертензивных препаратов / Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Сеницина И.И., Савельева М.И., Сычев Д.А. // **Врач**. 2019. Т. 30, № 1. С. 72-76. ИФ – 0,425. **[Перечень ВАК]**

14. Shalygin V. The use of fall-risk-increasing drugs in comorbid patients with polypharmacy / O. Conova, E. Iina, V. Shalygin, D. Ivashchenko, M. Saveljeva, I. Sinitsina, S. Gorbatenkova, S. Puzin, O. Bogova, D. Sychev // *Eur J Clin Pharmacol* 2019. 75 (Suppl 1): S1 - S110. P. 30.

15. Шалыгин В.А. Инициация терапии и влияние на падения у пожилых коморбидных пациентов в стационаре / Шалыгин В.А., Самсонова К.И., Чехонацкий В.А., Васин Е.В. // Сборник тезисов X Конференции молодых учёных с международным участием "Трансляционная медицина: возможное и реальное". Москва 2019. Том 1. С. 313-316.

16. Шалыгин В.А. Оптимизация лечения коморбидных пожилых пациентов с использованием инструментов фармакологического анализа для профилактики падений / Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Богова О.Т., Сеницина И.И., Савельева М.И., Сычев Д.А. // Материалы III Национального конгресса "Кардионеврология" декабрь 2018. С. 218.

17. Шалыгин В.А. Особенности профилактики падений как осложнений лекарственной терапии у коморбидных пожилых пациентов / Шалыгин В.А., Ильина Е.С., Богова О.Т., Сеницина И.И., Савельева М.И., Сычев Д.А. // **Терапевтический вестник Узбекистана**. 2018. № 3. С. 147.

18. Шалыгин В.А. Клинический случай. Падение пациента старшей возрастной группы как результат неблагоприятной побочной реакции от фармакотерапии. Клинический случай. / Шалыгин В.А., Сеницина И.И., Савельева М.И. // Сборник тезисов IX Конференции молодых учёных с международным участием "Трансляционная медицина: возможное и реальное". Москва 2018. Том II С.217-220.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FLS – falls risk status (опросник риска развития падений)

IPAQ-SF – international physical activity questionnaire – short form (международный опросник физической активности, укороченная форма)

MMSE – mini-mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса)

БАБ – бета-адреноблокаторы

ЛСПРП – лекарственные средства, повышающие риск развития падений

ОШ – отношения шансов (статистический параметр)

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХСН – хроническая сердечная недостаточность