

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

доцент И.И. Синицина

доктор медицинских наук,

доцент М.И. Савельева

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Оценка медицинской проблемы старения	16
1.2. Оценка медицинской проблемы падений	20
1.3. Фармакогенетические аспекты метаболизма лекарственных средств и их ассоциация с падениями.....	26
1.4. Депрескрайбинг – современная тенденция оптимизации фармакотерапии и профилактики её осложнений.....	28
1.5. Заключение.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика исследования.....	35
2.2. Дизайн исследования.....	36
2.2.1. Дизайн клинического исследования.....	37
2.2.2. Дизайн фармакогенетического исследования.....	37
2.3. Материалы исследования.....	39
2.4. Методы исследования.....	43
2.4.1. Общеклинические методы.....	43
2.4.2. Специальные методы.....	43
2.4.2.1. Лекарственный аудит.....	43
2.4.2.2. Опросный метод оценки когнитивного статуса (шкала MMSE и тест Ходжкинсона).....	44
2.4.2.3. Опросный метод оценки уровня физической активности IPAQ-SF.....	45
2.4.2.4. Опросный метод оценки риска развития падений (шкала падений Морзе и опросник Falls Risk Status).....	45
2.4.2.5. Индукция результатов опроса.....	45
2.5. Методика генотипирования.....	46
2.6. Статистическая обработка результатов.....	47

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49
3.1. Сопоставление особенностей клинического статуса и коморбидного фона у упавших и неупавших пожилых пациентов.....	49
3.2. Сопоставление характера фармакотерапии у упавших и неупавших пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.....	64
3.3. Обсуждение результатов фармакоэпидемиологического исследования.....	98
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	104
4.1. Оценка ассоциации между носительством полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств с риском падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.....	104
4.2. Оценка ассоциации между носительством полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств с риском падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией в подгруппах.....	112
4.3. Обсуждение результатов фармакогенетического исследования.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	140
ПРИЛОЖЕНИЯ	156
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Тест умственных способностей Ходкинсона.....	160
ПРИЛОЖЕНИЕ В. IPAQ-SF (International Physical Activity Questionnaire – Short Form).....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Шкала падений Morse.....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Опросник «Falls Risk Status».....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

С увеличением продолжительности жизни падения у пожилых пациентов представляют всё более серьезную проблему здравоохранения, которая требует рассмотрения, изучения и решения. В иностранных публикациях этот вопрос уже достаточно активно изучается, в то время, как отечественные учёные только начинают обращать внимание на данный аспект здравоохранения.

По данным международных авторов, не менее трети пожилых людей падают хотя бы раз в год [27, 63]. В то же время сами падения могут значительно ухудшить прогноз пациента, усугубить имеющиеся заболевания, стать непосредственной причиной травм, переломов, ран, повреждений мозга и даже летального исхода. Согласно данным ВОЗ, в мире каждый год происходит более 37 миллионов падений, требующих оказания медицинской помощи, из которых около 684 000 с летальным исходом. При этом падения со смертельным исходом чаще всего отмечены у людей в возрасте 65 лет и старше. ВОЗ определяет падения как вторую основную причину смерти в мире в результате непреднамеренных травм и несчастных случаев у этой группы пациентов. Также было подсчитано, что в Финляндии и Австралии в среднем 3611 и 1049 долларов США на человека – прямые медицинские расходы вследствие падений у пожилых пациентов [91]. Что наглядно демонстрирует помимо медицинской части и социально-экономический характер представленной проблемы.

Под «падением», согласно ВОЗ 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 [58, 91].

В научной литературе был отражен многофакторный генез развития падений. Таким образом – и мероприятия, направленные на предупреждение их возникновения также должны быть комплексными [27, 56, 64]. Факторы, влияющие на вероятность падений, обычно классифицируются на модифицируемые и немодифицируемые, а также на внутренние и внешние. Внутренние факторы

включают возраст, пол, генетические особенности, слабость нижних конечностей, нарушения равновесия и походки, когнитивные либо зрительные нарушения. Внешними факторы – это факторы окружающей среды, такие как освещение или характер поверхности по которой осуществляется передвижение (наклон, ровность, скользкость). Таким образом, возраст, пол и генетические особенности являются немодифицируемыми факторами, а факторы окружающей среды и физическая функция – модифицируемыми факторами [3].

Одним из факторов риска падений служат неблагоприятные реакции на ЛС [27, 91]. Другие факторы риска развития падений у людей включают: возраст старше 65 лет, женский пол, наличие нарушений подвижности, падения и переломы в анамнезе, мышечную слабость, нарушения зрения, проблемы с равновесием, сниженную минеральную плотность костной ткани, полипрагмазию, гиподинамию, депрессию, когнитивные нарушения, страх падения, сахарный диабет, артериальную гипертензию, анемию, ортостатическую гипотензию, недостаток витамина D [85, 86, 100, 101, 110, 111, 128]. Обновленные практические рекомендации по профилактике падений у пожилых людей (выпущенные в 2010 году), подготовленные экспертами из гериатрических обществ Великобритании и США, отмечают другие факторы риска, такие как плохое зрение, подиатрические заболевания, постуральная гипотензия, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, приём психотропных препаратов [62, 89]. Наличие глазных (катаракта, глаукома, макулярная дегенерация) или сердечных (бради- и тахиаритмии, слабость синусового узла, атриовентрикулярная блокада, вазовагальный синдром) заболеваний повышает риск развития падений в 2-3 раза [35, 84].

Государственной службой здравоохранения Великобритании (NHS) выпущено руководство, где подчёркивается повышение риска развития падений при назначении у одного пациента более четырёх лекарственных средств одновременно [43].

Использование некоторых групп лекарственных препаратов, наряду с вышеозначенными пунктами, является одной из причин, предрасполагающих к падениям. К данному моменту пока не существует утверждённого списка

лекарственных средств, повышающих риск падений (ЛСПРП) [73]. Но выделяют определённые фармакологические группы и саму полипрагмазию, как модификатор падений [73, 115]. К препаратам, повышающим риски падений относят:

I. Психотропные средства

- Антидепрессанты
- Снотворные средства
- Антипсихотические средства
- Противосудорожные средства
- Наркотические анальгетики

II. Лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

- Антиаритмические средства
- Гипотензивные препараты

Кроме того, проводились исследования по оценке генетических детерминант, способствующих риску развития падений – выявлено значимое увеличение рисков развития падений пожилых людей, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, и с носительством полиморфизмов CYP2C9 *2 и *3 (на 18% и 36% соответственно) по сравнению с пациентами без представленных полиморфизмов [13].

Таким образом, вопросы о полипрагмазии и применении лекарственных средств среди возрастной категории старше 65 лет должны рассматриваться более пристально, с учётом клинических и фармакогенетических особенностей с целью возможной коррекции фармакотерапии для уменьшения возможного риска падений и вытекающих из них осложнений.

Степень разработанности проблемы

Проблема падений не новая, но изначально была предметом интереса преимущественно травматологов. По данным ВОЗ от 2004 г. - 30% лиц старше 65 лет переносят как минимум 1 падение в год года [63]. Разные источники

подтверждают, что ежегодно треть пациентов старшей возрастной категории подвергаются падениям [17, 27, 51]. Отсюда с каждым годом интерес к проблеме возрастает не только у травматологов, но и у других категорий специалистов (в частности 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 [14, 71]. Российское научное сообщество пока же только подключается к рассмотрению представленной тематики.

На текущий момент, 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 [27].

Помимо того – отражены группы препаратов, использование которых связывают с увеличением риском падений. К ним относят – психотропные (антипсихотические, снотворные, противосудорожные средства, антидепрессанты, наркотические анальгетики) и препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипотензивные, антиаритмические, препараты, применяемые при ИБС – бета-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты кальция и другие). При этом нами не найдено 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 [35]. Достоверной связи между падениями и назначением антигипертензивных препаратов не установлено.

Проведённые мета-анализы и систематические обзоры, продемонстрировали возможность потенциального предупреждения развития 10-15% падений [61]. Лесняк О.М. в своей статье, посвященной падениям у пожилых, сообщает о возможности предотвращения развития падений различными мероприятиями, в

том числе с помощью переоценки медикаментозного лечения [103]. Даже однократный эпизод падения пациента пожилого и старческого возраста, рассматривается как требование для пересмотра назначений применяемых препаратов [39].

В последние годы проводился ряд исследований для оценки вероятности развития падений при разных генетических детерминантах и активности изофермента цитохрома P450 у пациентов, использующих, бензодиазепиновые транквилизаторы. К примеру, исследовались полиморфизмы генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*. Как упоминалось – проводились исследования по оценке генетических детерминант, способствующих риску развития падений – выявлено значимое увеличение рисков развития падений пожилых людей, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, и с носительством полиморфизмов *CYP2C9* *2 и *3 (в 1,2 и 1,4 раз соответственно) по сравнению с пациентами без представленных полиморфизмов [13].

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 сохранных 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 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 *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 профилактики 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», «Гериятрия» 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, а именно – изучению лечения, прогноза и профилактики заболеваний внутренних органов. Научная работа соответствует направлениям исследования, утверждённым в паспорте специальности, в частности направлениям 3, 4, 5 и 8.

В соответствии с формулой специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, проведенное диссертационное исследование соответствует основным задачам данной специальности, а именно - изучению эффективности и безопасности лекарственных средств у здорового и больного человека, проведению лекарственного мониторинга, совершенствованию фармакотерапии при различных заболеваниях, исследованию фармакогенетики, а также исследования взаимодействия и проявления нежелательного побочного действия лекарственных средств в клинике. Диссертационное исследование соответствует областям исследования, утверждённым в паспорте специальности, 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, омепразола 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, пираретама, омепразола 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.

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 во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов.

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.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 работ в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК, и из них 7 статей.

Основные результаты научной работы доложены на конференции кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (2022).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала совместно с кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от «30» ноября 2022 г.).

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 155 страницах текста, иллюстрированы 39 рисунком и 46 таблицами.

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

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

Выражаю глубокую благодарность сотрудникам ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в частности кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, сотрудникам ГБУЗ г. Москвы «Госпиталя ветеранов войн №2» департамента здравоохранения г. Москвы, сотрудникам ГБУЗ городской клинической больницы им. С.С. Юдина департамента здравоохранения г. Москвы, сотрудникам ФГБУ федерального научно-клинического центра ФМБА России за содействие в реализации данной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Оценка медицинской проблемы старения

Всемирная организация здравоохранения (далее ВОЗ) объявила десятилетие с 2020 по 2030 год декадой здорового старения. Как отражено во всемирном докладе о старении и здоровье (ВОЗ, 2016 г.) - по всему миру, даже в бедных странах, отмечается увеличение продолжительности жизни. Подчёркивается, что увеличение продолжительности жизни далеко не всегда означает здоровую старость. В свою очередь решающее значение, наряду с социальными и правительственными инициативами, имеет перестройка систем здравоохранения с учётом потребностей пожилых людей. [80, 92].

По прогнозам ООН к 2030 году население всего земного шара вырастет примерно на 40%, и при этом демографический состав изменится радикально. К этому времени доля людей старшего возраста – увеличится на 130%, утверждается, что одну шестую от всего населения земного шара будут составлять люди старше 60 лет. Отмечается что доля лиц старше 80 лет увеличится втрое к 2050 году. Согласно последним прогнозам, в ближайшее время число нетрудоспособного населения в Российской Федерации увеличится на 5 % (с 25,9 % в 2019 г. до 30,1-31,1 % к 2036 г.) [92, 123].

Согласно *Всемирного Доклада о старении и здоровье* (ВОЗ, 2016) старение на биологическом уровне характеризуется постепенным хроническим накоплением молекулярных и клеточных повреждений, которые приводят к прогрессирующим и генерализованным нарушениям многих функций организма, а также повышают уязвимость к экологическим воздействиям и ведут к повышенному риску заболеваний и смерти [52, 98, 123].

Схема факторов, характерных для старения человека, согласно данных «Всемирного Доклада о старении и здоровье» представлена на рисунке 1 (ВОЗ, 2016). По мере старения у людей повышается вероятность формирования полиморбидности – то есть наличия нескольких хронических состояний одновременно. Это может приводить к взаимодействию между разными

состояниями, между одним состоянием и лечением, рекомендованным по поводу другого состояния, и между лекарственными препаратами, назначенными для лечения разных состояний. В итоге, воздействие полиморбидности на функционирование, качество жизни и риск летальности может значительно превышать сумму отдельных последствий, которые могут ожидать при таких состояниях [2]. Например, было замечено, что многие пациенты с полиморбидностью имеют сочетание как сердечно-сосудистых, так и цереброваскулярных заболеваний, что может приводить к головокружению и связанным с ним проблемам с равновесием и последующим падениям [113]. По результатам крупномасштабного систематического обзора проведённых исследований, осуществлённых в семи разных странах с высоким уровнем дохода, было установлено, что мультиморбидность присутствует у более чем половины пожилых людей, при этом уровень ее распространенности резко возрастает в глубокой старости [2].

Иммунная функция, в частности активность Т-клеток, с возрастом снижается [38, 32, 48]. Такие изменения означают, что на склоне лет снижается способность реагировать на новые инфекции (и вакцины); это явление называют старением иммунной системы [8]. Также имеются фактические данные, свидетельствующие о том, что хронический стресс (например, необходимость осуществлять уход) может ослаблять иммунный ответ и снижать эффективность вакцин у пожилых людей, а возрастное повышение уровня воспалительных цитокинов в сыворотке, известное как хронический вялотекущий воспалительный процесс в старости, приводит к целому ряду последствий, включая старческую дряхлость, атеросклероз и саркопению [38, 47]. Хотя вопрос о наличии прямой связи между такими тенденциями и более широкими физиологическими изменениями, связанными со старением, по-прежнему остается открытым, ясно, что иммунная функция играет важную роль и может обеспечивать возможности для принятия соответствующих мер в будущем.

Пожилый возраст характеризуется также формированием ряда сложных состояний здоровья, которые возникают только в поздних периодах жизни и не

подпадают под категории определенных болезней. Такие состояния обычно называют гериатрическими синдромами [31]. Эти синдромы зачастую являются следствием множества глубинных факторов и нарушений различных систем организма, а жалобы пациента могут не иметь связи с патологическим состоянием, лежащим в их основе [16]. Например, у пожилого человека может наблюдаться острое снижение когнитивных способностей или делирий, однако эти явления могут быть следствием таких глубинных причин, как инфекция или нарушение электролитного баланса. Аналогичным образом, падение может быть следствием множества глубинных факторов, включая взаимодействие лекарственных средств, характеристики окружающей среды и мышечную слабость. Не прекращаются споры по поводу того, какие состояния могут быть отнесены к гериатрическим синдромам, однако в их число, без всяких сомнений, входят старческая дряхлость, недержание мочи, падения, делирий и пролежни [11, 31]. Эти состояния являются более точными прогностическими факторами для выживания, нежели наличие или число конкретных заболеваний [12, 66].

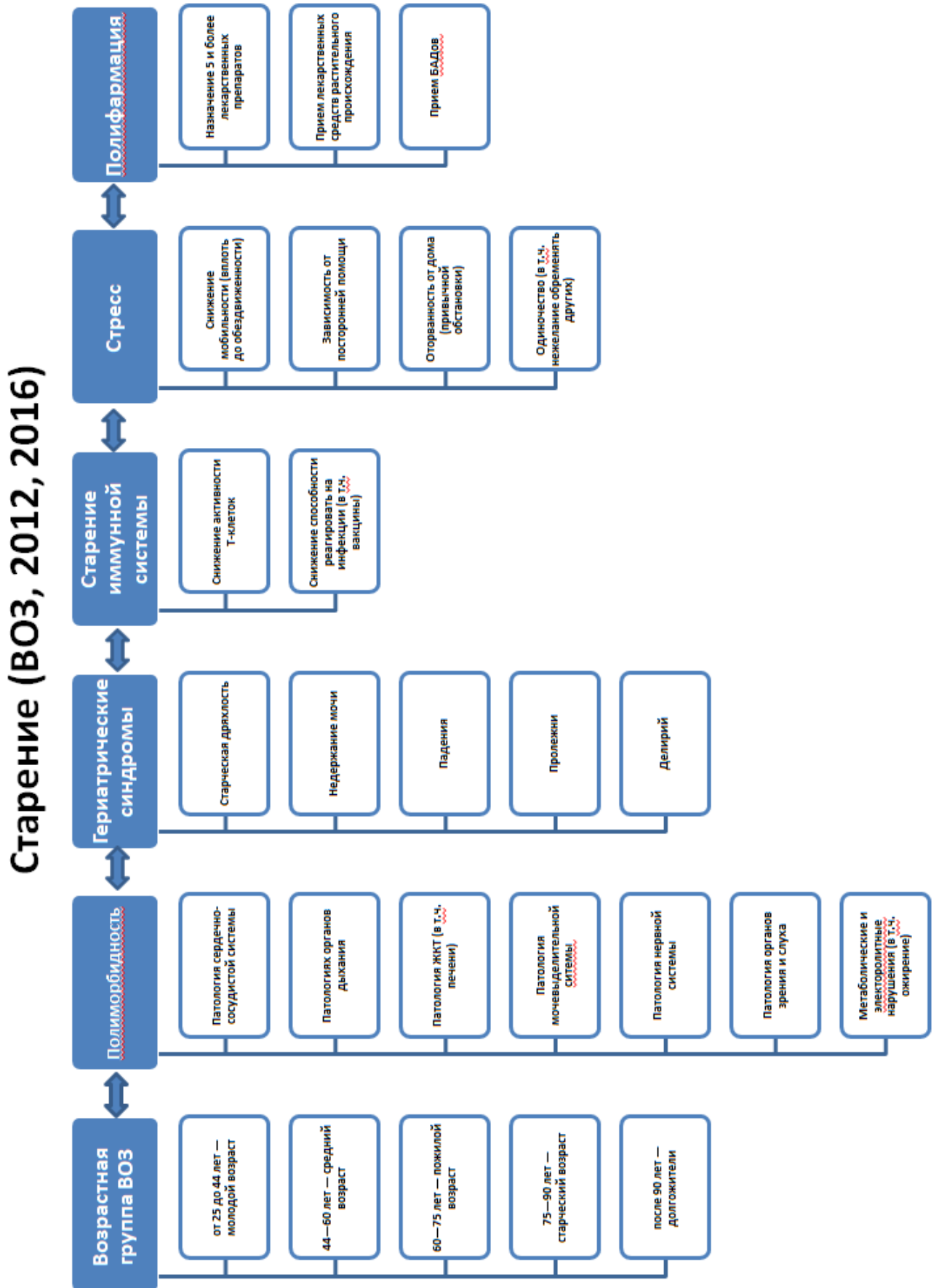


Рисунок 1.1 Схема факторов, характерных для старения человека, согласно данных «Всемирного Доклада о старении и здоровье» (ВОЗ, 2016).

1.2. Оценка медицинской проблемы падений

Проблема падений, особенно у пожилых людей, становится всё более актуальной для национальных органов здравоохранения и социального обеспечения, о чём свидетельствует растущий интерес к этой теме в мировой научной литературе. В данном разделе представлены основные медицинские причины, способствующие развитию падений. Кроме того, определена разработанность темы в мировых публикациях и упомянуты уже известные инструменты для снижения рисков такого грозного осложнения течения заболеваний.

Как упоминалось выше, по определению доклада всемирной организации здравоохранения о старении и здоровье - старение на биологическом уровне характеризуется постепенным хроническим накоплением молекулярных и клеточных повреждений, которые приводят к прогрессирующим и генерализованным нарушениям многих функций организма, а также повышают уязвимость к экологическим воздействиям и ведут к повышенному риску заболеваний и смерти [52, 91].

Улучшение результатов лечения, повышение безопасности и достижение наиболее благоприятных исходов для пациентов – одна из приоритетных задач современной медицины. Пожилые люди из-за большого количества принимаемых ими лекарственных средств (далее – ЛС) чаще используют потенциально нежелательные ЛС (далее – ПНЛС) вследствие большего числа накопленных заболеваний. Что, в свою очередь, приводит к повышенному риску развития побочных реакций [29]. Кроме того, благоприятные и неблагоприятные реакции на определённые группы препаратов претерпевают существенные изменения у пожилых людей. Возрастные особенности организма приводят к изменению показателей фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, что, в свою очередь, может увеличить риск развития нежелательных лекарственных реакций (далее – НЛР) [36, 98, 102].

Учитывая мировую тенденцию увеличения продолжительности жизни, этот аспект требует рассмотрения, изучения и решения. Между тем, международные исследования показали - большинство госпитализаций, связанных с ненадлежащим назначением ЛС и развитием НЛР, потенциально предупреждаемы [22].

Одними из серьезных осложнений фармакотерапии у пожилых, являются лекарственно-индуцированные падения. Так как падения являются наиболее распространенной причиной травм, повышения инвалидизации и смертности среди пациентов старше 65-ти лет, проблема их профилактики является весьма актуальной задачей [27, 91, 96].

Проблема лекарственно-индуцированных падений характерна в основном для пациентов экономически развитых стран, в которых возрастает доля населения старших возрастных групп, обремененных большим количеством коморбидных заболеваний и, как упоминалось, вынужденно принимающих большое число ЛС, что, в свою очередь, повышает вероятность развития НЛР [14, 41, 71].

И хотя падения происходят в любом возрасте и являются неизбежным следствием передвижения на двух ногах и физической активности, их количество стремительно возрастает у пожилых. Так согласно данным целого ряда авторов, как минимум 1 падение отмечает более 30% взрослых в возрасте старше 65 лет ежегодно. Показатель увеличивается до 60% в случае с пациентами 75-ти лет и старше. [17, 27, 30, 58, 63, 127]. При этом падения, как состоявшийся факт, значительно ухудшают прогноз пациентов, вызывают обострения течения существующих заболеваний, стать непосредственной причиной травм, переломов, ран, повреждений мозга и даже летального исхода. Согласно данным ВОЗ, в мире каждый год происходит более 37 миллионов падений, требующих оказания медицинской помощи, из которых около 684 000 с летальным исходом. При этом падения со смертельным исходом чаще всего отмечены у людей в возрасте 65 лет и старше. ВОЗ определяет падения как вторую основную причину смерти в мире в результате непреднамеренных травм и несчастных случаев у этой группы пациентов. Также было подсчитано, что в Финляндии и Австралии в среднем 3611 и 1049 долларов США на человека – прямые медицинские расходы вследствие

падений у пожилых пациентов [91]. Что наглядно демонстрирует помимо медицинской части и социально-экономический характер представленной проблемы.

Под «падением», согласно ВОЗ 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 [58, 91].

В научной литературе было отражено, что падения имеют многофакторный генез [37, 56, 129]. Факторы, влияющие на вероятность падения принято делить на модифицируемые и немодифицируемые, а также - внутренние и внешние. К внутренним факторам, увеличивающим риски падения, относят – возраст (особенно старше 65 лет), пол, генетические особенности, старческую астению и снижение силы в нижних конечностях, расстройства баланса и походки, нарушения мочеотделения, сахарный диабет, ХОБЛ, низкая минеральная плотность костей, сердечная недостаточность, множественная коморбидная патология, болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения и нарушения зрения. Внешними же факторами являются параметры окружающей среды, включая плохую или неправильно подобранную обувь, отсутствие облегчающих передвижение средств, плохое освещение, характер поверхности, по которой осуществляется передвижение – скользкие полы, лестницы, неровность поверхности, её наклон и т.д. Соответственно - возраст, пол и генетические особенности предполагаются немодифицируемыми факторами, а факторы окружающей среды и физическая функция – модифицируемыми. К модифицируемым факторам риска относят также полипрагмазию (одновременный приём 5 и более ЛС) и назначение ЛС, прием которых ассоциирован с повышенным риском падения [3, 115].

Немаловажным компонентом риска развития падений, считаются неблагоприятные реакции на ЛС [27, 108]. К факторам риска падений у пожилых людей относят также 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 (далее ОГ); недостаток витамина D [85, 86, 100, 101, 110, 111, 128]. 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 [62, 89]. Наличие офтальмологической (катаракта, макулярная дегенерация, глаукома) и кардиологической патологий (слабость синусового узла, вазовагальный синдром, атриовентрикулярная блокада, бради- и тахиаритмии) увеличивает риск падений в 2-3 раза [35, 84]. Требуется помнить и о наличии гериатрических синдромов, таких как снижение массы тела, недержание мочи, затруднения при передвижении и снижение памяти и внимания, что тоже способствуют повышенному риску развития падений [82, 107].

Государственной службой здравоохранения Великобритании (NHS) выпущено руководство, где подчёркивается повышение риска развития падений при назначении у одного пациента более четырёх лекарственных средств одновременно [43].

Использование некоторых групп лекарственных препаратов, наряду с вышеозначенными пунктами, является одной из причин, предрасполагающих к падениям. Регуляторные органы разных стран создают рекомендации и руководства по профилактике падений для пациентов пожилого возраста, включающие лекарственный аудит с выявлением ряда ЛС [41, 73]. К данному моменту пока не существует точного утверждённого списка препаратов, но отражены определённые группы лекарственных средств, повышающих риск падений (далее ЛСПРП, в английской литературе Fall-risk-increasing drugs - FRIDs) [3, 24, 73]. В настоящее время не существует общепринятой классификации, тем ни менее многие исследователи к ЛСПРП относят:

I. Психотропные препараты

- Антидепрессанты
- Снотворные препараты
- Антипсихотические препараты
- Противосудорожные препараты
- Наркотические анальгетики

II. Лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

- Антиаритмические препараты
- Гипотензивные препараты

III. Другие.

Британское гериатрическое общество и национальный институт передовых клинических технологий (NICE) рекомендовали Светофорную классификацию ЛСПРП, разработанную на основании проведенной работы А. Darovsky в госпитале Джона Редклифа, в Оксфорде [40, 108], включающие ЛС из первых двух групп, дополненный ЛС с антихолинергической активностью, антигистаминными ЛС и рядом других ЛС. Согласно «Светофорной классификации», ЛСПРП представлены двумя подгруппам в зависимости от основного механизма воздействия на падения – «психоактивные ЛС», угнетающе действующие на функцию центральной нервной системы, с замедлением реакции, чрезмерной седацией и возможным развитием ОГ и «ЛС, влияющие на гемодинамику», с возможным негативным влиянием на работу сердца и снижением тонуса сосудов, опосредованно приводящих к развитию ОГ [25].

В этой шкале различным цветом отмечены ЛСПРП по выраженности степени негативного влияния на риск падения, что даёт возможность разделять ЛС на высокоопасные (красный уровень), опасные (оранжевый уровень) и умеренно опасные (желтый уровень).

Причинами падений, в том числе опосредованными, при приёме ЛСПРП являются следующие состояния:

1. артериальная гипотензия, в том числе – ортостатическая гипотензия (далее ОГ), вагосинусовый синдром и каротидная синусовая гиперчувствительность;
2. седация, спутанность сознания, когнитивные нарушения, что увеличивает время ответа на нарушение равновесия;
3. брадикардия, тахисистолия и периоды асистолии;
4. нарушения зрения;
5. гипогликемия.

Ещё раз отдельно стоит упомянуть об увеличении риска развития падений при полипрагмазии, за счёт увеличения вероятности назначения ПНЛС, а также развития нежелательных межлекарственных взаимодействий. Так, использование четырёх и более ЛС были связаны с достоверным повышением риска падений. При одновременном приёме от 5-ти до 9-ти ЛС отмечено увеличение риска в 4 раза и в 6 раз больший риск развития падений для лиц, использующих 10 и более ЛС [43, 50, 75, 93]. Хотя, в публикациях последних лет, посвященных проблеме падений у пациентов пожилого и старческого возраста, наряду с фактором полипрагмазии, отмечена особенность влияния инициации фармакотерапии, или назначения «новых» ЛС на повышение риска падений [28, 68]. Так ряд исследований по изучению лекарственно-индуцируемых падений показал, что назначение пациенту «новых» ЛСПРП увеличивало вероятность развития падения в первые дни приема, по сравнению с препаратами из группы ЛСПРП принимаемых длительно [5, 7].

В когортном исследовании, оценивающим 6-летнее антигипертензивное лечение, включающем 906 тыс. человек старшего возраста, проживающих в Норвегии, выявлено, что падения с развитием травмы случались чаще с применением петлевых диуретиков у «новых пользователей». Новым пользователем считается пациент, которому ЛС назначается впервые или как дополнение к базовому лечению [57].

Исследование D.A. Butt с коллегами (2012) подтверждает эту зависимость, причем особенно высокой она оказалась для тиазидных диуретиков, ингибиторов

АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов в течение первых 14 дней приема и повышенные риски, которые сохраняются до 45 дней [68].

G. Corrao с соавторами в своем исследовании от 2015 года также отмечают повышенную уязвимость пожилых пациентов при инициации терапии петлевыми диуретиками и α -адреноблокаторами по риску падения и развития травматического перелома шейки бедра, причем эта зависимость наблюдалась в течение первых 30 дней [6].

Говорится об увеличении риска падений в случае анамнеза подобных событий. Что обуславливается, в том числе, благодаря физико-психологическим изменениям самих пациентов и членов их семей. В данном аспекте в качестве факторов риска отмечается выраженное влияние как непосредственно страха падений, так и вытекающему из него низкому уровню физической активности. Подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований в данной области [5, 27].

1.3. Фармакогенетические аспекты метаболизма лекарственных средств и их ассоциация с падениями.

Нами был обнаружен лишь небольшой ряд исследований, оценивающих падения в ассоциации с генетикой. В основном проводились работы по оценке вероятности падений у пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, при разной активности и генетических детерминантах изофермента цитохрома P450.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 является одним из ферментов CYP, катализирующих окислительный метаболизм, и участвует в метаболизме многих лекарственных средств. Ингибирование или индукция изоферментов цитохрома P450, метаболизирующих лекарственные средства, является наиболее распространенным механизмом, с помощью которого происходят клинически важные лекарственные взаимодействия. Среди бензодиазепиновых транквилизаторов алпразолам, триазолам, бротизолам и мидазолам в основном

метаболизируются *CYP3A4*, а квазепам, диазепам и флунитразепам частично метаболизируются этим ферментом. Препараты, влияющие на активность *CYP3A4*, ингибируют или индуцируют метаболизм бензодиазепиновых транквилизаторов, метаболизируемых этим ферментом, и вызывают побочные эффекты или снижают терапевтический эффект этих препаратов. Поэтому следует избегать комбинации двух групп препаратов, и, если это неизбежно, следует скорректировать дозу бензодиазепиновых транквилизаторов [9, 46].

В исследовании 2016 года перечисляются побочные эффекты транквилизаторов - сонливость, головокружение и спутанность сознания, приводящие к повышенному риску развития падений. По результатам отмечено, что экспрессия *CYP3A4* у пациентов является основной детерминантой концентрации клоназепама в плазме. Следовательно, требуемая доза для достижения терапевтической концентрации клоназепама была значительно ниже у пациентов с низким уровнем экспрессии гена *CYP3A4*, чем у пациентов с нормальной экспрессией [45].

К примеру, исследовались полиморфизмы генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*, *CYP2C9*, *CYP2C19*. Было выявлено значимое увеличение рисков развития падений пожилых людей, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, и с носительством полиморфизмов *CYP2C9* *2 и *3 (на 18% и 36% соответственно) при сравнении с пациентами без представленных полиморфизмов. При этом - была получена обратная зависимость в связи с падениями при назначении бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с «диким» вариантом полиморфизма гена *CYP2C19*. Исследователи отмечают увеличение риска развития падений при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с гетерозиготным и минорными вариантами полиморфизма *CYP2C19**2 [13].

При этом прикладную роль фармакогенетики в вопросе персонализации медицины с целью обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии нельзя недооценивать, так как она доказана рядом исследований [99, 116, 120, 124].

1.4. Депрескрайбинг – современная тенденция оптимизации фармакотерапии и профилактики ее осложнений

В многочисленных исследованиях обсуждалась важность комплексной оценки медикаментозного лечения в общей гериатрической популяции. При увеличении доли пожилых и старых пациентов усложняется процесс подбора, назначения и коррекции получаемой лекарственной терапии. Увеличение возраста связано с увеличением количества сопутствующей патологии, а, следовательно, и с увеличением количества лекарств, назначаемых для облегчения симптомов и предотвращения связанных с болезнью последствий.

При этом, как упоминалось, пожилые люди более восприимчивы к неблагоприятному воздействию лекарств. Использование нескольких лекарственных препаратов, часто называемых полифармацией или полипрагмазией (более широкий термин), очень распространено среди пожилых людей и связано с гериатрическими синдромами, снижением когнитивных и функциональных параметров и повышением смертности. Подчеркивается, что "Каскады назначений" встречаются часто, тогда как "депрескрайбинг" остается редкостью; таким образом, пожилые пациенты склонны накапливать ЛС с течением времени. Полипрагмазия не обязательно неуместна, но она связана с лекарственными взаимодействиями, использованием потенциально неподходящих лекарств и целым рядом нежелательных явлений. Конкретные лекарства, для которых риски перевешивают преимущества, считаются нецелесообразными, особенно когда существуют более безопасные альтернативы. Кроме того, целесообразность медикаментозной терапии зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациента и целей лечения. Существует целый ряд неявных и явных инструментов, которые помогают клиницистам работать в составе междисциплинарной команды для выявления неуместных или ненужных лекарств. Неподходящие или ненужные ЛС могут и должны быть нацелены на прекращение приема. [1, 59].

Депрескрайбинг – это ориентированный на пациента процесс планового и контролируемого снижения дозы или безопасной отмены потенциально

неподходящих лекарств, которые могут причинить вред или более не показаны для задач текущей терапии после рассмотрения целей лечения, преимуществ и рисков, а также медицинской этики. Цель депрескрайбинга состоит в том, чтобы уменьшить неадекватную полипрагмазию, лекарственную нагрузку и их вред, а также улучшить результаты лечения пациентов. Отмену препарата лучше всего проводить путем сокращения количества лекарств по одному за раз, при этом весь процесс требует тщательного контроля, оценки, приверженности (как врача, так и пациента) и, несомненно, времени. Депрескрайбинг должен быть рассмотрен после тщательной оценки общего состояния здоровья пациента, терапевтических целей, удобства и соответствия ЛС текущему режиму лечения и готовности к отмене препарата. Многие ЛС можно безопасно исключить из листа назначения; для успешного проведения процесс отмены препарата должен следовать научно обоснованному, ориентированному на пациента и коллективному подходу, в котором участвуют как медицинские работники, так и пациенты/лица, осуществляющие уход, чтобы эффективно сократить объём фармакотерапии. Представлен шестиступенчатый процесс отмены назначений у пожилых пациентов: 1) Определение ожидаемой продолжительности жизни и целей лечения, 2) обзор лекарств, 3) оценка целесообразности приема лекарств, 4) определение лекарств, которые необходимо прекратить, 5) Создание плана отмены и 6) мониторинг и обзор. Несмотря на необходимость дальнейших исследований, все большее число работ свидетельствует о том, что скрининг на полипрагмазию и потенциально неподходящие лекарства может снизить риск развития нежелательных лекарственных явлений, повысить качество жизни и сократить расходы на здравоохранение для пожилых больных. [49, 59, 69, 87, 88, 104].

Кроме того, необходимо ещё раз акцентировать внимание на влиянии полипрагмазии, которая повышает риск падений из-за непосредственно большего количества лекарств, принимаемых людьми, а также из-за повышенной вероятности назначения потенциально нежелательных препаратов и развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Так использование 4-х и более препаратов связано со значительным повышением риска развития падений. В тоже

время, риск падений увеличивается в шесть раз у людей, принимающих 10 и более препаратов, и в четыре раза у людей с одновременным приёмом от 5-ти до 9-ти ЛС [43, 50, 93, 94, 125].

Препараты бензодиазепиновые транквилизаторы (БЗД; включая родственные Z-препараты) нередко являются мишенями для депрескрайбинга; длительное применение у пожилых людей вредно и зачастую не приносит пользы. Так использование БЗД может привести к значительному вреду, включая падения, переломы, когнитивные нарушения, автомобильные аварии и, как следствие, значительную социально-экономическую нагрузку для общества. Отмена БЗД является проблематичной из-за сложного взаимодействия между терапией, пациентами, врачами и систематических преград, включая беспокойство по поводу потенциально неблагоприятного, но редко фатального абстинентного синдрома. В ходе многочисленных исследований были опробованы меры по снижению уровня БЗД у пожилых людей. По имеющимся данным, показатели успеха депрескрайбинга БЗД колеблются от 27 до 80%, и подобный разброс может быть объяснён неоднородностью методологических подходов и трудностями обобщения для пациентов с когнитивными нарушениями. Мероприятия, нацеленные на пациента и/или опекуна, включают повышение их осведомленности о проблеме и ресурсное обеспечение пациента (постепенное снижение дозы БЗД с проведение когнитивно-поведенческой терапии или без нее, обучение методам релаксации и гигиене сна). Они эффективны, если у пациента есть мотивация прекратить терапию, и он не испытывает значительных когнитивных нарушений. Рекомендации, адресованные врачам, включают проведение мероприятий, направленных на аудит и пересмотр получаемых ЛС, а также обеспечения контролируемого снижения их доз в сочетании с заменой лекарственных средств. Фармакологи, в свою очередь, играют ключевую роль в обеспечении комплексности подхода к проблеме. Успех депрескрайбинга оцениваются в соответствии с образом изменения поведения. Исследования поддерживают применение поэтапного подхода у когнитивно интактных пожилых людей, но

имеющих низкие возможности для использования менее точных методов коррекции терапии у пациентов с деменцией. [44].

Результаты проведённых мета-анализов и систематических обзоров представляют данные о возможном предотвращении до 10-15% падений у пожилых людей [61]. При этом сообщается, что падения можно предотвратить с помощью различных мероприятий, направленных на переоценку принимаемых ЛС [103, 115, 119, 126]. Требуется рассмотрение даже одного случая падения у человека пожилого или старческого возраста в качестве основания для пересмотра назначенной фармакотерапии [39]. Для того чтобы оптимизировать получаемое лечение, предлагается оценивать списки назначений возрастных пациентов с последующей их коррекцией, в том числе с помощью так называемых ограничительных списков – PIM - перечней (Potentially Inappropriate Medication). Ограничительные перечни обычно составляются национальными органами медицинского регулирования и представляют собой списки ЛС, которые не рекомендуется применять у пожилых пациентов или рекомендуется, но в низких дозах. Например, Американское гериатрическое общество рекомендует использовать критерии Бирса (на текущий момент, последняя полная редакция от 2019 года). Эти критерии включают препараты, назначения которых должны адаптироваться у пожилых пациентов, в целом, или при определённых состояниях, например, при сниженной функции почек [4, 108, 122]. Другим примером ограничительного списка, следующего аналогичным принципам, являются критерии STOPP/START, впервые предложенные в Ирландии в 2008 году для фармакологического аудита медикаментозных назначений [60].

Кроме того, может быть целесообразной оценка лечения с использованием шкалы ACB (Anticholinergic Burden of Action Scale) антихолинергической нагрузки. В одном из исследований заявляется о значительном повышении холинергической активности плазмы при 6 и более баллах согласно шкалы [65], другое же отмечает рост вероятности развития когнитивных нарушений у пациентов с холинергическим бременем ACB более 1 балла на 45% по сравнению с теми, кто не принимает препараты с антихолинергической активностью [70].

Для обеспечения дальнейшего снижения риска развития падений Ванесса Марвин с соавторами (2017) провели исследование, в котором проанализировали более ста списков принимаемых препаратов у пациентов с предшествующими падениями в анамнезе. Более половины из них принимали без обоснования большое количество ЛС с потенциальными неблагоприятными лекарственными взаимодействиями, а у 65% людей в листе назначений были выявлены антихолинэргические препараты. На основании этих данных был разработан алгоритм для осуществления безопасной пациент-ориентированной отмены препаратов, в том числе с участием клинического фармаколога, особенно при наличии ЛСПРП. Подчеркивается важность участия и активности фармакологов в аудите, что позволяет значительно уменьшить количество принимаемых препаратов, тем самым снижая вероятность падений, общей лекарственной нагрузки и денежных затрат. Отдельно упоминается необходимость повышения информированности о проблеме лечащих врачей, а также способы интегрирования в систему электронных назначений инструментов, позволяющих предупредить о возможных взаимодействиях и необходимости пересмотра лекарственных препаратов в соответствии с мировыми рекомендациями. Подобным инструментом могут служить разнообразные утилиты и сервисы, по принципу онлайн чеккера интернет-сервиса www.drugs.com или Medscape [18]. Таким образом, обосновывается необходимость проведения всестороннего аудита листов назначений с привлечением клинического фармаколога с целью отмены или снижения их дозы принимаемых препаратов во избежание риска развития нежелательных явлений [15].

Необходимо дальнейшее изучение проблемы, но и на данный момент прогнозирование и предотвращение развития падений у пациентов пожилого возраста осуществимо при помощи оптимизации окружающей среды (ровные нескользкие полы, удобные проходы, использование средств, облегчающих передвижение), и переоценки медикаментозного лечения с целью снижения вероятности осложнений и межлекарственных взаимодействий, коррекции зрения и сердечно-сосудистых факторов риска, нормализация питания и физической

активности, снабжение людей специальными протекторами и тревожными системами [89, 118, 126]. Врачи и клинические фармакологи могут использовать имеющиеся методы рационализации фармакотерапии (критерии Бирса; STOPP/START критерии; оценку по шкале антихолинергической активности препаратов и проверку межлекарственных взаимодействий) позволяющие прогнозировать развитие НЛР в виде лекарственно-индуцированного падения [21, 61, 96, 93, 103, 106, 122].

1.5. Заключение

Таким образом, падения у пожилых людей являются важной медицинской и социально-экономической проблемой, требующей решения, особенно учитывая общее старения населения планеты. Причины падений являются многофакторными и могут быть вызваны различными модифицируемыми, немодифицируемыми, а также внутренними и внешними факторами. Обе категории вызывают интерес. И если немодифицируемые факторы лишь в качестве прогностических аспектов, то модифицируемые более функциональны и помимо возможности оценки рисков развития падений позволяет их регулировать с целью снижения вероятности такого грозного неблагоприятного события. Целесообразно осуществление скрининга, направленного на выявление пациентов со средним и высоким риском развития падений, и проведение комплексных (в том числе индивидуальных) мероприятий по их предотвращению [75, 78, 89, 110, 111, 117, 118, 126, 129]. Отдельным пунктом в профилактике падений необходимо выделить работу с врачами, пациентами и их родственниками путём создания хорошо продуманных образовательных программ. Данные программы должны быть направлены на развитие концепции «безопасного окружения», ознакомление означенных категорий людей с причинами падений, и информирование о способах предотвращения как самих падений, так и их неблагоприятных последствий (в том числе – переломов, травм) [33].

Как уже упоминалось – предотвращение развития падений у пожилых людей возможно уже сейчас, но для оптимизации и повышения эффективности этих

мероприятий необходимо изучение этого вопроса и дальнейшие исследования. Профилактика же падений может и должна осуществляться с использованием комплексного подхода, основанного на уже известных данных – как с помощью модифицирования окружающей среды (удобные проходы, ровные и нескользкие полы), обеспечения безопасного передвижения (использование средств, облегчающих передвижение, сопровождение пациентов с повышенным риском развития падений), коррекции течения соматических заболеваний, использование защитных и тревожных систем (браслеты, пояса, тревожные кнопки, камеры подключенные к искусственному интеллекту), рационализации фармакологического лечения. Последнее осуществимо с помощью осуществления депрескрайбинга лечащими врачами и клиническими фармакологами в том числе с использованием имеющихся методов рационализации медикаментозной терапии (проверка и коррекция межлекарственных взаимодействий, использование ограничительных списков (PIM-перечни) и шкал – шкалы антихолинергической активности препаратов, критериев Бирса, STOPP/START критериев), позволяющих предотвращать развитие НЛР, в том числе лекарственно-индуцированных падений [21, 26, 56, 61, 93, 95, 96, 102, 103, 106, 112, 122].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование состоит из двух частей: клинической и фармакогенетической. Клиническая часть работы проводилась на клинических базах кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России (зав. кафедрой: д.м.н., профессор, академик РАН, ректор РМАНПО Сычев Д.А.) и других клинических базах, включая:

1) ГБУ здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы»;

2) ГБУ здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;

3) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России».

Фармакогенетическая часть работы (генотипирование пациентов по полиморфизмам генов) проводилась на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (руководитель: директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины д.б.н. Гришина Е.А., исполнители: Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Качанова А.А.).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол 13 от 14.11.2017 г.) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 41 «Надлежащая клиническая практика», 2005 год, Международные гармонизированные трехсторонние правила Надлежащей клинической практики, 1996 год).

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 [58, 91].

2.2. Дизайн исследования

Исследование выполнено последовательно в два этапа (рис. 2.2.1). Первый этап включал наблюдательное аналитическое сравнительное ретроспективное клиническое (фармакоэпидемиологическое) исследование по типу когортного, а второй – наблюдательное описательное проспективное фармакогенетическое исследование по типу одномоментного/поперечного.



Рисунок 2.2.1. Дизайн исследования: I этап - клиническое исследование, II этап - фармакогенетическое исследование.

2.2.1. Дизайн клинического исследования

В клинической части анализировали истории болезни или проводили опрос 124 пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре в периоды с декабря 2017 года по февраль 2020 года, удовлетворяющим критериям/невключения и подписавшим информированное согласие. Все пациенты были 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 падений за последние 12 месяцев.

Проведено 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) (Приложение А, Б, В, Г, Д).

Проводилась оценка демографических показателей - возраст и пол пациентов, социальный статус. 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 ЛС (бензодиазепиновых транквилизаторов, препаратов z-группы и бета-адреноблокаторов), индуцирующих падение.

2.2.2. Дизайн фармакогенетического исследования

В фармакогенетической части работы проводили генотипирование по полиморфизмам *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*,

*CYP2D6*4* у пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, путём забора крови для генетического анализа, в двух группах: упавших (группа 1) и не упавших (группа 2) пациентов. При этом в каждой группе были выделены подгруппы по применяемым лекарственным средствам: бисопролол, метопролол, нитраты, омепразол, бензодиазепиновые транквилизаторы, статины, зопиклон (имован), пероральные гипогликемические. Фармакогенетическое исследование также выполнялось последовательно и состояло из трех подэтапов (рис. 2.2.2.1): 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, *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией (n=132), а также данные по распространенности генетических полиморфизмов *CYP2D6*, взятые из литературных источников (n=93).

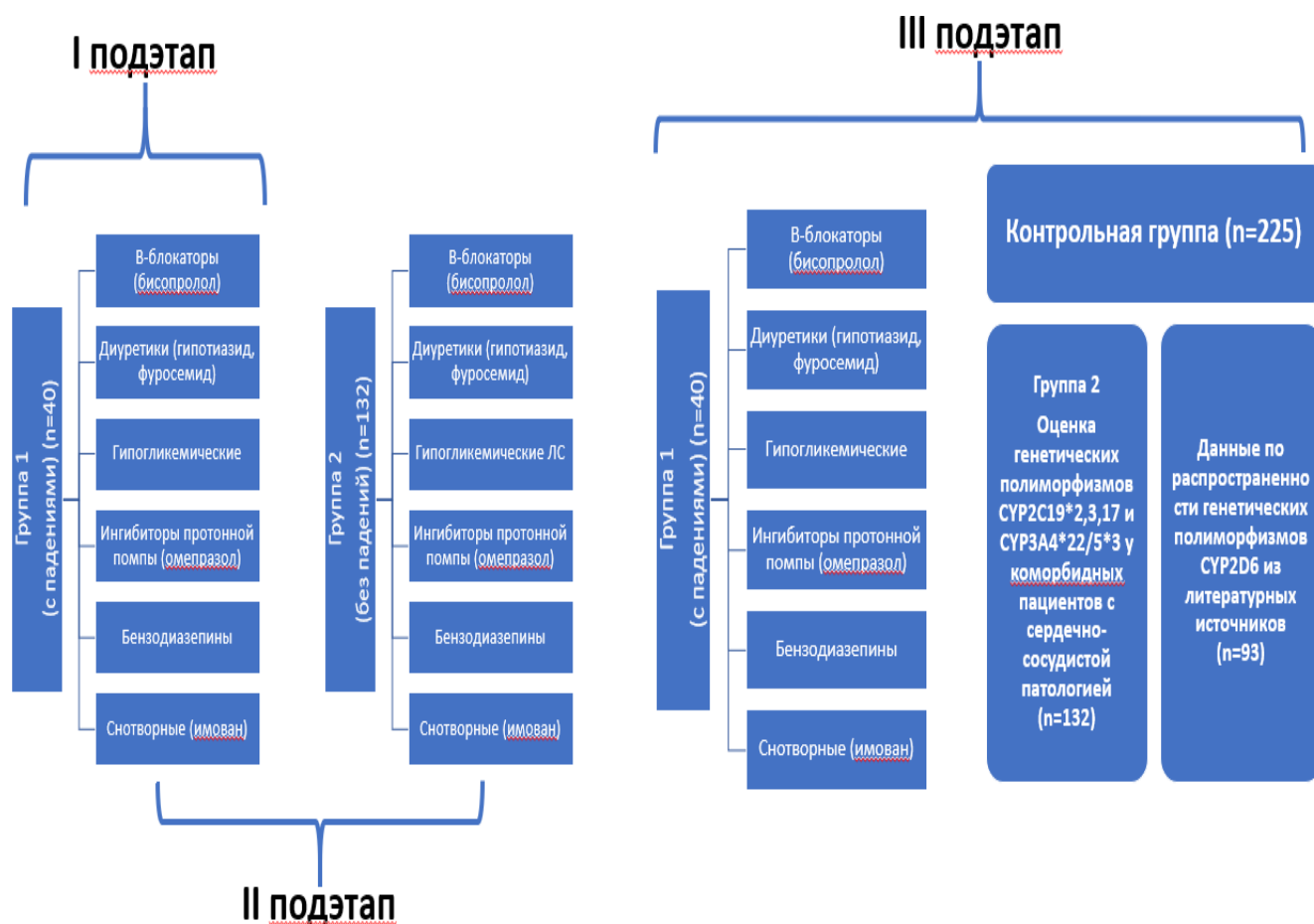


Рисунок 2.2.2.1. Последовательность выполнения фармакогенетического исследования.

2.3. Материалы исследования

В исследование были включены всего 256 пациентов старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, проходящих лечение в многопрофильных стационарах города Москвы, удовлетворяющих критериям включения/невключения.

Критерии включения:

- 1) Возраст пациентов старше 65 лет;
- 2) Коморбидная сердечно-сосудистая патология (наличие, по крайней мере двух, патологий из списка: ИБС, ГБ, атеросклероз, нарушения ритма и проводимости);
- 3) Пациенты, находящиеся в сознании, без нарушения функции глотания и без выраженных когнитивных нарушений (пациенты без деменции,

преддементные или лёгкие дементные нарушения; компенсированные средние дементные нарушения);

4) Постоянный или периодический регулярный приём бета-адреноблокаторов, бензодиазепиновых транквилизаторов или Z-препаратов (зопиклон, золпидем, залепнон);

6) Должным образом оформленное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1) Наличие злокачественного новообразования (активное либо паллиативное лечение);

2) Вредные привычки (такие как – курение, приём алкоголя, наркомания);

3) Выраженная недостаточность кровообращения (\geq ФК 3 ст.);

4) Выраженная дыхательная недостаточность (\geq ФК 3 ст.);

5) Декомпенсированные соматические заболевания;

6) Пациенты с клиническим диагнозом деменция (средней и большей степеней тяжести), тяжелыми психическими заболеваниями (болезнью Альцгеймера, психопатиями, депрессией, шизофренией);

7) Пациенты с грубой неврологической патологией (болезнь Паркинсона, инсульты, ушибы головного мозга в анамнезе), нарушениями статики;

8) Выраженная старческая астения (неспособность стоять);

9) Отказ пациента от участия в исследовании.

Для клинического исследования мы отобрали всего 124 пациента, которых разделили на 2 группы: 1-я группа - пациенты с падениями в анамнезе за последние 12 месяцев и 2-я группа - пациенты без анамнеза падений в течении последнего года. В первую группу вошли 64 человека (51,6%), в то время, а вторую - 60 человек (48,4%), из которых 26 человек (21%) были мужчины, а 98 (79%) – женщины. Демографические данные по пациентам, принимавшим участие в клиническом исследовании представлены в таблице 2.3.1.

Таблица 2.3.1

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 группе с падениями количество женщин было 54 (84,4%), а мужчин – 10 (15,6%). Возраст пациентов колебался в пределах с 65 до 95 лет, средний возраст в группе с падением составил 82,5±7,2 года, средний возраст в группе без падений – 84,2±7,2 года. Статистически значимой разницы между группами по полу и возрасту не выявлено ($p>0,05$).

Общая характеристика нозологических форм в исследуемой выборке представлена в таблице 2.3.2.

Таблица 2.3.2

Общая характеристика нозологических форм в исследуемой выборке (n=124)

Нозология	Число пациентов (%)
ИБС, абс. ч. (%)	123 (99,2%)
ГБ, абс. ч. (%)	124 (100%)
ХСН, абс. ч. (%)	99 (79,8%)
ПИКС, абс. ч. (%)	26 (21%)
ФП, абс. ч. (%)	46 (37,1%)
ХИГМ, абс. ч. (%)	90 (72,6%)

СД, абс. ч. (%)	28 (22,6%)
ХБП, абс. ч. (%)	78 (62,9%)
ХОБЛ, абс. ч. (%)	5 (4%)

В фармакогенетическом исследовании всего приняло участие 265 человек, однако непосредственный забор крови для фармакогенетического тестирования осуществлялся у 172 пациентов, которые в дальнейших расчетах были приняты за 100%. Кроме того, из литературных источников были взяты результаты по полиморфизмам гена *CYP2D6* у 93 человек в качестве дополнительного контроля для сравнения полученных данных.

Таким образом, для фармакогенетического исследования была взята кровь у 172 человек (100%), которых разделили по группам: группа 1 - пациенты с падениями в анамнезе за последние 12 месяцев, её составили 40 человек (23,3%); и контрольная - пациенты без падения в анамнезе, число которых равнялось 132 человек (76,7%). Обобщенные демографические данные представлены в таблице 2.3.3. Количество женщин составило 133 человека (77,3%), из них с падениями – 33 человека (82,5%); всего мужчин было 39 человек (22,7%), соответственно с анамнезом падения выступали 7 из них (17,5%). Распределение по возрасту колебалось в пределах от 65 до 97 лет, средний возраст составил $85,6 \pm 5,8$ лет, при этом в группе с падениями он составлял $81,2 \pm 7,3$ год, а в группе без падений - $86,9 \pm 4,5$ лет.

Таблица 2.3.3

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

Группы сравнения в фармакогенетическом исследовании статистически значимо не различались по полу ($p=0,52$), однако по возрасту группа 2 без падений статистически значимо преобладала над группой 1 с падениями ($p<0,01$).

2.4. Методы исследования

2.4.1. Общеклинические методы

Согласно разработанному дизайну всем больным проводилось общеклиническое исследование, включающее опрос, оценку медицинской документации (истории болезни, листов назначений), проведение тестирования и анкетирования.

2.4.2. Специальные методы

2.4.2.1. Лекарственный аудит

Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных наименований (МНН) ЛС из листа назначений и путём опроса самостоятельно принимаемой терапии. Опрос проводился как дополнительный метод для объективизации проводимой фармакотерапии, так как ввиду особенностей ряда клинических отделений некоторые группы ЛС в листах назначений не указывались. В список также внесены компоненты комбинированных ЛС, имеющих в своём составе несколько ЛС с различными МНН. Например, препарат «Лортенза» содержит 2 ЛС (лозартан калия и амлодипин), поэтому в список вносились названия ЛС, входящих в состав этого препарата.

Все ЛС из списка назначений проверялись на предмет отношения группе ЛСПРП, согласно светофорной классификации ЛСПРП, рекомендованной Британским гериатрическим обществом. В данной шкале представлены препараты

из групп ЛС в наибольшей степени, влияющие на риски падений, а именно – психотропные средства, лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно сосудистой системы дополненные ЛС с антихолинергической активностью, антигистаминными ЛС и рядом других. В свою очередь все препараты в данной шкале различным цветом отражен риск в отношении развития падений:

1. Красный – высокий риск, может вызвать падение самостоятельно или в комбинации с другими препаратами.
2. Оранжевый - умеренный риск, может вызвать падение, особенно в комбинации с другими препаратами.
3. Жёлтый – возможный риск, падения возможны, особенно в комбинации с другими препаратами.
4. Зелёный – может быть рекомендован к применению (не увеличивает риск падений).

2.4.2.2. Опросный метод оценки когнитивного статуса (шкала MMSE и тест Ходжкинсона)

Для оценки когнитивного статуса использовались международные опросники – шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) и тест Ходжкинсона. Представляют с собой короткие опросники из 30 и 10 пунктов соответственно, используемых для скрининга наличия когнитивных нарушений у пациента, в том числе проявлений деменции (Приложение А, Б). Основан на оценке способности пациента ориентироваться в пространстве и времени, проводить несложные арифметические расчёты, запоминать информацию.

Следует обратить внимание, что нами не была использована Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) для более тщательной верификации додементных нарушений, так как целью тестирования являлось выявление выраженных когнитивных нарушений в связи с падениями, в том числе тех, которые были критериями невключения пациентов в исследуемую выборку с явной декомпенсацией когнитивного статуса или деменцией. Таким образом, полученные

результаты могут дать другую зависимость в случае оценки всего пула пожилых пациентов, в том числе декомпенсированных по мнестическим функциям.

2.4.2.3. Опросный метод оценки уровня физической активности IPAQ-SF

Для градации степени физической активности использовался международный опросник IPAQ-SF (International Physical Activity Questionnaire – Short Form). Данный опросник предложен в ноябре 2005 года Andrea Di Blasio с коллегами впоследствии переведён, адаптирован и включён в российский опросник CINDI Health Monitor для изучения поведенческих факторов риска среди населения. В частности, позволяет, ориентируясь на возраст и уровень ежедневной активности (количество часов в день, проведённых за интенсивной, умеренной физической активностью, в сидячем положении и др.) судить о наличии либо отсутствии гиподинамии (Приложение В).

2.4.2.4. Опросный метод оценки риска развития падений (шкала падений Морзе и опросник Falls Risk Status)

С целью определения степени риска падений (в том числе - повторных) использовались шкала падений Морзе и опросник «Falls Risk Status». Оба опросника основаны на базе анализа факторов - способствующих повышению риска развития падений и широко используются в мировой клинической практике. Производится оценка анамнеза падений, наличие сопутствующих патологий, психического состояния и др. (Приложение Г, Д). Результаты опроса позволяют граadirовать пациентов старше 65 лет на лица с низкой, средней и высокой вероятностью развития падений.

2.4.2.5. Индукция результатов опроса

Для расчётов оценки когнитивного статуса, уровня физической активности и рисков развития падений мы объединили пациентов в категории (таблица 2.4.1) в соответствии с баллами шкал, используемых в диссертационном исследовании (Приложение А, Б, В, Г, Д). Чем выше категория группы – тем более выраженные риски падения и степень нарушения когнитивного статуса и тем меньшая физическая активность у исследованных пациентов. Впоследствии данные группы рассчитывались как категориальные переменные.

Таблица 2.4.1

Подразделение пациентов на категории в соответствии с полученными баллами по результатам опросов

Шкалы	Группы в соответствии с баллами шкалы.			
	1	2	3	4
Шкала падений Морзе	0-24 бал.	25-44 бал.	45<бал.	-
Falls Risk Status	5-11 бал.	12-15 бал.	16-20 бал.	-
Опросник Ходжкинсона	9-10 бал.	7-8 бал.	5-6 бал.	бал.<4
Шкала MMSE	28-30 бал.	24-27 бал.	20-23 бал.	11-19 бал.
Опросник IPAQ-SF	14<был.	7-14 был.	бал.<7	-

2.5. Методика генотипирования

Для исследования полиморфизмов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4* применен метод ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) в связи с наличием ряда преимуществ: практически полное устранение угрозы контаминации исследуемых материалов специфическими продуктами реакции, снижение требований к организации лабораторного процесса, сокращение трудозатрат и времени анализа, проведение ПЦР-анализа в одном помещении. Для исследования проводился забор 4 мл венозной крови, собранной в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) – пробирки с этилендиаминтетраацетатом (КЗ ЭДТА). После чего кровь замораживалась при температуре -20*С и в термоконтейнерах с хладоэлементами доставлялась в лабораторию для проведения ПЦР. Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови “ДНК-Экстран-1” (ООО «Синтол», Москва, Россия). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью коммерческих наборов реагентов “SNP-скрин” (ООО «Синтол», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Определение генетических полиморфизмов проводилось в несколько этапов:

1. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови;
2. Проведение аллель-специфичной ПЦР;
3. Анализ и интерпретация результатов.

Таким образом, нами оценивались несколько генов, а именно - носительство полиморфных вариантов *CYP3A4**22 (rs35599367 или 99366316G>A гена *CYP3A4*); полиморфизма *CYP3A5**3 (rs776746 или 6986A>G гена *CYP3A5*); полиморфизма *CYP2C19**2 (rs4244285 или 681G>A гена *CYP2C19*); полиморфизма *CYP2C19**3 (rs1057910 или 636G>A гена *CYP2C19*); полиморфизма *CYP2C19**17 (rs12248560 или 806C>T гена *CYP2C19*); полиморфизма *CYP2D6**4 (rs3892097 или 1846G>A гена *CYP2D6*).

2.6. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов проводился на персональном компьютере на основе процессора AMD Ryzen 7 с использованием пакета офисных программ Word и Excel (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.). Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля пациентов (в процентах). Оценка распределения данных выполнена с помощью критерия нормальности Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера в выборках пациентов использовался критерий χ^2 или точный тест Фишера. Нулевой гипотезой H_0 было отсутствие различий между выборками.

Перед сравнением полученной выборки по частотам аллелей и генотипов необходимо определение того, насколько они близки к возможности адекватно отражать эти частоты в реальных популяциях. Таким образом, если исследуемые выборки реально отражают свойства целых популяций, то наблюдаемые у них частоты генотипов не должны статистически значимо отличаться от ожидаемых

частот, рассчитанных по соотношению (равновесию) Харди-Вайнберга. Согласно данному принципу равновесия - если частоту одного аллеля принять за «р», а другого за «q», должны выполняться следующие соотношения: $p + q = 1$; $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Где p^2 и q^2 — частоты гомозиготных генотипов, а $2pq$ — частота гетерозиготного генотипа. Проверка выполнена с помощью критерия χ^2 . При уровне значимости $p > 0,05$ различия считали статистически недостоверными.

При расчёте количественных переменных, оценивалась нормальность распределения при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, проводился расчёт средних величин и их ошибок ($M \pm m$), где M —среднее арифметическое, m —стандартное отклонение среднего арифметического. Для сравнения двух выборок количественных данных использовался непараметрический аналог t-теста Стьюдента, а именно - U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney Utest). При сравнении полученных количественных данных нескольких выборок одновременно – использовался непараметрический аналог одно- и многофакторного дисперсионного анализа: анализ Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis или ANOVA).

При оценке показателей, представленных в виде категориальных переменных, использовались таблицы сопряженности с использованием тестов – Хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, а также расчёт отношения шансов.

Для формирования математических прогностических моделей использовался метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением, при необходимости, дополнительного построения ROC кривых с последующим ROC-анализом.

Достоверными считали различия при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ различия считали маловероятными и статистически недостоверными.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Для оценки клинически значимых особенностей клиники пациентов и их коморбидного фона для дальнейшей разработки методов прогнозирования и предотвращения развития падений были проанализированы истории болезни с проведением статистического анализа на определение связи между группами. Оценивались результаты проведённых опросов и анкетирования, возраст, пол, клинический диагноз пациентов и количество заболеваний.

Всего были проанализированы истории болезней 124 пациентов старше 65 лет (26 мужчин (21%), 98 женщин (79%)) проходящих лечение в условиях многопрофильного стационара. В группе упавших пациентов (n=64) 10 человек (15,6%) составляли мужчины и, соответственно, 54 человек (84,4%) – женщины, аналогичным образом, в группе без падений (n=60) преобладали женщины и составляли 44 человек (73,3), в то время как мужчин было 16 человек (26,7% группы). Различия между группами с падениями и без падений по половому признаку отсутствовали (p=0,19). Возраст пациентов колебался в пределах с 65 до 95 лет, средний возраст составил $83,3 \pm 7,2$ года, при этом средний возраст в группе с падением отмечен, как $82,5 \pm 7,2$ года, средний возраст в группе без падений оказался на уровне $84,2 \pm 7,2$ лет, различия между группами по возрасту также отсутствовали (p=0,14). У всех пациентов в клиническом диагнозе была выставлена коморбидная сердечно-сосудистая патология (два или более заболеваний, относящихся по МКБ-10 к классу IX – Болезни системы кровообращения). Минимальное количество получаемых лекарств составило 5 для амбулаторного и госпитального этапов лечения, а максимальное – 11 и 14 соответственно. Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 3.1.1 и рис. 3.1.1.

Таблица 3.1.1

Общая клиническая характеристика исследуемой выборки

Характеристика	Упавшие (n=64)	Без падений (n=60)	Всего (n=124)	p
Пол, м/ж	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 постоянные 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%)	-
ИБС, абс. ч. (%)	63 (98,4%)	60 (100%)	123 (99,2%)	1,0
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
ФП, абс. ч. (%)	22 (34,4%)	24 (40%)	46 (37,1%)	0,579
СД, абс. ч. (%)	21 (32,8%)	7 (11,7%)	28 (22,6%)	0,005
ПИКС, абс. ч. (%)	12 (18,8%)	14 (23,3%)	26 (21%)	0,66
Гипотиреоз, абс. ч. (%)	6 (9,4%)	6 (10%)	12 (9,7%)	1,0
ЖДА, абс. ч. (%)	5 (7,8%)	6 (10%)	11 (8,9%)	0,758
ХОБЛ, абс. ч.(%)	4 (6,3%)	1 (1,7%)	5 (4%)	0,366

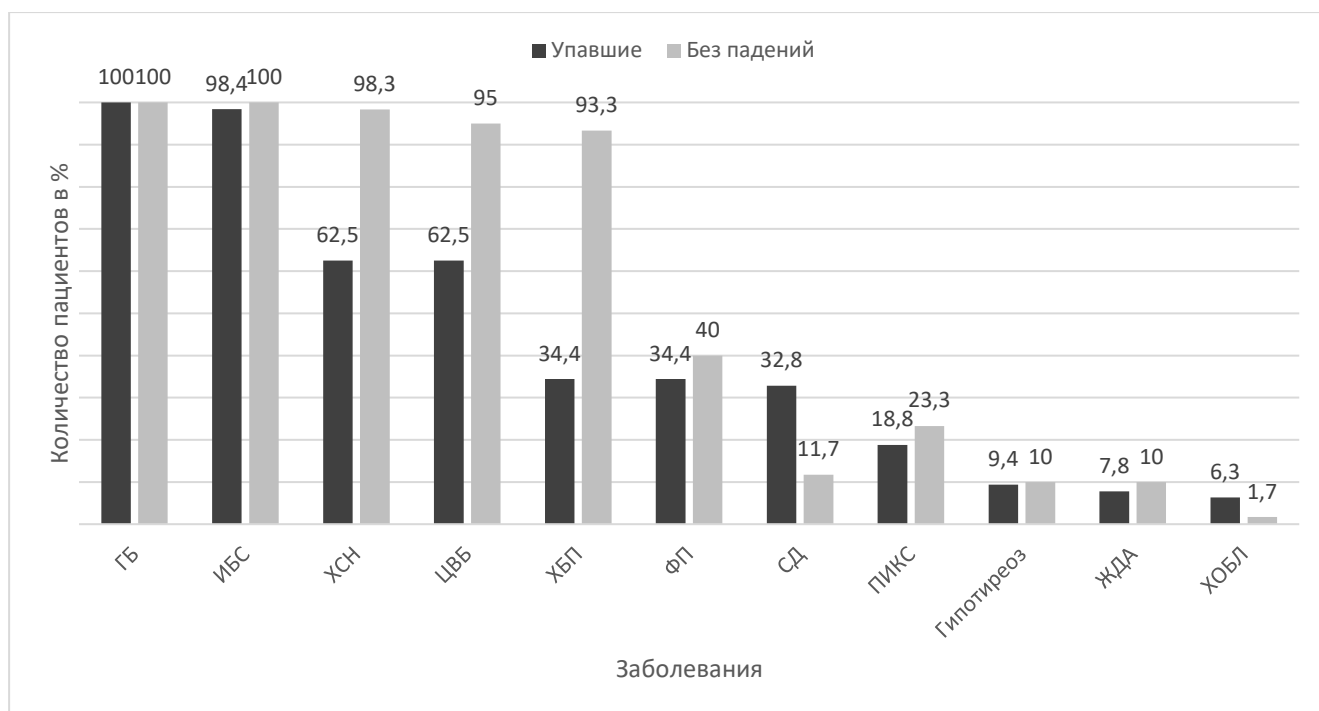


Рисунок 3.1.1. Распределение нозологий в группах пациентов

Группы пациентов с падениями и без падений в нашем исследовании не различались по количеству принимаемых ЛСПРП, полипрагмазия (большое количество принимаемых ЛС) по нашим данным также не показала статистически значимой разницы как фактор различия между группами упавших и неупавших пациентов ($p > 0,05$).

Общее количество выставленных диагнозов в нашем исследовании преобладало в группе сравнения $9,82 \pm 1,74$ против $6,92 \pm 2,43$ в группе упавших пациентов, что при оценке с использованием U –критерия Манна-Уитни показало достоверную значимость ($p < 0,001$), что коррелирует с расчётами индекса коморбидности Charlson $9,1 \pm 0,99$ против $7,27 \pm 2,06$ ($p < 0,001$). Несовпадение с ожидаемыми результатами нами расценено как результат более пристального подхода к заполнению медицинской документации врачами отделений терапевтического профиля, по сравнению с оперирующими врачами-травматологами, а также разнонаправленности стационаров реабилитационного/планового лечения (ГВВ 2) и экстренной помощи (травматология ГКБ 7).

При анализе таблиц сопряженности выявлено статистически значимое преобладание пациентов с сахарным диабетом (у всех пациентов был представлен вторым типом) в группе с падениями - 21 человек (32,8% пациентов группы) по сравнению с группой без падений - 7 человек (11,7% пациентов группы), ОШ (95% ДИ) = 3,698 (1,4-9,5) ($p=0,005$) (табл. 3.1.2 и рис. 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Оценка достоверности различий между группами по наличию сопутствующего диагноза сахарного диабета у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с падениями и без различными статистическими показателями.

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	7,921	1	0,005
Поправка на непрерывность	6,757	1	0,009
Отношение правдоподобия	8,240	1	0,004
Точный критерий Фишера	-	-	0,005
Линейно-линейная связь	7,857	1	0,005

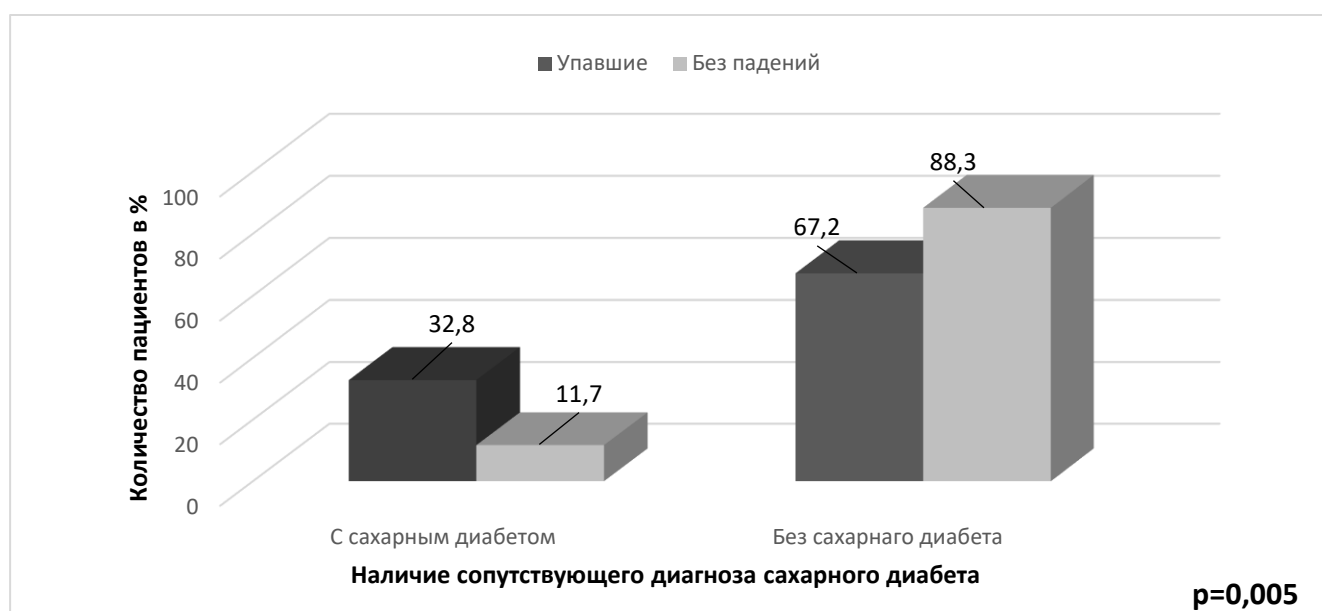


Рисунок 3.1.2. Распределение упавших и неупавших пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного диабета.

Помимо этого, статистическая значимость различий между группами упавших пациентов по сравнению с группой без падений показали проявления

ХСН – у 59 пациентов (98,3% группы) без падений и у 40 пациентов (62,5% группы) в группе с падениями ОШ (95% ДИ) = 0,028 (0,004-0,217) ($p < 0,001$) (табл. 3.1.3 и рис. 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Оценка достоверности различий между группами по наличию сопутствующего диагноза ХСН у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с падениями и без различными статистическими показателями

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	24,703	1	<0,001
Поправка на непрерывность	22,527	1	<0,001
Отношение правдоподобия	29,8	1	<0,001
Точный критерий Фишера	-	-	<0,001
Линейно-линейная связь	24,504	1	<0,001

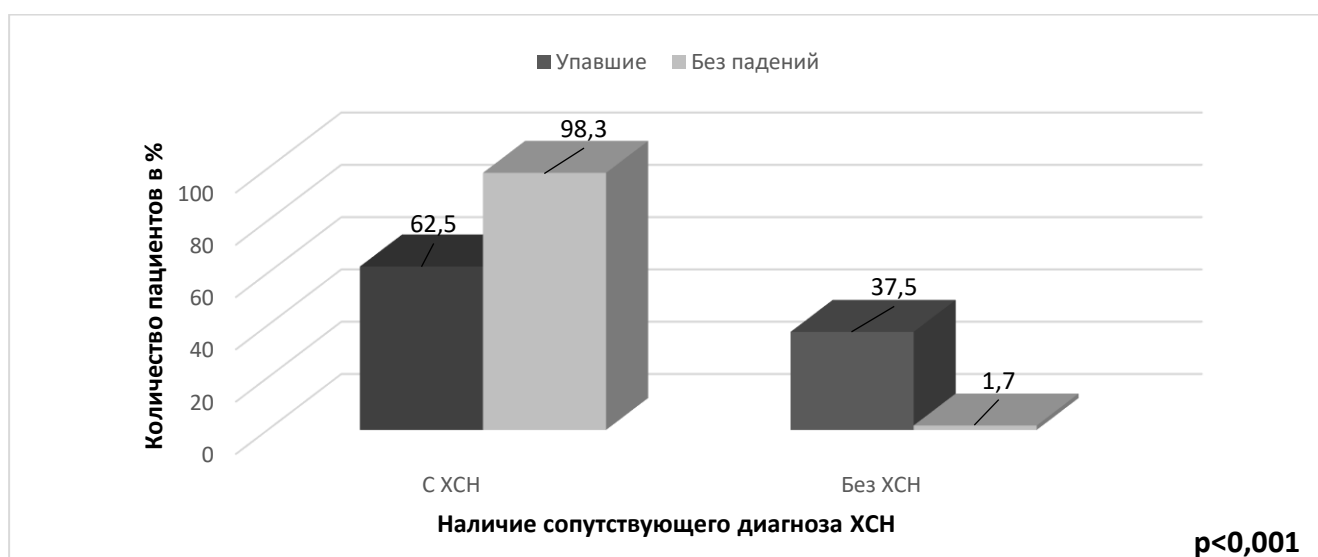


Рисунок 3.1.3. Распределение упавших и неупавших пациентов с сопутствующим диагнозом хронической сердечной недостаточности.

Пациенты с выставленным сопутствующим диагнозом хронической ишемии головного мозга также преобладали в группе без падений 97 пациентов (95% группы) против 40 пациентов (62,5% группы) в группе с падениями, что с

использованием таблиц сопряжённости показало статистическую значимость отличий - ОШ (95% ДИ) = 0,088 (0,025-0,311) ($p < 0,001$) (табл. 3.1.4 и рис. 3.1.4).

Таблица 3.1.4

Оценка достоверности различий между группами по наличию сопутствующего диагноза ХИГМ у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с падениями и без различными статистическими показателями

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	19,204	1	<0,001
Поправка на непрерывность	17,343	1	<0,001
Отношение правдоподобия	21,459	1	<0,001
Точный критерий Фишера	-	-	<0,001
Линейно-линейная связь	19,049	1	<0,001

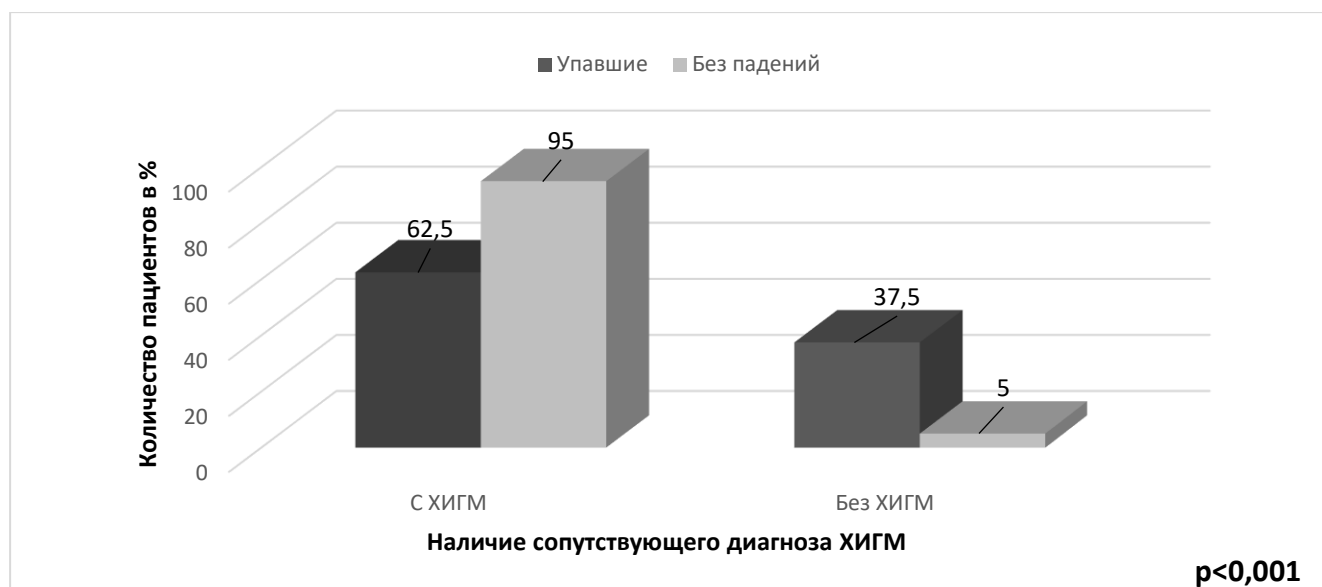


Рисунок 3.1.4. Распределение упавших и неупавших пациентов с сопутствующим диагнозом хронической ишемии головного мозга.

Ещё одной сопутствующей нозологией, которая статистически значимо преобладала в группе пациентов без падений явилась хроническая болезнь почек (ХБП). Так, по данным медицинской документации, ХБП отмечалась у 56 пациентов (93,3% группы) без падений и у 22 пациентов (34,4% группы) с

анамнезом падений, ОШ (95% ДИ) = 0,037 (0,012-0,117) ($p < 0,001$) (табл. 3.1.5 и рис. 3.1.5).

Таблица 3.1.5

**Оценка достоверности различий между группами по наличию
сопутствующего диагноза ХБП у пожилых пациентов с коморбидной
сердечно-сосудистой патологией с падениями и без различными
статистическими показателями**

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	19,204	1	<0,001
Поправка на непрерывность	17,343	1	<0,001
Отношение правдоподобия	21,459	1	<0,001
Точный критерий Фишера	-	-	<0,001
Линейно-линейная связь	19,049	1	<0,001

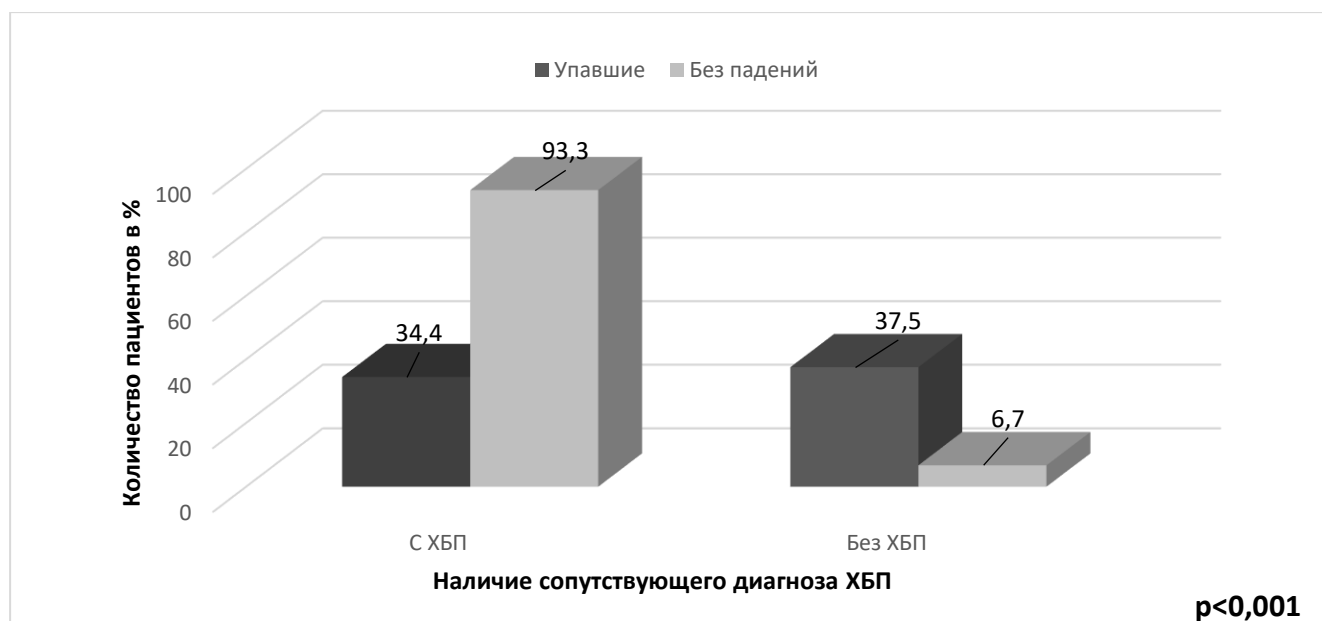


Рисунок 3.1.5. Распределение упавших и неупавших пациентов с сопутствующим диагнозом хронической болезни почек.

Преобладание данных сопутствующих заболеваний в группе без падений обусловлено, вероятно, более тяжёлым общим состоянием пациентов и, как следствие, их более низкой физической активностью. Так по результатам расчётов с использованием критерия U Манна-Уитни в подгруппе пациентов с

сопутствующим диагнозом хронической болезни почек, нами выявлена тенденция к более низкой физической активности (согласно результатам опроса по шкале оценки уровня физической активности IPAQ-SF) у пациентов без падений по сравнению с упавшими ($p=0,06$).

По остальным нозологическим формам сопутствующих заболеваний статистически значимой связи с риском развития падений не выявлено ($p>0,05$).

Для оценки когнитивного статуса, уровня физической активности и рисков развития падений мы объединили пациентов в группы (таблица 2.4.1) в соответствии с категориями баллов шкал, используемых в диссертационном исследовании (Приложение А, Б, В, Г, Д). Таким образом, пациенты ранжировались по баллам – чем выше категория группы, тем более выраженные риски падения и степень нарушения когнитивного статуса, тем меньше физическая активность у исследованных пациентов. Распределение по категориям у упавших и неупавших пациентов отражено в таблицах 3.1.6 и 3.1.7 и на рисунках 3.1.6 и 3.1.7.

Таблица 3.1.6

Результаты опросников по категориям в группе упавших пациентов (n=64)

Шкалы	Количество пациентов в группах в соответствии с баллами шкалы абс. (%).			
	1	2	3	4
Шкала падений Морзе	0	16 (25%)	48 (75%)	-
Falls Risk Status	24 (37,5%)	35 (54,7%)	5 (7,8%)	-
Опросник Ходжкинсона	34 (53,1%)	26 (40,6%)	4 (6,3 %)	0
Шкала MMSE	9 (14,1%)	23 (35,9%)	23 (35,9%)	9 (14,1%)
Опросник IPAQ-SF	12 (18,8%)	28 (43,8%)	24 (37,5%)	-

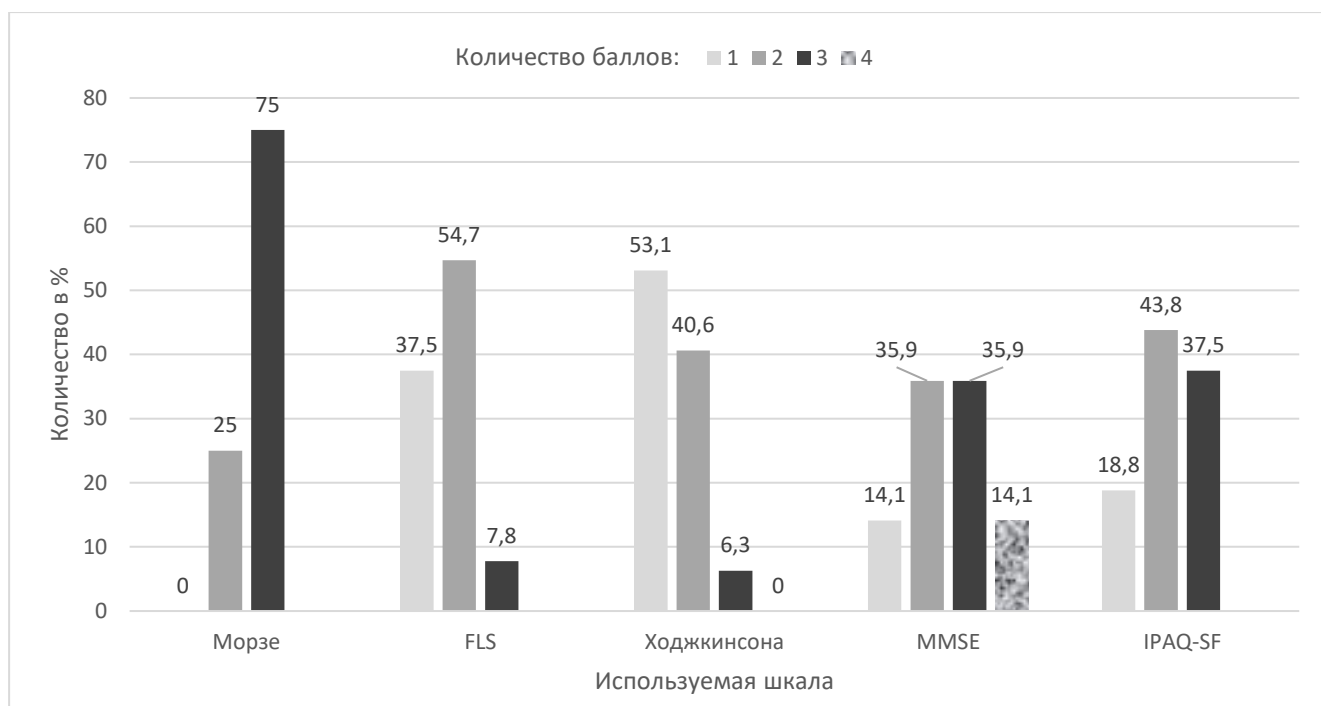


Рисунок 3.1.6. Распределение по категориям в соответствии с баллами шкалы по результатам опросников в группе упавших пациентов.

Таблица 3.1.7

**Результаты опросников по категориям в группе пациентов без падений
(n=60)**

Шкалы	Количество пациентов в группах в соответствии с баллами шкалы абс. (%).			
	1	2	3	4
Шкала падений Морзе	0	37 (61,7%)	23 (38,3%)	-
Falls Risk Status	31 (51,7%)	28 (46,7%)	1 (1,6%)	-
Опросник Ходжкинсона	20 (33,3%)	34 (56,7%)	6 (10%)	0
Шкала MMSE	3 (5%)	17 (28,3%)	35 (58,4%)	5 (8,3%)
Опросник IPAQ-SF	2 (3,3%)	31 (51,7%)	27 (45%)	-

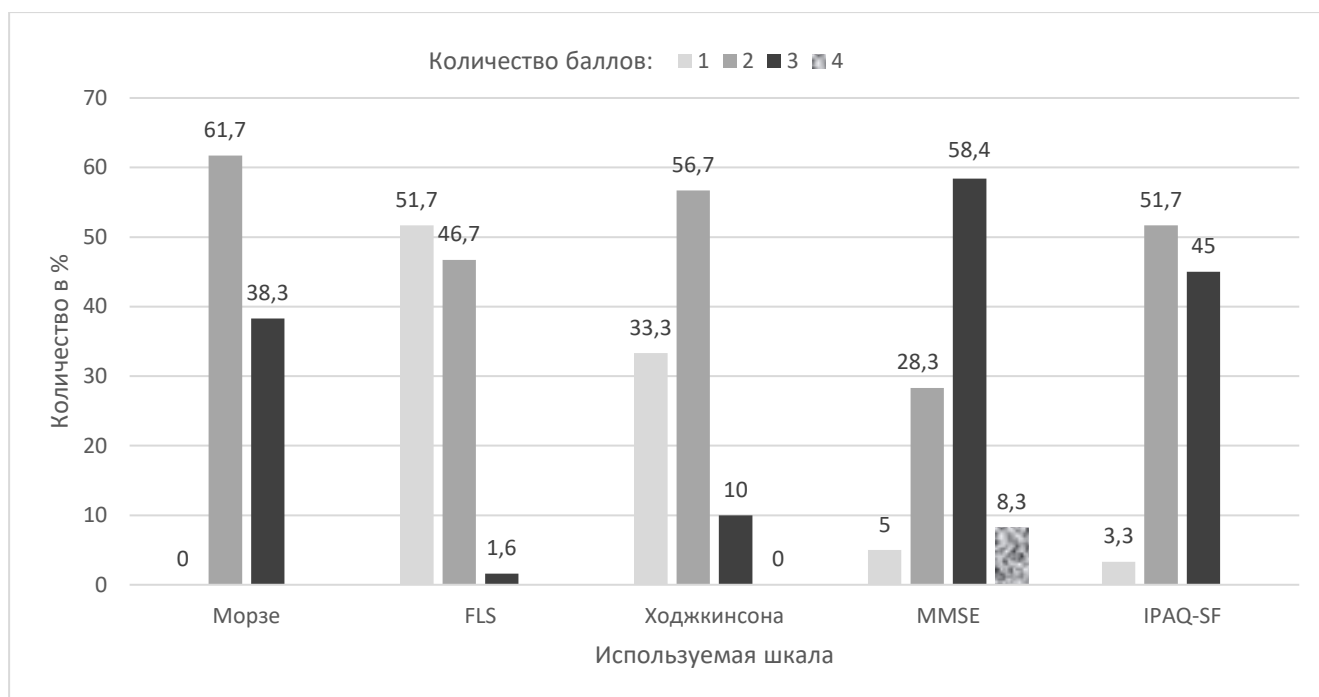


Рисунок 3.1.7. Распределение по категориям в соответствии с баллами шкалы по результатам опросников в группе пациентов без падений.

Оценка по шкале падений Морзе не выявила пациентов с низким риском развития падений как в группе упавших, так и в группе неупавших. В тоже время, 16 пациентов (25%) из группы с падениями и 37 пациентов (46,7%) из группы без падений относились к среднему уровню риска. Оставшиеся 48 пациентов (75%) с падениями в анамнезе и 23 пациента (38,3%) без падений в анамнезе были представлены высоким риском развития падений.

По итогам оценки опросника Falls Risk Status в группе с падениями 24 человека (37,5%), а в группе без падений 31 человека (51,7%) изначально относились к низкому риску развития падений, 35 пациентов (54,7%) из группы с падениями и 28 пациентов (40,6%) из группы без падений обладали средней категорией риска, а 5 человек (7,8%) из группы упавших и 1 человек (1,6%) из группы без анамнеза падений получили результаты, ассоциированные с высоким риском развития падений.

Оценка когнитивного статуса при помощи опросника Ходжкинсона выявила отсутствие когнитивных нарушений у 34 пациентов (53,1%) из группы с падениями и у 20 пациентов (33,3%) из группы без падений. В то же время, у 26 пациентов (40,6%) из группы упавших и у 34 пациентов (56,7%) из группы неупавших

отмечены незначительные когнитивные нарушения. У оставшиеся 4 (6,3%) и 6 (10%) человек, соответственно, в группах упавших и неупавших пациентов по результатам опросника получены средние нарушения умственных способностей. Пациенты с тяжелыми нарушениями в нашей выборке отсутствовали, так как данный факт являлся критерием исключения из исследования.

Оценка психического статуса по шкале MMSE выявила 9 человек (14,1%) из группы с падениями и 3 человек (5%) из группы неупавших без нарушения когнитивных функций, что в сравнении с опросником Ходжкинсона проявило себя как более строгий критерий. 23 человека (35,9%) из группы упавших и 17 человек (28,3%) из группы неупавших проявили предметные когнитивные нарушения. 23 пациента (35,9%) с падениями в анамнезе и 35 пациентов (58,4%) без падений в анамнезе показали деменцию лёгкой степени выраженности. Оставшиеся 9 пациентов (14,1%) из исследуемой группы и 5 пациентов (8,3%) из группы контроля продемонстрировали показатели, соответствующие деменции умеренной степени выраженности. Как и в случае с опросником Ходжкинсона, пациенты с тяжелой деменцией нами в исследование включены не были.

Уровень физической активности согласно результатам оценки опросника IPAQ-SF выявил 24 пациентов (37,5%) с гиподинамией в группе с падениями и 27 пациентов (45%) со сниженной физической активностью в группе без падений. Из оставшихся 41 пациент (64,1%) из группы упавших и у 33 пациентов (55%) из группы неупавших были без гиподинамии, 28 пациентов (43,8%) из основной группы и 31 пациент (51,7%) из группы сравнения отмечали умеренную физическую активность. Однако 12 пациентов (18,8%) из группы с падениями и 2 пациента (3,3%) из группы без падений могли сообщить о хорошем уровне физической активности.

По результатам анализа полученных результатов при использовании методов Хи-квадрат и точного критерия Фишера, нами обнаружено статистически значимое преобладание рисков развития падений при увеличении количества баллов по шкале Морзе (в группе с падением среднее значение составило $2,75 \pm 0,4$, в то время как в группе без падений – $2,4 \pm 0,5$) ($p < 0,001$). Также мы отметили снижение уровня

физической активности согласно опроснику IPAQ-SF в группе пациентов без падений в анамнезе (у упавших среднее значение $2,2 \pm 0,7$, в то время как в группе без падений это значение составило $2,4 \pm 0,6$) ($p=0,03$).

Отмечается тенденция к более сохранному когнитивному статусу согласно результатам по шкале MMSE ($p=0,06$) у упавших пациентов.

Различия в полученных результатах опросника Ходжкинсона и Шкалы FLS по нашим данным не показали статистической значимости ($p>0,05$) (табл. 3.1.8 и рис. 3.1.8).

Таким образом, 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.

Таблица 3.1.8

Средние значения и квартили категории по результатам использования опросников и их различия между исследуемыми группами

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		
Falls Risk Status	1	2	2	$1,7 \pm 0,6$	1	1	2	$1,5 \pm 0,5$	0,12
Опросник Ходжкинсона	1	1	2	$1,5 \pm 0,6$	1	2	2	$1,8 \pm 0,6$	0,083
Шкала падений Морзе	2,75	3	3	$2,75 \pm 0,4$	2	2	3	$2,4 \pm 0,5$	<0,001
Шкала MMSE	2	2,5	3	$2,5 \pm 0,9$	2	3	3	$2,7 \pm 0,7$	0,06
Опросник IPAQ-SF	2	2	3	$2,2 \pm 0,7$	2	2	3	$2,4 \pm 0,6$	0,03

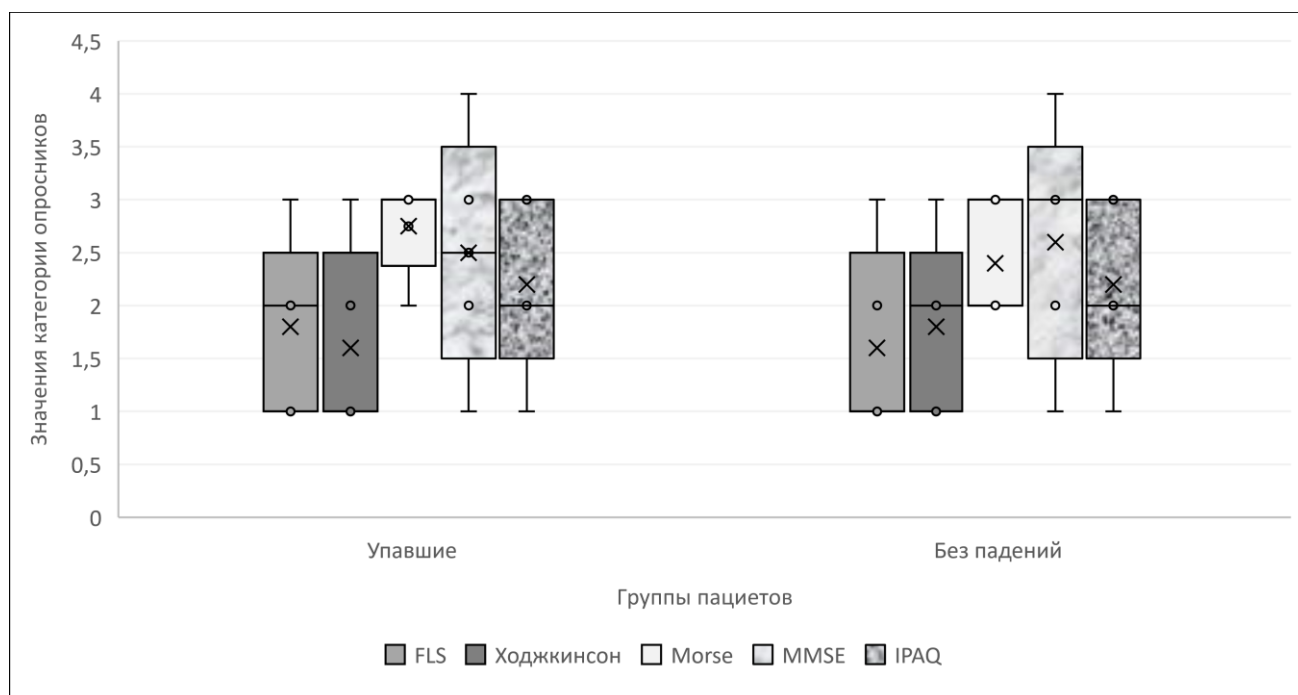


Рисунок 3.1.8. Полученные значения категорий по результатам опросников в исследуемых группах.

Данные результаты были проверены путём разработки прогностической модели (1) для определения вероятности падения в зависимости от значения шкал с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 3 предиктора.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -3,8 + 0,76 \times X_{FLS} + 2,1 \times X_{Morse} - 1,7 \times X_{Ходжкинсон}$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); X_{FLS} – количество баллов по шкале Falls Risk Status; X_{Morse} – количество баллов по опроснику Морзе; $X_{Ходжкинсон}$ – количество баллов согласно шкалы Ходжкинсона.

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как получение больших значений Falls Risk Status и опросника Морзе имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такой фактор, как увеличение

тяжести когнитивных нарушений согласно шкалы шкалы Ходжкинсона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (1) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 34,4% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.1.9 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.1.9

Оценка связи предикторов (ранжированных значений по результатам использования опросников) модели 1 с шансами развития падения

Предиктор	COR(95% CI)	p	AOR(95% CI)	p
Falls Risk Status	1,8 (0,9-3,5)	0,054	2,13 (0,88-5,2)	0,095
Опросник Ходжкинсона	0,54 (0,3-0,97)	0,039	0,18 (0,08-0,4)	<0,001
Шкала падений Морзе	4,6 (2,2-9,9)	<0,001	8,4 (2,9-23,8)	0,001

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.1.9.

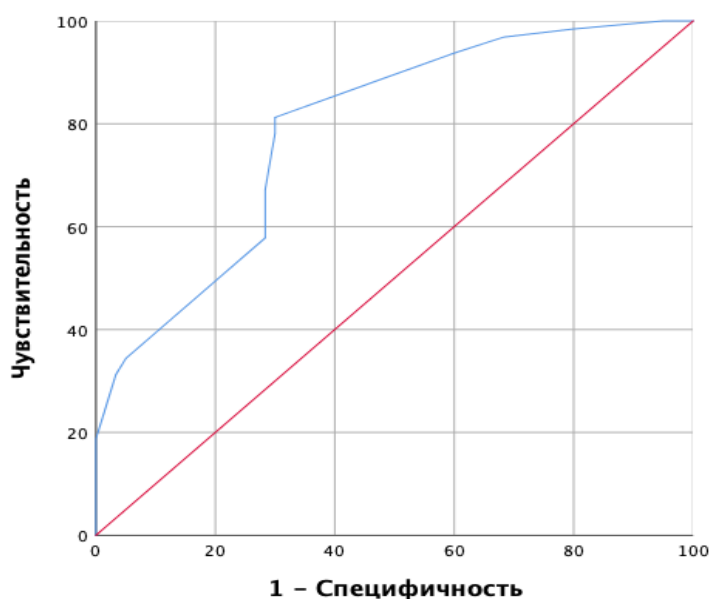


Рисунок 3.1.9. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции 1 (оценка связи результатов опросников в качестве предикторов шансов падения).

Площадь под ROC-кривой составила $0,79 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,7-0,87). Значение логистической функции Р в точке cut-point составило 0,41.

Чувствительность разработанной модели (1) составила 81,3% (52 верных прогнозов из 64 случаев падения), специфичность составила 70 % (42 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений), общая диагностическая эффективность 75,8%.

Следует отметить, что на начальном этапе проведения логистического регрессионного анализа были построены прогностические модели на основе **одноплановых факторов**, включающих либо результаты используемых в исследовании диагностических шкал, либо лекарственные препараты, получаемыми пациентами, либо пациентов, имеющих определенные нозологические формы сопутствующей патологии.

Достоверных различий между группами в связи с использованием вспомогательных средств передвижения (костыли, ходунки, трость), а также их совокупности, нами выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3.1.10 и рис. 3.1.10).

Таблица 3.1.10

Сравнение частоты использования вспомогательных средств передвижения в группах упавших и неупавших пациентов (N=124).

Используемое вспомогательное средство передвижения	Количество в группах n (%)		Достоверность различий между группами (p)
	Упавшие (n=64)	Без падений (n=60)	
Трость	27 (42,2%)	22 (36,7%)	0,58
Костыли	1 (1,6%)	1 (1,7%)	1
Ходунки	4 (6,3%)	2 (3,3%)	0,68
Трость / костыли / ходунки	29 (45,3%)	24 (40%)	0,59
Придерживается за стены	7 (10,9%)	8 (13,3%)	0,79
Без вспомогательных средств	31 (48,4%)	29 (48,3%)	1

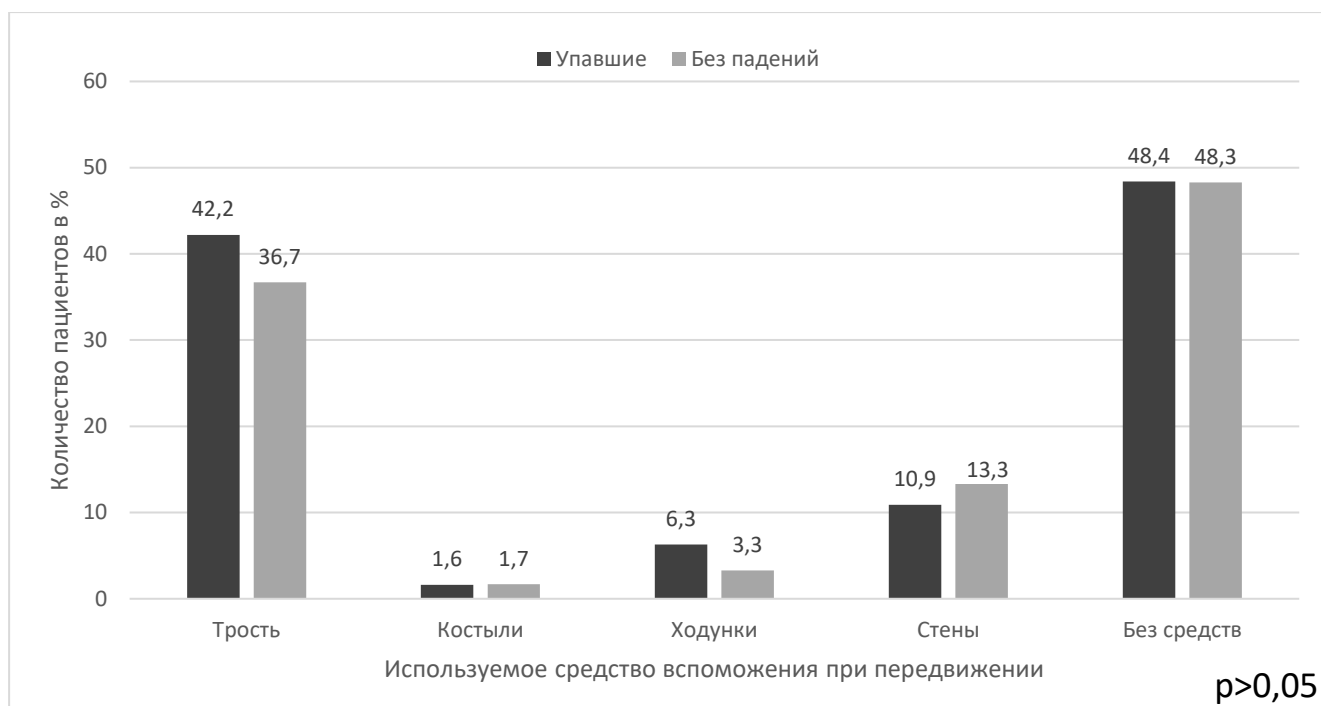


Рисунок 3.1.10. Распределение по частоте использования вспомогательных средств передвижения в группах упавших и неупавших пациентов.

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

Для оценки характера получаемой терапии на амбулаторном и госпитальном этапе проведена оценка историй болезни и опрос пациентов с проведением статистического анализа на определение связи между группами.

При проведении анализа 124 историй болезни нами выделены две группы пациентов – основная и контрольная.

К основной группе (n=64) относились пациенты с падениями в анамнезе на протяжении последних 12 месяцев. Контрольную группу (n=60) составили пациенты без падений в анамнезе за последние 12 месяцев.

Был составлен список принимаемых ЛС по международным непатентованным наименованиям (МНН) для каждого пациента, полученный из листа назначений и путём опроса самостоятельно принимаемой терапии. Опрос проводился как дополнительный метод для объективизации проводимой фармакотерапии, так как ввиду особенностей оформления документации в некоторых отделениях многопрофильного стационара некоторые группы ЛС,

зачастую принимаемы пациентами самостоятельно, в листах назначений указаны не были. Отдельно проводилось внесение в списки компонентов комбинированных ЛС, имеющих в своём составе несколько фармакологических субстанций с различными МНН.

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 списки получаемой терапии были проверены на предмет отношения препаратов к 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 - $3,45 \pm 0,68$. Статистическая значимость различий между группами по общему количеству принимаемых препаратов нами не получена ($p > 0,05$). Результаты распределения ЛСПРП по группам представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1

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 бета-адреноблокаторы	10 (15,6%)	8 (13,3%)	0,717	0,802
Ингибиторы АПФ	35 (54,7%)	38 (63,3%)	0,328	0,365
Тиазидные диуретики	30 (46,9%)	38 (63,3%)	0,08	0,103
Сартаны	21 (32,8 %)	21 (35%)	0,797	0,851
Блокаторы Са каналов	20 (31,3%)	22 (36,7%)	0,524	0,572

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
Амиодарон	2 (3,1 %)	2 (3,3%)	0,948	1,0
Мебгидролин	1 (1.6 %)	3 (5%)	0,279	0,353
Дигоксин	1 (1,6 %)	2 (3,3%)	0,521	0,61
Моксонидин	1 (1,6%)	0 (0%)	0,331	1,0

Как видно из таблицы 3.2.1, наиболее часто назначаемыми препаратами были бета-адреноблокаторы. Они обнаружены в целом у 121 пациента (97,6%), причем у 62 пациентов (96,9% группы) с анамнезом падений и 59 пациентов (98,3% группы) без падений в анамнезе. Из них у 81 пациента (66,9%) бета-адреноблокаторы были представлены метопрололом у 33 упавших пациентов (51,6%) и 48 пациентов (80%) без падений, оставшиеся 40 пациентов (33,1%), включая 29 пациентов (45,3% группы) с падениями и 11 пациентов (18,3% группы) без падений, принимали бисопролол. Офтальмологическую форму бета-адреноблокаторов (бетаксоллол, тимолол) использовали 18 пациентов (14,5%), включая 10 упавших (15,6% группы) и 8 неупавших (13,3% группы) пациентов, при этом все они параллельно принимали и пероральные формы бета-адреноблокаторов. Следующими по частоте назначения выступили ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ: лизиноприл, периндоприл, эналаприл), их назначение отмечено у 73 пациентов (58,9%) всего в обеих группах, при этом 35 назначений (54,7% группы) в группе с падениями и 38 использований (63,3% группы) в группе без падений в анамнезе. Тиазиды и тиазидоподобные диуретики (гидрохлоротиазид, индапамид) были назначены всего у 68 пациентов (54,8%), из них 30 человек (46,9% группы) составили пациенты с падениями и 38 пациентов (63,3%) без падений в анамнезе. Группа антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартаны: валсартан, лозартан) выявлена всего у 42 пациентов (33,9%), 21 пациент (32,8% группы) в группе

упавших и 21 пациент (35% группы) - неупавших. Аналогичным образом, в целом у 42 пациентов (33,9%) в листах назначений присутствовали блокаторы Са-каналов (амлодипин, верапамил), хотя распределение по группам несколько отличалось от такового по сравнению с предыдущей группой препаратов, а именно: они были отмечены у 20 пациентов (31,3% группы) с падениями и у 22 пациентов (36,7% группы) без падений в анамнезе. Зопиклон встречался всего у 37 пациентов (29,8%), причем данный препарат принимали 8 упавших пациентов (12,5% группы) и 29 пациентов (48,3% группы) без падений в анамнезе. Нитраты (пролонгированные формы изосорбида мононитрата и изосорбида динитрата) встречались всего у 23 пациентов (18,5%), причем у 4 упавших пациентов (6,6% группы) и 19 неупавших пациентов (31,7% группы). Ряд пациентов принимал непролонгированные формы нитратов (изосорбида динитрат, нитроглицерин), но так как наряду с ними присутствовали и пролонгированные формы, то отдельный подсчет этих форм препаратов нами не проводился. Следующими по частоте назначений из группы ЛСПРП выступили петлевые диуретики (торасемид, фуросемид), они присутствовали в листах назначений всего 18 пациентов (14,5%), у 3 пациентов (4,7% группы) с падениями и у 15 пациентов (25% группы) без падений в анамнезе. Бензодиазепин (в виде феназепама) был назначен всего у 12 человек (9,7%), причем у 10 пациентов (15,6% группы) с падениями и у 2 пациентов (3,3%) без падений в анамнезе. Амиодарон и мебгидролин назначались всего у 4 человек (3,2%), при этом амиодарон был представлен у 2 упавших пациентов (3,1% группы) и у 2 пациентов (3,3% группы) без падений. Мибгидролин же принимал 1 упавший пациент (1,6% группы) и 3 пациента (5% группы) без падений. Дигоксин был назначен всего у 3 пациентов (2,4%) – у 1 человека (1,6% группы) с падением в анамнезе и у 2 человек (3,3% группы) без падений. Моксонидин же принимал 1 пациент (1,6% группы и 0,8% от общего числа) из группы падений, и отсутствовал в назначениях пациентов без падений в анамнезе. Другие препараты из группы ЛСПРП в нашей выборке представлены не были.

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), $p=0,002$) (табл. 3.2.2 и рис. 3.2.1).

Таблица 3.2.2

**Достоверные результаты сравнения пациентов, принимающих ЛСПРП,
между группами с падениями и без с использованием различных
статистических показателей**

Препарат	Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
Бензодиазепин	χ^2 Пирсона	5,353	1	0,021
	Отношение правдоподобия	5,836	1	0,016
	Точный критерий Фишера	-	-	0,031
Зопиклон	χ^2 Пирсона	18,994	1	<0,001
	Отношение правдоподобия	19,816	1	<0,001
	Точный критерий Фишера	-	-	<0,001
Петлевые диуретики	χ^2 Пирсона	10,297	1	0,001
	Отношение правдоподобия	11,028	1	0,001
	Точный критерий Фишера	-	-	0,002
Нитраты	χ^2 Пирсона	13,242	1	<0,001
	Отношение правдоподобия	14,098	1	<0,001
	Точный критерий Фишера	-	-	<0,001

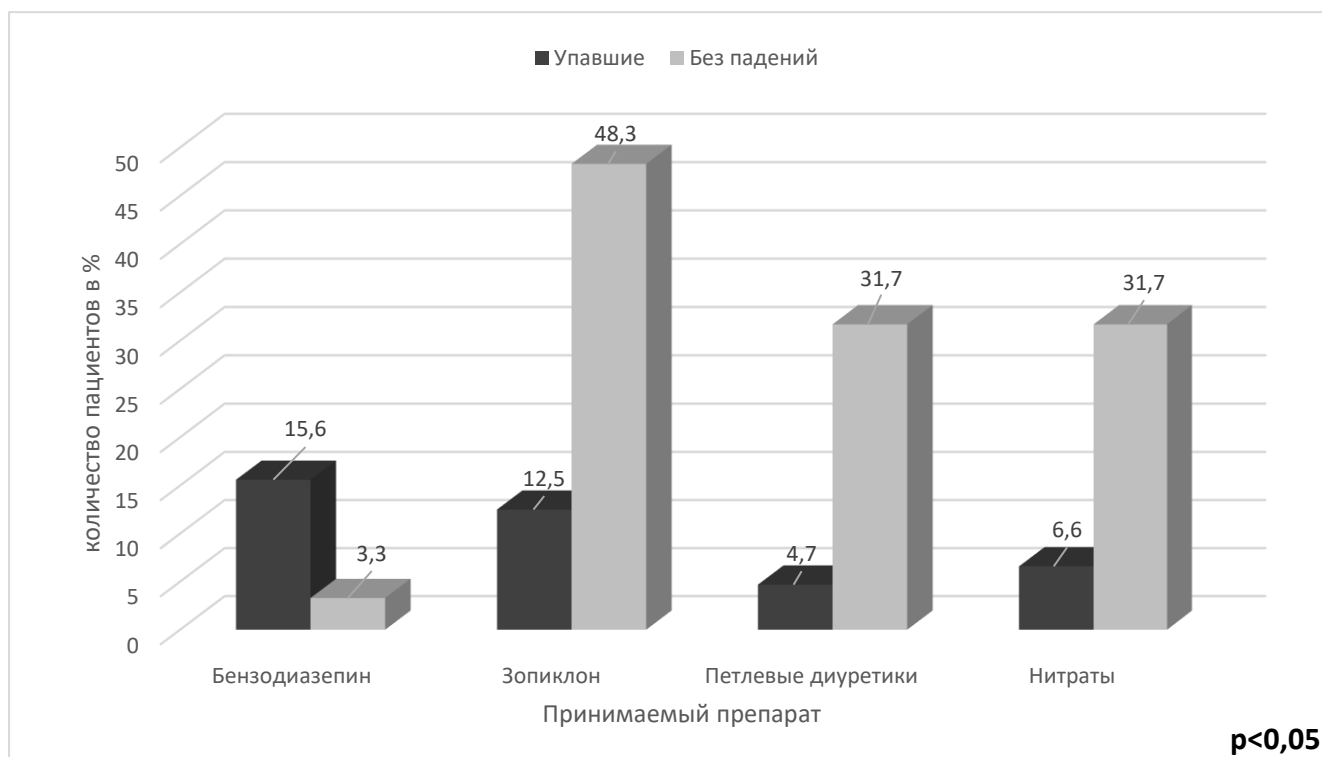


Рисунок 3.2.1. Распределение упавших и неупавших пациентов, принимающих группы АЭПРП, с достоверными различиями.

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), $p=0,08$) (табл. 3.2.3 и рис. 3.2.2). 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 3.2.3

Результаты сравнения пациентов, принимающих тиазидные диуретики, между группами с падениями и без с использованием различных статистических показателей

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	3,07	1	0,08
Отношение правдоподобия	3,085	1	0,079
Точный критерий Фишера	-	-	0,103

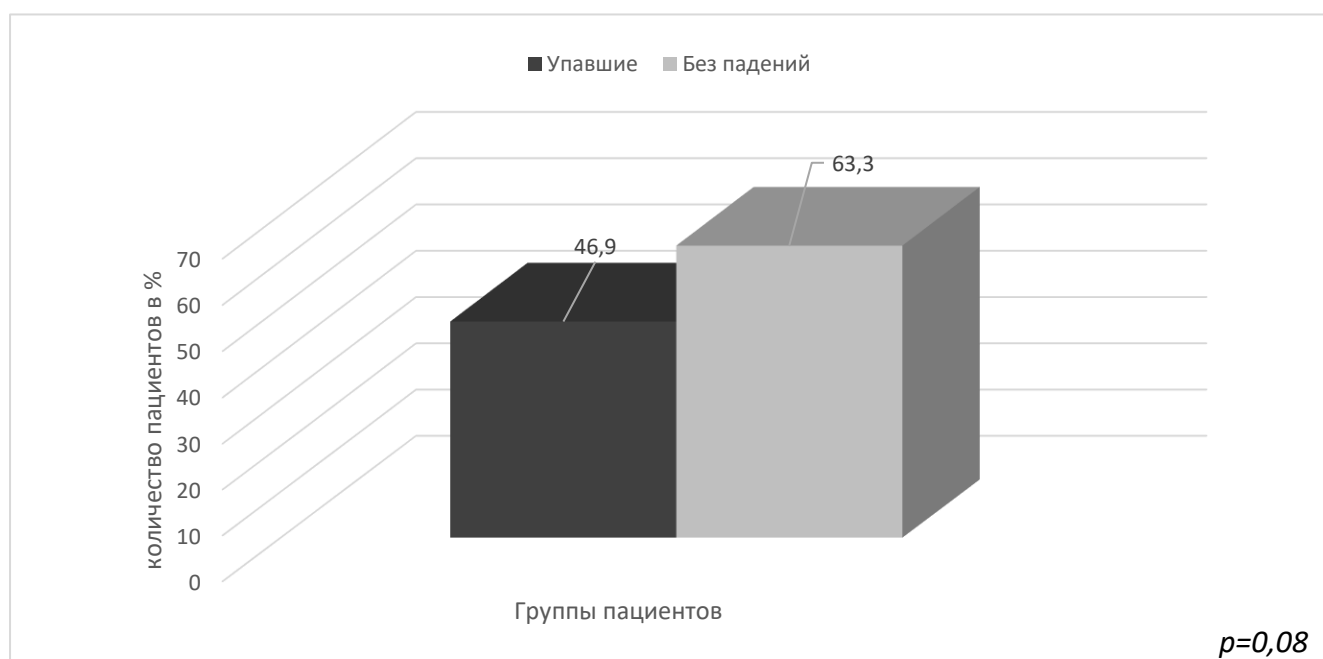


Рисунок 3.2.2. Распределение упавших и неупавших пациентов, принимающих тиазидные диуретики.

Так же при отдельном анализе подгрупп назначаемых бета-адреноблокаторов, а именно между назначением бисопролола и метопролола было определено 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 бета-адреноблокаторов в форме капель (офтальмологических) при сравнении между группами статистической значимости различий не выявило ($p>0,05$) (табл. 3.2.4 и рис. 3.2.3).

Таблица 3.2.4

**Результаты сравнения пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы,
между группами с падениями и без с использованием различных
статистических показателей**

Препарат	Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
Бета-адреноблокаторы	χ^2 Пирсона	0,279	1	0,597
	Отношение правдоподобия	0,285	1	0,593
	Точный критерий Фишера	-	-	1,0
Бисопролол	χ^2 Пирсона	10,315	1	0,001
	Отношение правдоподобия	10,613	1	0,001
	Точный критерий Фишера	-	-	0,002
Метопролол	χ^2 Пирсона	11,056	1	0,001
	Отношение правдоподобия	11,357	1	0,001
	Точный критерий Фишера	-	-	0,001
Офтальмологические бета-адреноблокаторы	χ^2 Пирсона	0,131	1	0,717
	Отношение правдоподобия	0,131	1	0,717
	Точный критерий Фишера	-	-	0,802

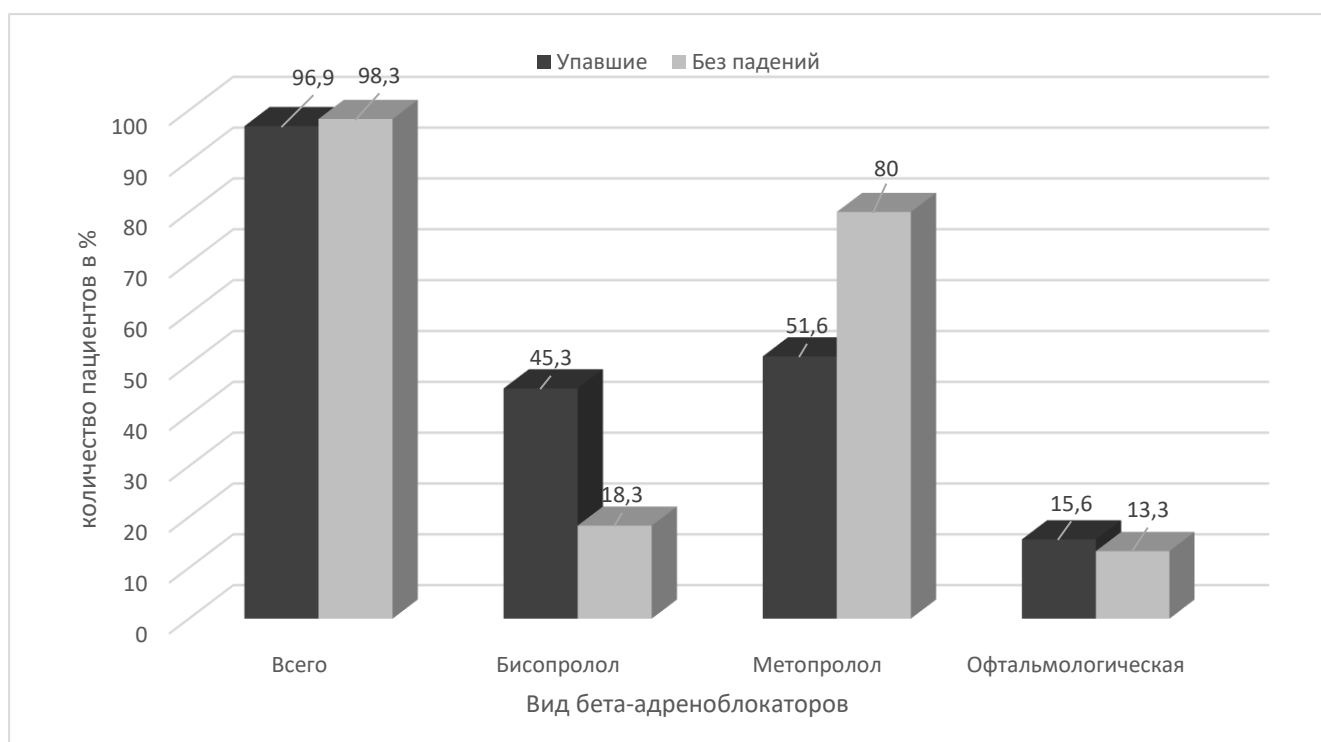


Рисунок 3.2.3. Распределение упавших и неупавших пациентов, принимающих определённые бета-адреноблокаторы.

Далее нами также были проанализированы группы ЛС, не входящие в список светофорной шкалы ЛСПРП, результаты представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5

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

Препарат	Количество назначений в исследуемой группе N(%)	Количество назначений в контрольной группе N(%)	$\chi^2(p)$	Точный критерий Фишера (p)
Ацетилсалициловая кислота - кардиоформа	37 (58,7%)	35 (58,3%)	0,964	1,0
Статины	14 (21,9 %)	21 (35%)	0,105	0,115
ПОАК	15 (23,4%)	16 (26,7%)	0,678	0,685
Спиронолактон	10 (15,6 %)	18 (30%)	0,056	0,085
Гипогликемические препараты	20 (31,3%)	4 (6,7%)	0,001	0,001
НПВС	14 (21,9%)	9 (15%)	0,325	0,363
Омепразол	17 (26,6%)	6 (10%)	0,018	0,021
Левотироксин натрия	6 (9,4%)	6 (10%)	0,906	1,0

Препараты железа	5 (7,8%)	6 (10%)	0,669	0,758
Препараты магния	3 (4,7%)	6 (10%)	0,255	0,313
Цефалоспорины	6 (9,4 %)	3 (5%)	0,348	0,493
Альфа-адреноблокаторы	2 (3,1%)	6 (10%)	0,119	0,154
Пирацетам	6 (9,4 %)	2 (3,3%)	0,171	0,275
Нитроксолин	1 (1,6%)	7 (11,7%)	0,022	0,029
Лаптаконитин	2 (3,1%)	3 (5%)	0,702	1,0
Настойка Кватера	0 (0%)	4 (6,7%)	0,036	0,052

Как видно из таблицы 3.2.5, наиболее часто назначаемыми препаратами не из группы ЛСПРП выступила ацетилсалициловая кислота в кардиоформе (ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке), подобные препараты отмечены в листах назначений всего 72 пациентов (58,1%), у 37 пациентов (58,7% группы) упавших и у 35 неупавших пациентов (58,3% группы). Вторыми по частоте выступили статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), их принимали всего 35 пациентов (28,2%) - 14 пациентов (21,9% группы) с падениями и 21 пациентов (35% группы) без падений в анамнезе. На третьем месте стоят непрямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан), они назначены всего 31 пациенту (25%) – 15 упавшим пациентам (23,4% группы) и у 16 пациентов (26,7% группы) без падений в анамнезе. Спиринолактон отмечен всего у 28 пациентов (22,6%) у 10 пациентов (15,6% группы) с падениями и у 18 пациентов (30% группы) без анамнеза падений. Гипогликемические препараты (метформин, вилдаглиптин, глибенкламид, эмпаглифлозин, инсулин человеческий средней и короткой продолжительности действия) принимали всего 24 пациента (19,4%), 20 упавших пациентов (31,3% группы) и 4 неупавших (6,7% группы). НПВС (диклофенак, парацетамол, лорноксикам, мелоксикам, кетопрофен, кеторолак, метамизол натрия) встречаются всего у 23 человек (18,5%), у 14 пациентов (21,9% группы) с падениями и у 9 пациентов (15% группы) без падений в анамнезе. Ингибиторы протонного насоса были представлены омепразолом, их принимали всего 23 человека (18,5%), 17

пациентов (26,6% группы) с анамнезом падений и 6 неупавших (10% группы). Левотироксин натрия принимали всего 12 (9,7%) человек, 6 упавших (9,4% группы) и 6 пациентов (10% группы) без падений. Препараты железа (в виде гидроксида 3-х валентного железа в пероральной форме либо в форме для в/в введения) были назначены всего 11 пациентам (8,9%), 5 пациентов (7,8% группы) с падением и 6 пациентов (10% группы) без анамнеза падений. Препараты магния (в форме внутривенного раствора магния сульфат или пероральной форме гидроксида магния) принимали всего 9 человек (7,6%), 3 пациента (4,7% группы) с падением в анамнезе и 6 неупавших (10% группы). Цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим) были назначены всего 9 пациентам (7,6%), 6 упавшим пациентам (9,4% группы) и 3 пациентам (5% группы) без падений. Альфа-адреноблокаторы (тамсулозин, доксазозин) принимали всего 8 человек (6,5%), 2 пациента (3,1% группы) с падениями в анамнезе и 6 пациентов (10% группы) без падений. Пирацетам обнаружен в листах назначений также всего у 8 пациентов (6,5%), у 6 упавших пациентов (9,4% группы) и у 2 неупавших (3,3% группы). Аналогичным образом, всего у 8 человек (6,5%) был назначен нитроглицерин, у 1 упавшего пациента (1,6%) и у 7 пациентов (11,7%) без падений. Лаптаконитин отмечен в листах назначений всего 5 пациентов (4%), у 2 упавших пациентов (3,1% группы) и у 3 пациентов (5% группы) без падений в анамнезе. Настойку Кватера (настойка валерианы + перечная мята + натрия бромид + магния сульфат + кофеина бензоат) использовали 4 пациента (3,2% от общего числа, 6,7% группы) без анамнеза падений, в то время, как у упавших пациентов подобное назначение отсутствовало.

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 нитроглицерином (ОШ (95% ДИ) = 0,1 (0,01-1,0), $p=0,03$) показало статистически значимое более частое применение у пациентов без падений. Аналогичным образом представлено использование настойки Кватера, 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 ($\chi^2=4,409$, $p=0,036$), (табл. 3.2.6 и рис. 3.2.4).

Таблица 3.2.6

Достоверные результаты сравнения пациентов, принимающих препараты не относящиеся к ЛСПРП, между группами с падениями и без с использованием различных статистических показателей

Препарат	Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
Гипогликемические	χ^2 Пирсона	11,99	1	0,001
	Отношение правдоподобия	12,959	1	<0,001
	Точный критерий Фишера	-	-	0,001
Омепразол	χ^2 Пирсона	5,623	1	0,018
	Отношение правдоподобия	5,839	1	0,016
	Точный критерий Фишера	-	-	0,021
Нитроксолин	χ^2 Пирсона	5,238	1	0,022
	Отношение правдоподобия	5,796	1	0,016
	Точный критерий Фишера	-	-	0,029
Настойка Кватера	χ^2 Пирсона	4,409	1	0,036
	Отношение правдоподобия	5,95	1	0,015
	Точный критерий Фишера	-	-	<i>0,052</i>



Рисунок 3.2.4. Распределение упавших и неупавших пациентов, принимающих группы препаратов, не относящихся к ЛСПРП, показавших статистическую достоверность в различиях.

Также нами с использованием метода χ^2 Пирсона отмечена тенденция к статистически значимому более частому назначению спиронолактона в группе пациентов без падений в анамнезе (ОШ (95% ДИ) = 0,43 (0,18-1,03), $p=0,056$), (табл. 3.2.7 и рис. 3.2.5).

Таблица 3.2.7

Результаты сравнения пациентов, принимающих спиронолактон, между группами с падениями и без с использованием различных статистических показателей

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	3,66	1	0,056
Отношение правдоподобия	3,69	1	0,055
Точный критерий Фишера	-	-	0,085

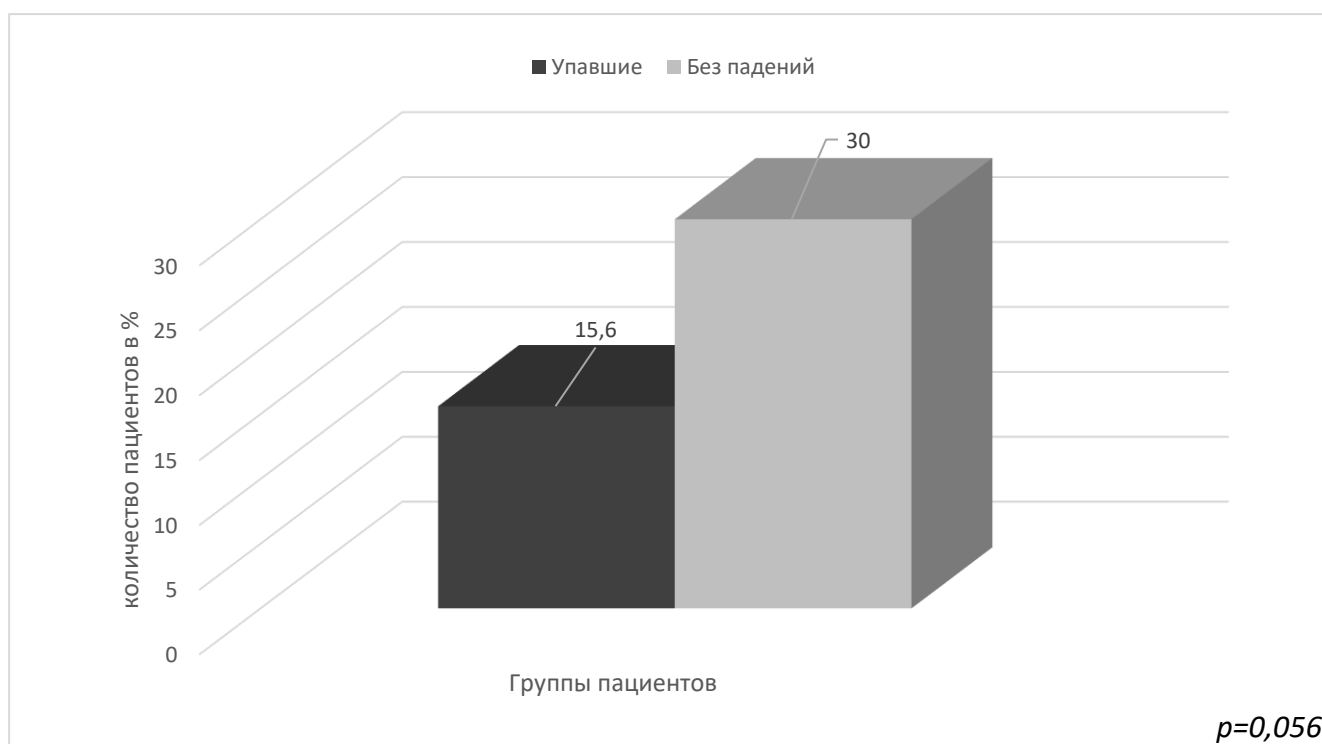


Рисунок 3.2.5. Распределение упавших и неупавших пациентов, принимающих спиронолактон.

Ряд препаратов назначались в единичных случаях ($n \leq 4$). К примеру, варфарин принимали всего 4 пациента (32%), 1 упавший пациент (1,6% группы) и 3 пациента (5% группы) без падений. Метилэтилпиридинол был представлен в листах назначений всего 4 пациентов (3,2%) – у 2 человек (3,1%) из группы с падениями и у 2 человек (3,3%) из группы без падений, в то время как аллопуринол был назначен всего 2 пациентам (1,6%) – 1 упавшему пациенту (1,6% группы) и 1 пациенту (1,7% группы) без анамнеза падений. Другой редко встречающийся препарат из нашей выборки, а именно ранитидин ($n=1$ – 1,7% группы) отмечен только в группе без падений. Достоверных различий в группах сравнения в данных случаях расчёты не выявили ($p > 0,05$). В связи с этим на подобных препаратах и группах препаратов мы отдельно не останавливаемся.

Исключением является назначение глюкокортикоидных препаратов (преднизолон, будесонид) всего у 3 пациентов (2,4%), которое было выявлено только в группе с падениями (4,7% группы) и показавшими тенденцию к статистической значимости при расчётах с использованием метода χ^2 Пирсона ($p=0,09$) (табл. 3.2.8).

Таблица 3.2.8

Результаты сравнения пациентов, принимающих глюкокортикоидные препараты, между группами с падениями и без с использованием различных статистических показателей

Статистический показатель	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	2,88	1	0,09
Отношение правдоподобия	4,04	1	0,044
Точный критерий Фишера	-	-	0,245

Следующим этапом - на основании полученных данных была проведена разработка прогностической модели (2) с помощью метода бинарной логистической регрессии с целью определения вероятности падения в зависимости от принимаемых препаратов. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 12 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{БАБ}}$ – прием бета-адреноблокаторов (0 - нет, 1 - да); $X_{\text{а блок}}$ – прием альфа-адреноблокаторов (0-нет, 1-да); $X_{\text{иАПФ}}$ – прием ингибиторов АПФ (0-нет, 1-да); $X_{\text{тиазиды}}$ – прием тиазидных диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{сартаны}}$ – прием сартанов (0-нет, 1-да); $X_{\text{петлевые д}}$ – прием петлевых диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{нитраты}}$ – прием нитратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{парацетам}}$ – прием

пирацетама (0-нет, 1-да); $X_{\text{статины}}$ – прием статинов (0-нет, 1-да); $X_{\text{Цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да).

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, гипогликемических препаратов, пирацетама 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, так как имеют обратную связь с вероятностью падений.

Полученная математическая модель (2) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 40% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.9 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.9

Оценка связи предикторов (ЛС) модели 2 с шансами развития падения

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Бета-адреноблокаторы	0,5 (0,04-5,9)	1,000	8,6 (1,8-40,4)	0,007
Альфа-адреноблокаторы	0,3 (0,06-1,5)	0,154	0,14 (0,03-0,7)	0,017
Ингибиторы АПФ	0,7 (0,34-1,4)	0,328	1,27 (0,44-3,65)	0,663
Тиазидные диуретики	0,52 (0,25-1,1)	0,08	0,43 (0,21-0,9)	0,023
Сартаны	0,9 (0,43-1,9)	0,797	0,94 (0,3-2,89)	0,914
Петлевые диуретики	0,15 (0,04-0,5)	0,002	0,05 (0,01-0,24)	<0,001
Нитраты	0,14 (0,05-0,45)	<0,001	0,35 (0,1-1,2)	0,093
Гипогликемические препараты	6,4 (2,1-19,9)	0,001	3,7 (1,6-8,7)	0,003
Пирацетам	3,0 (0,58-15,5)	0,275	2,6 (0,6-11,5)	0,202
Статины	0,5 (0,24-1,15)	0,105	0,6 (0,27-1,3)	0,207
Цефалоспорины	1,97 (0,5-8,24)	0,493	4,2 (1,2-15,8)	0,034
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,6 (0,23-1,6)	0,313

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.6.

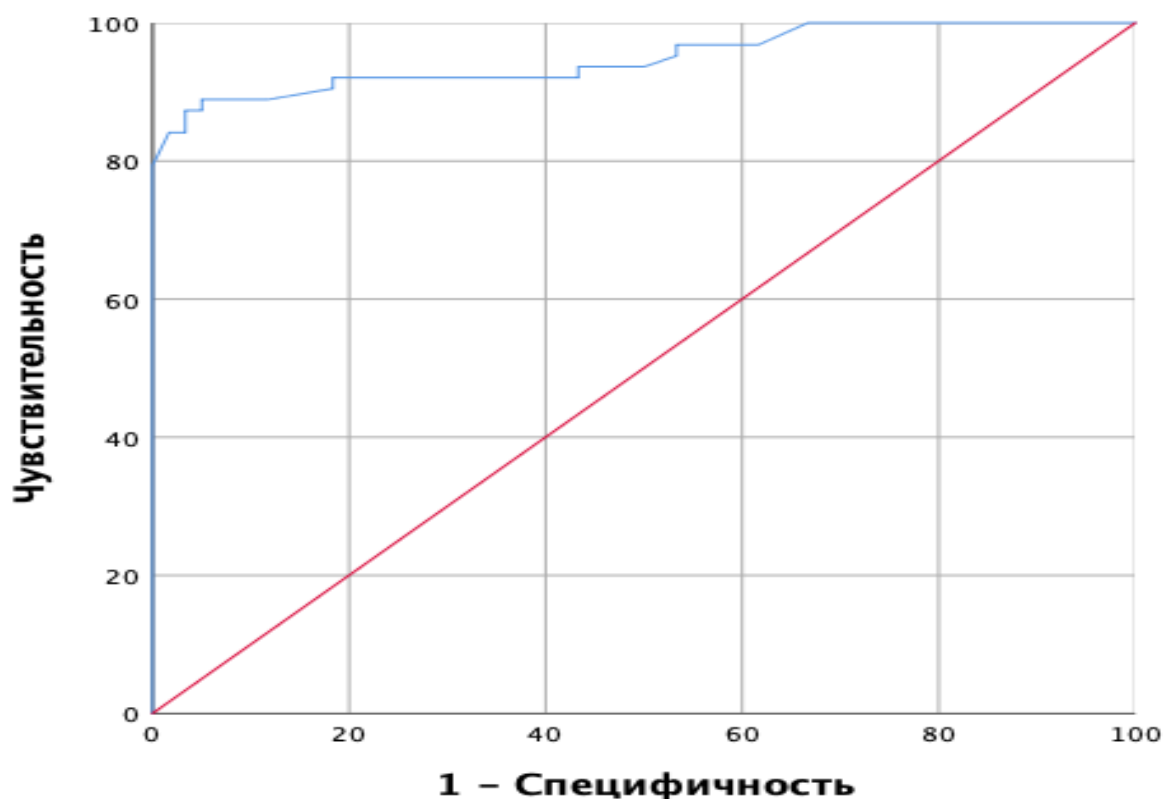


Рисунок 3.2.6. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции 2 (оценка связи лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения)

Площадь под ROC-кривой составила $0,935 \pm 0,021$ (95% ДИ: 0,893-0,977), а значение логистической функции P в точке cut-point 0,37.

Чувствительность разработанной модели составила 90,5% (57 верных прогнозов из 63 случаев падения), специфичность составила 80% (48 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 85,4%.

Согласно построенной статистической модели (2) объединенная группа препаратов под общим наименованием бета-адреноблокаторов (БАБ), включающая в себя селективные и неселективные БАБ перорального приема, а также офтальмологические формы препаратов, показала себя в качестве фактора риска, повышающего развитие падений. Однако при более детальном анализе, а именно

при выделении подгруппы селективных β_1 -адреноблокаторов, в частности бисопролола и метопролола, разработанная с помощью метода бинарной логистической регрессии другая прогностическая модель (3) продемонстрировала противоположную закономерность в виде фактора, снижающего риск развития падений. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 13 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 11,33 - 6,89 \times X_{\text{метопролол}} - 4,85 \times X_{\text{бисопролол}} - 2,81 \times X_{\text{а блок}} - 3,14 \times X_{\text{иАПФ}} - 1,32 \times X_{\text{тиазиды}} - 3,12 \times X_{\text{сартаны}} - 3,64 \times X_{\text{петлевые д}} - 2,77 \times X_{\text{нитраты}} + 3,11 \times X_{\text{гипогликемич}} + 2,91 \times X_{\text{пирацетам}} - 1,63 \times X_{\text{статины}} + 2,7 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 3,51 \times X_{\text{зопиклон}}$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{Метопролол}}$ – прием метопролола (0 - нет, 1 - да); $X_{\text{Бисопролол}}$ – прием бисопролола (0 - нет, 1 - да); $X_{\text{а блок}}$ – прием альфа-адреноблокаторов (0-нет, 1-да); $X_{\text{иАПФ}}$ – прием ингибиторов АПФ (0-нет, 1-да); $X_{\text{тиазиды}}$ – прием тиазидных диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{сартаны}}$ – прием сартанов (0-нет, 1-да); $X_{\text{петлевые д}}$ – прием петлевых диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{нитраты}}$ – прием нитратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пирацетам}}$ – прием пирацетама (0-нет, 1-да); $X_{\text{статины}}$ – прием статинов (0-нет, 1-да); $X_{\text{Цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да).

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пирацетама и цефалоспоринов имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием метопролола, бисопролола, α -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, тиазидных диуретиков, сартанов, петлевых диуретиков, нитратов, статинов и зопиклона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (3) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 74% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.10 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.10

Оценка связи предикторов (лекарственных средств) модели 3 с шансами развития падения

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Бисопролол	3,69 (1,63-8,37)	0,002	0,008 (0,001-23,88)	0,236
Метопролол	0,26 (0,12-0,59)	0,001	0,001 (0,001-3,39)	0,096
Альфа-адреноблокаторы	0,29 (0,05-1,49)	0,154	0,06 (0,006-0,58)	0,015
Ингибиторы АПФ	0,699 (0,34-1,4)	0,328	0,04 (0,003-0,64)	0,022
Тиазиды	0,52 (0,26-1,1)	0,08	0,27 (0,07-1)	0,053
Лозартан	0,9 (0,43-1,9)	0,797	0,04 (0,003-0,69)	0,026
Фуросемид	0,15 (0,04-0,54)	0,002	0,03 (0,002-0,45)	0,012
Нитраты	0,14 (0,05-0,45)	<0,001	0,06 (0,008-0,5)	0,009
Гипогликемические	6,36 (2,03-19,9)	0,001	22,3 (2,82-176,2)	0,003
Пирацетам	3 (0,58-15,48)	0,275	18,32 (0,59-567,44)	0,097
Статины	0,52 (0,24-1,15)	0,105	0,2 (0,046-0,84)	0,028
Цефалоспорины	1,96 (0,47-8,24)	0,493	14,9 (1,46-151,85)	0,022
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,03 (0,005-0,171)	<0,001

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.7.

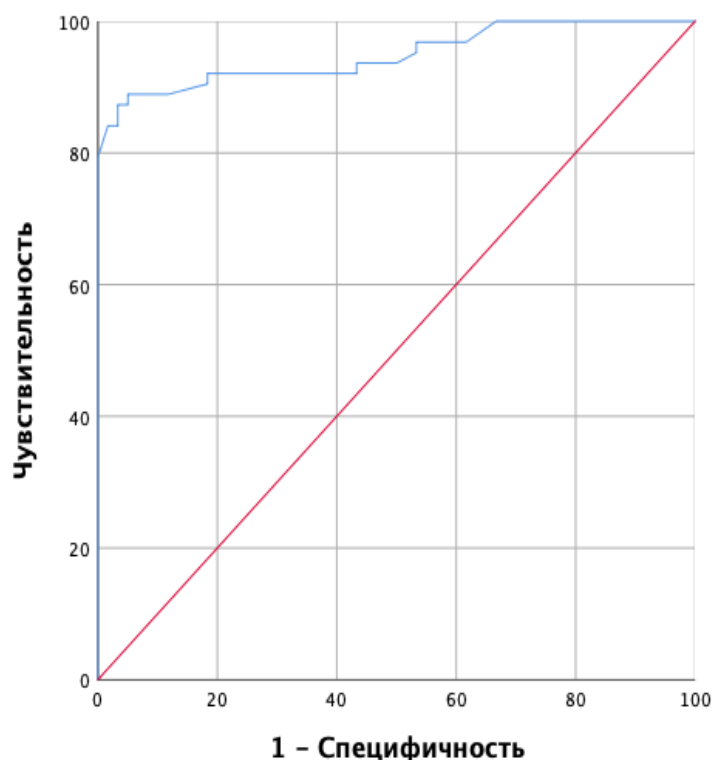


Рисунок 3.2.7. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции \hat{z} (оценка связи лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения).

Площадь под ROC-кривой составила $0,949 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,909-0,988). Значение логистической функции P в точке cut-point 0,54.

Чувствительность разработанной модели составила 88,9% (56 верных прогнозов из 63 случаев падения), специфичность составила 95 % (57 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 91,9%.

Параллельно были построены математические прогностические модели (4, 5) для подобного анализа одноплановых факторов, но для каждого из изучаемых селективных бета-адреноблокаторов, а именно – бисопролола и метопрола, для оценки их роли в генезе падений.

Так, с помощью метода бинарной логистической регрессии в результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция (4), включающая 12 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 4,33 + 1,6 \times X_{\text{бисопролол}} - 2,77 \times X_{\text{а_блок}} - 2,96 \times X_{\text{иАПФ}} - 1,14 \times X_{\text{тиазиды}} - 2,71 \times X_{\text{сартаны}} - 3,65 \times X_{\text{петлевые д}} - 2,79 \times X_{\text{нитраты}} + 2,76 \times X_{\text{гипогликемич}} + 2,39 \times X_{\text{пирацетам}} - 1,67 \times X_{\text{статины}} + 2,45 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 3,01 \times X_{\text{зопиклон}}$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{Бисопролол}}$ – прием бисопролола (0 - нет, 1 - да); $X_{\text{а_блок}}$ – прием альфа-адреноблокаторов (0-нет, 1-да); $X_{\text{иАПФ}}$ – прием ингибиторов АПФ (0-нет, 1-да); $X_{\text{тиазиды}}$ – прием тиазидных диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{сартаны}}$ – прием сартанов (0-нет, 1-да); $X_{\text{петлевые д}}$ – прием петлевых диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{нитраты}}$ – прием нитратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пирацетам}}$ – прием пирацетама (0-нет, 1-да); $X_{\text{статины}}$ – прием статинов (0-нет, 1-да); $X_{\text{Цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да).

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием бисопролола, гипогликемических препаратов, пирацетама и цефалоспоринов имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием α -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, тиазидных диуретиков, сартанов, петлевых диуретиков, нитратов, статинов и зопиклона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (4) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 70% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.11 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.11

Оценка связи предикторов (группа пациентов, принимающих бисопролол и другие лекарственные препараты) модели 4 с шансами развития падения

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Бисопролол	3,69 (1,63-8,37)	0,001	4,93 (1,28-18,98)	0,02
Альфа-адреноблокаторы	0,29 (0,05-1,49)	0,154	0,06 (0,007-0,57)	0,014
Ингибиторы АПФ	0,699 (0,34-1,4)	0,328	0,052 (0,004-0,71)	0,026
Тиазиды	0,52 (0,26-1,1)	0,08	0,32 (0,09-1,15)	0,081
Лозартан	0,9 (0,43-1,9)	0,797	0,067 (0,005-0,92)	0,043
Фуросемид	0,15 (0,04-0,54)	0,002	0,026 (0,002-0,41)	0,01
Нитраты	0,14 (0,05-0,45)	<0,001	0,061 (0,009-0,44)	0,005
Гипогликемические	6,36 (2,03-19,9)	0,001	15,8 (2,35-106,04)	0,005
Пирацетам	3 (0,58-15,48)	0,275	10,89 (0,54-218,5)	0,118
Статины	0,52 (0,24-1,15)	0,105	0,19 (0,05-0,76)	0,019
Цефалоспорины	1,96 (0,47-8,24)	0,493	11,59 (1,22-110,7)	0,033
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,05 (0,011-0,225)	<0,001

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.8.

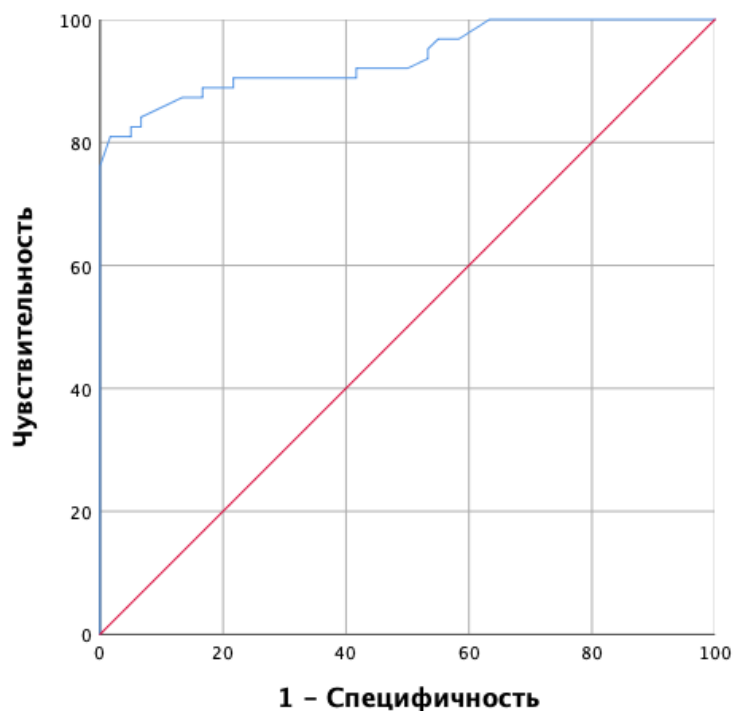


Рисунок 3.2.8. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции 4 (оценка связи бисопролола и лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения).

Площадь под ROC-кривой составила $0,937 \pm 0,022$ (95% ДИ: 0,895-0,98). Значение логистической функции P в точке cut-point 0,556.

Чувствительность разработанной модели составила 87,3% (55 верных прогнозов из 63 случаев падения), специфичность составила 86,7 % (52 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 87,0%.

Также с помощью метода бинарной логистической регрессии в результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена другая логистическая функция (5), включающая 12 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 6,35 - 2,15 \times X_{\text{метопролол}} - 2,79 \times X_{\text{а блок}} - 2,98 \times X_{\text{иАПФ}} - 1,21 \times X_{\text{тиазиды}} - 2,84 \times X_{\text{сартаны}} - 3,55 \times X_{\text{петлевые д}} - 2,8 \times X_{\text{нитраты}} + 2,92 \times$$

$$X_{\text{гипогликемич}} + 2,75 \times X_{\text{пирарцетам}} - 1,69 \times X_{\text{статины}} + 2,66 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 3,26 \times X_{\text{зопиклон}}$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{Бисопролол}}$ – прием бисопролола (0 - нет, 1 - да); $X_{\alpha\text{-блок}}$ – прием альфа-адреноблокаторов (0-нет, 1-да); $X_{\text{ИАПФ}}$ – прием Ингибиторов АПФ (0-нет, 1-да); $X_{\text{тиазиды}}$ – прием тиазидных диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{сартань}}$ – прием сартанов (0-нет, 1-да); $X_{\text{петлевые_д}}$ – прием петлевых диуретиков (0-нет, 1-да); $X_{\text{нитраты}}$ – прием нитратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пирарцетам}}$ – прием пирарцетама (0-нет, 1-да); $X_{\text{статины}}$ – прием статинов (0-нет, 1-да); $X_{\text{Цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да).

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пирарцетама и цефалоспоринов имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием метопролола, α -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, тиазидных диуретиков, сартанов, петлевых диуретиков, нитратов, статинов и зопиклона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (5) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 72,5% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.12 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.12

Оценка связи предикторов (группа пациентов, принимавших метопролол и другие лекарственные средства) модели 5 с шансами развития падения

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Метопролол	0,26 (0,12-0,59)	0,001	0,12 (0,027-0,49)	0,004
Альфа-адреноблокаторы	0,29 (0,05-1,49)	0,154	0,062 (0,006-0,59)	0,016
Ингибиторы АПФ	0,699 (0,34-1,4)	0,328	0,051 (0,004-0,69)	0,026
Тиазиды	0,52 (0,26-1,1)	0,08	0,3 (0,081-1,1)	0,07

Лозартан	0,9 (0,43-1,9)	0,797	0,06 (0,004-0,83)	0,036
Фуросемид	0,15 (0,04-0,54)	0,002	0,03 (0,002-0,496)	0,015
Нитраты	0,14 (0,05-0,45)	<0,001	0,061 (0,008-0,48)	0,008
Гипогликимические	6,36 (2,03-19,9)	0,001	18,45 (2,53-134,6)	0,004
Пирацетам	3 (0,58-15,48)	0,275	15,67 (0,6-404,38)	0,097
Статины	0,52 (0,24-1,15)	0,105	0,184 (0,043-0,79)	0,022
Цефалоспорины	1,96 (0,47-8,24)	0,493	14,28 (1,42-143,9)	0,024
Зописклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,038 (0,008-0,195)	<0,001

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.9.

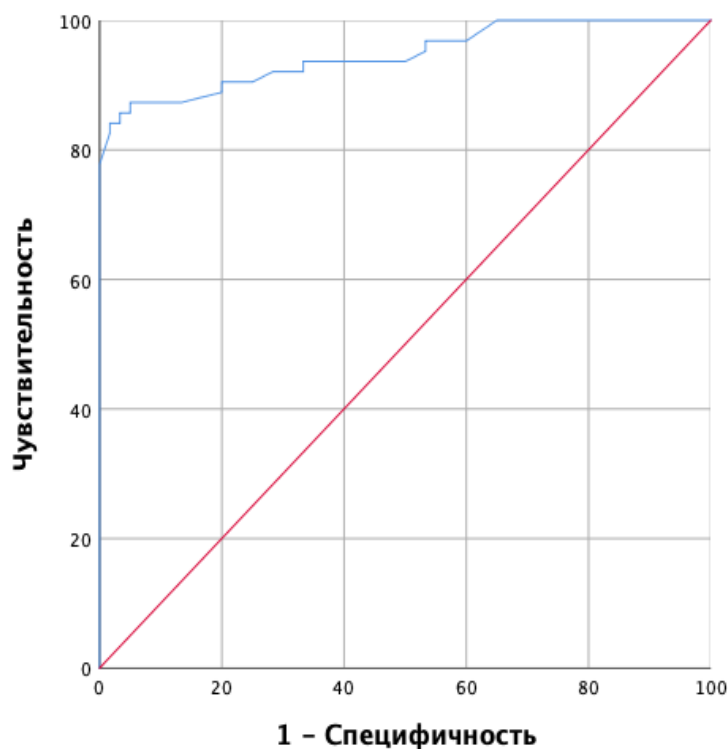


Рисунок 3.2.9. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции \hat{P} (оценка связи метопролола и лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения).

Площадь под ROC-кривой составила $0,946 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,907-0,986). Значение логистической функции P в точке cut-point составило 0,568.

Чувствительность разработанной модели составила 87,1% (55 верных прогнозов из 63 случаев падения), специфичность составила 95 % (57 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 91,1%.

На завершающем этапе проведения логистического регрессионного анализа были построены прогностические модели на основе *многоплановых факторов*, включающих комплекс предикторов, а именно результаты использованных в исследовании диагностических шкал, лекарственные препараты, получаемыми пациентами, имеющими определенные нозологические формы сопутствующей патологии.

Тем же способом, нами была разработана прогностическая модель (6) для определения вероятности падения в зависимости от наличия заболеваний, принимаемых препаратов, значения шкал с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 9 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{БАБ}}$ – прием бета-адреноблокаторов (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пираретам}}$ – прием пираретама (0-нет, 1-да); $X_{\text{цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХБП}}$ – наличие ХБП (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХИГМ}}$ – наличие ХИГМ (0-нет, 1-да); X_{Morse} – количество баллов по шкале Морзе; $X_{\text{Ходжкинсон}}$ – количество баллов по опроснику Ходжкинсона.

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пираретама, цефалоспоринов и увеличение

количества полученных баллов по шкале Морзе 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.

Полученная математическая модель (6) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 75,3% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.13 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.13

Оценка связи предикторов модели 6 (лекарственных средств, сопутствующих заболеваний и результатов опросников) с шансами развития падения

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Бета-адреноблокаторы	0,5 (0,05-6)	1,000	0,01 (0,001-0,35)	0,012
Гипогликемические	6,4 (2-19,9)	0,001	5,7 (1-31,4)	0,045
Пирацетам	3 (0,6-15,5)	0,275	12,5 (1,17-134,7)	0,037
Цефалоспорины	1,97 (0,47-8,2)	0,493	5 (0,8-31,3)	0,084
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,17 (0,04-0,72)	0,016
ХБП	0,04 (0,01-0,12)	<0,001	0,08 (0,02-0,46)	0,004
ХИГМ	0,06 (0,02-0,2)	<0,001	0,09 (0,01-0,8)	0,032
Morse	4,6 (2,2-9,9)	<0,001	22,2 (4,1-120,4)	<0,001
Ходжкинсон	0,54 (0,3-0,97)	0,03	0,21 (0,06-0,82)	0,025

Чувствительность данной модели составила 85,9%, (55 верных прогнозов из 64 случаев падения), специфичность составила 88,3 % (53 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 87,1%.

Похожим образом были построены математические прогностические модели для оценки заболеваний в совокупности с принимаемой терапией или значением шкал и опросников в качестве предикторов развития падений, но новых предикторов и существенных различий в их общей эффективности не выявлено.

Аналогичным образом, нами была разработана прогностическая модель (7) для определения вероятности падения в зависимости от наличия заболеваний, принимаемых препаратов (с выделением групп пациентов, принимающих бисопролол или метопролол), значения шкал с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 10 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 2,91 - 4,02 \times X_{\text{бисопролол}} - 4,8 \times X_{\text{метопролол}} + 1,75 \times X_{\text{гипогликемич}} + 2,7 \times X_{\text{пирарцетам}} + 1,76 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 1,87 \times X_{\text{зопиклон}} - 2,36 \times X_{\text{ХБП}} - 2,31 \times X_{\text{ХИГМ}} + 2,91 \times X_{\text{Morse}} - 1,55 \times X_{\text{Ходжкинсон}},$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{бисопролол}}$ – прием бисопролола (0-нет, 1-да); $X_{\text{метопролол}}$ – прием метопролола (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пирарцетам}}$ – прием пирарцетама (0-нет, 1-да); $X_{\text{цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХБП}}$ – наличие ХБП (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХИГМ}}$ – наличие ХИГМ (0-нет, 1-да); X_{Morse} – количество баллов по шкале Морзе; $X_{\text{Ходжкинсон}}$ – количество баллов по опроснику Ходжкинсона.

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пирарцетама, цефалоспоринов и увеличение количества полученных баллов по шкале Морзе имеют прямую связь с

вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием бисопролола, метопролола, зопиклона, наличие ХБП, ХИГМ, увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно опроснику Ходжкинсона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (7) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 75,7% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.14 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.14

Оценка связи предикторов модели 7, включающей разноплановые факторы (лекарственные средства с выделением групп пациентов, принимающих бисопролол или метопролол, сопутствующие заболевания и результаты диагностических шкал и опросников), с шансами развития падения

Предиктор	COR (95%CI)	p	AOR (95% CI)	p
Метопролол	0,27 (0,12-0,59)	0,001	0,008 (0,001-0,3)	0,009
Бисопролол	3,69 (1,63-8,37)	0,002	0,018 (0,001-0,8)	0,038
Гипогликемические	6,4 (2-19,9)	0,001	5,77 (1,02-32,55)	0,047
Пирацетам	3 (0,6-15,5)	0,275	14,83 (1,3-167,1)	0,029
Цефалоспорины	1,97 (0,47-8,2)	0,493	5,79 (0,9-37,1)	0,064
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,154 (0,04-0,69)	0,014
ХБП	0,04 (0,01-0,12)	<0,001	0,094 (0,02-0,53)	0,007
ХИГМ	0,06 (0,02-0,2)	<0,001	0,1 (0,01-0,95)	0,045
Morse	4,6 (2,2-9,9)	<0,001	18,3 (3,3-102)	0,001
Ходжкинсон	0,54 (0,3-0,97)	0,03	0,23 (0,06-0,89)	0,034

С помощью ROC - анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.10.

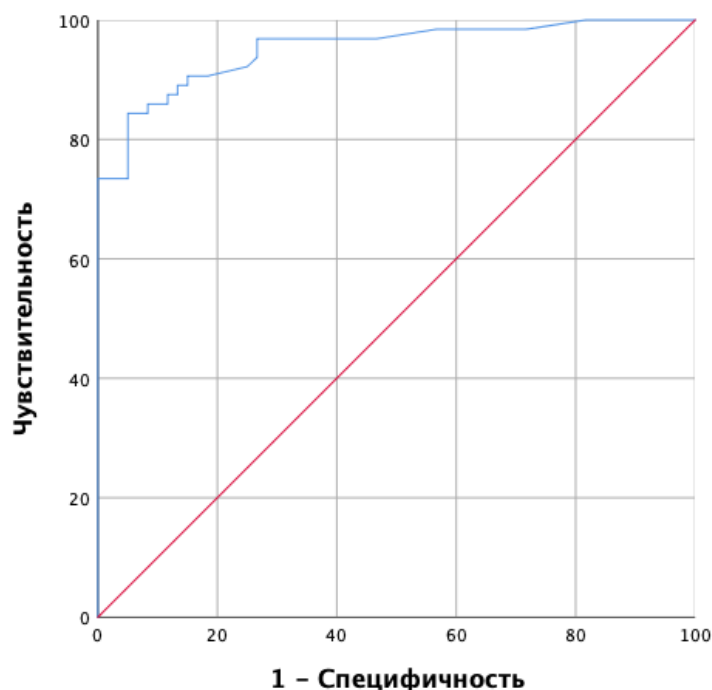


Рисунок 3.2.10. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции (7) оценки связи лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения.

Площадь под ROC-кривой составила $0,951 \pm 0,018$ (95% ДИ: 0,916-0,987), а значение логистической функции P в точке cut-point 0,53.

Чувствительность данной модели составила 85,9%, (55 верных прогнозов из 64 случаев падения), специфичность составила 88,3 % (53 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 87,1%.

Таким образом, обе прогностические модели (6 и 7), построенные на основе многоплановых факторов показали, что прием, как в целом группы БАБ, так и отдельных селективных БАБ (бисопролола и метопролола), пациентами с сопутствующими ХБП, ХИГМН и высокими баллами согласно опроснику Ходжкинсона является безопасными в плане риска падений, с учётом их меньшей физической активности, особенно при низких рисках падения согласно шкалы Морзе.

Однако по аналогии с моделями 4 и 5 были построены логистические функции на основе многоплановых факторов с учётом принимаемой фармакотерапии, сопутствующих заболеваний, результатов опросников и шкал для

оценки влияния отдельных предикторов – бисопролола (модель 8) и метопролола (модель 9).

Так в результате пошагового отбора факторов методом исключения для подгруппы пациентов, получающих бисопролол, была получена логистическая функция (8), включающая 9 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -1,93 + 0,59 \times X_{\text{бисопролол}} + 1,4 \times X_{\text{гипогликемич}} + 2,31 \times X_{\text{пираретам}} + 1,49 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 1,47 \times X_{\text{зопиклон}} - 2,37 \times X_{\text{ХБП}} - 2,21 \times X_{\text{ХИГМ}} + 2,68 \times X_{\text{Morse}} - 1,04 \times X_{\text{Ходжкинсон}},$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{бисопролол}}$ – прием бисопролола (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пираретам}}$ – прием пираретама (0-нет, 1-да); $X_{\text{цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХБП}}$ – наличие ХБП (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХИГМ}}$ – наличие ХИГМ (0-нет, 1-да); X_{Morse} – количество баллов по шкале Морзе; $X_{\text{Ходжкинсон}}$ – количество баллов по опроснику Ходжкинсона.

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием бисопролола, гипогликемических препаратов, пираретама, цефалоспоринов и увеличение количества полученных баллов по шкале Морзе имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием зопиклона, наличие ХБП, ХИГМ, увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно опроснику Ходжкинсона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (8) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 72,8% факторов, определяющих падение, согласно значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.15 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.15

Оценка связи предикторов модели 8, включающей разноплановые факторы (лекарственные средства с выделением групп пациентов, принимающих бисопролол, сопутствующие заболевания и результаты диагностических шкал и опросников), с шансами развития падения

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Бисопролол	3,69 (1,63-8,37)	0,001	1,8 (0,39-8,3)	0,453
Гипогликемические	6,4 (2-19,9)	0,001	4,1 (0,8-20,5)	0,09
Пирацетам	3 (0,6-15,5)	0,275	10,1 (1,05-97,3)	0,046
Цефалоспорины	1,97 (0,47-8,2)	0,493	4,4 (0,74-26,4)	0,103
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,23 (0,06-0,88)	0,032
ХБП	0,04 (0,01-0,12)	<0,001	0,09 (0,02-0,47)	0,004
ХИГМ	0,06 (0,02-0,2)	<0,001	0,11 (0,01-0,9)	0,041
Morse	4,6 (2,2-9,9)	<0,001	14,6 (3,02-70,6)	0,001
Ходжкинсон	0,54 (0,3-0,97)	0,03	0,35 (0,11-1,15)	0,085

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.11.

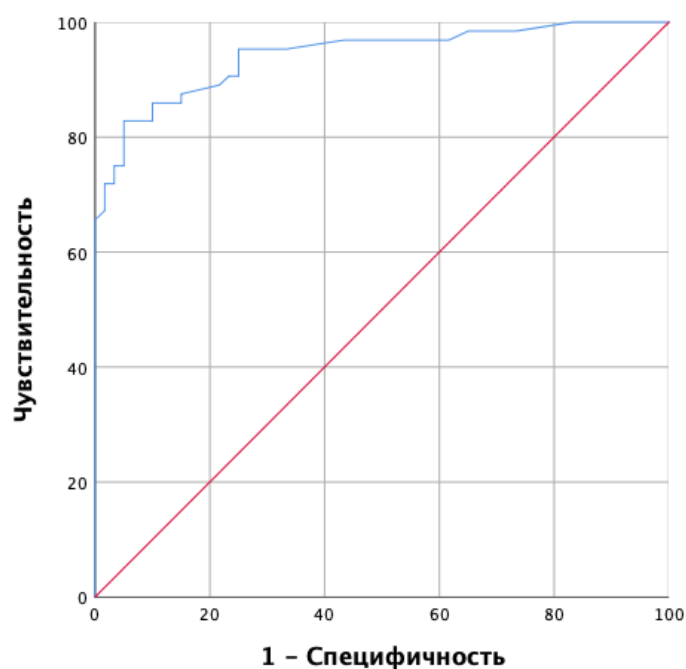


Рисунок 3.2.11. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции (8) оценки связи лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения.

Площадь под ROC-кривой составила $0,942 \pm 0,002$ (95% ДИ: 0,9-0,982), а значение логистической функции Р в точке cut-point 0,51.

Чувствительность данной модели составила 85,9%, (55 верных прогнозов из 64 случаев падения), специфичность составила 90 % (54 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 87,9%.

В результате пошагового отбора факторов методом исключения для подгруппы пациентов, принимающих метопролол, была получена логистическая функция (9), включающая 9 предикторов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -0,74 - 1,2 \times X_{\text{метопролол}} + 1,47 \times X_{\text{гипогликемич}} + 2,49 \times X_{\text{пирарцетам}} + 1,64 \times X_{\text{цефалоспорины}} - 1,59 \times X_{\text{зопиклон}} - 2,28 \times X_{\text{ХБП}} - 2,17 \times X_{\text{ХИГМ}} + 2,58 \times X_{\text{Morse}} - 1,03 \times X_{\text{Ходжкинсон}},$$

где p – вероятность падения (в долях единицы); $X_{\text{метопролол}}$ – прием метопрола (0-нет, 1-да); $X_{\text{гипогликемич}}$ – прием гипогликемических препаратов (0-нет, 1-да); $X_{\text{пирарцетам}}$ – прием пирарцетама (0-нет, 1-да); $X_{\text{цефалоспорины}}$ – прием цефалоспоринов (0-нет, 1-да); $X_{\text{зопиклон}}$ – прием зопиклона (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХБП}}$ – наличие ХБП (0-нет, 1-да); $X_{\text{ХИГМ}}$ – наличие ХИГМ (0-нет, 1-да); X_{Morse} – количество баллов по шкале Морзе; $X_{\text{Ходжкинсон}}$ – количество баллов по опроснику Ходжкинсона.

При оценке регрессионных коэффициентов отмечено, что такие факторы как прием гипогликемических препаратов, пирарцетама, цефалоспоринов и увеличение количества полученных баллов по шкале Морзе имеют прямую связь с вероятностью падений. В свою очередь, такие факторы, как прием метопролола, зопиклона, наличие ХБП, ХИГМ, увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно опроснику Ходжкинсона уменьшают риск падений.

Полученная математическая модель (9) является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель учитывает 73,7% факторов, определяющих падение, согласно

значению коэффициента детерминации. В таблице 3.2.16 – представлены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами падения.

Таблица 3.2.16

Оценка связи предикторов модели 9, включающей разноплановые факторы (лекарственные средства с выделением групп пациентов, принимающих метопролол, сопутствующие заболевания и результаты диагностических шкал и опросников), с шансами развития падения

Предиктор	COR (95%CI)	p	AOR (95% CI)	p
Метопролол	0,26 (0,12-0,59)	0,001	0,3 (0,07-1,4)	0,125
Гипогликемические	6,4 (2-19,9)	0,001	4,36 (0,83-23)	0,083
Пирацетам	3 (0,6-15,5)	0,275	12,1 (1,2-121,9)	0,034
Цефалоспорины	1,97 (0,47-8,2)	0,493	5,16 (0,85-31,4)	0,075
Зопиклон	0,15 (0,06-0,38)	<0,001	0,2(0,05-0,82)	0,025
ХБП	0,04 (0,01-0,12)	<0,001	0,1 (0,02-0,53)	0,006
ХИГМ	0,06 (0,02-0,2)	<0,001	0,114 (0,01-0,97)	0,046
Morse	4,6 (2,2-9,9)	<0,001	13,14 (2,8-62,8)	0,001
Ходжкинсон	0,54 (0,3-0,97)	0,03	0,36 (0,11-1,2)	0,087

С помощью ROC- анализа была определено оптимальное значение прогностической функции P, полученная кривая представлена на рисунке 3.2.12.

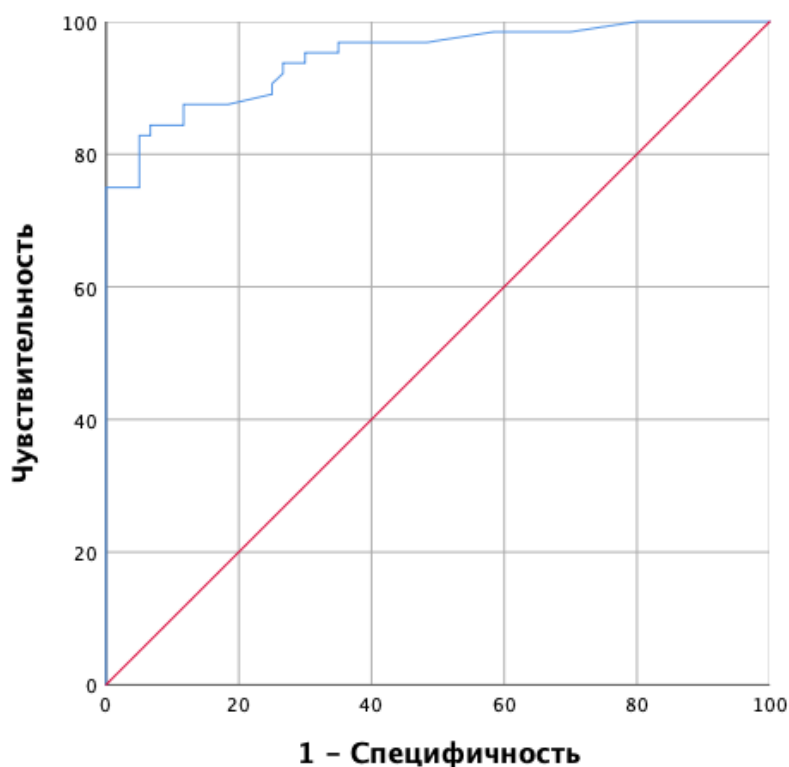


Рисунок 3.2.12. ROC- кривая, характеризующая зависимость прогноза падения от значения логистической функции (9) оценки связи лекарственных средств в качестве предикторов с шансами развития падения.

Площадь под ROC-кривой составила $0,946 \pm 0,019$ (95% ДИ: 0,91-0,983), а значение логистической функции P в точке cut-point 0,478.

Чувствительность данной модели составила 87,5%, (56 верных прогнозов из 64 случаев падения), специфичность составила 88,3 % (53 верных прогнозов из 60 случаев отсутствия падений). Общая диагностическая эффективность 87,9%.

3.3. Обсуждение результатов фармакоэпидемиологического исследования

Полученные результаты исследования показали статистически значимое увеличение рисков развития падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией в сочетании с сахарным диабетом, что определяет подобных пациентов в категорию требующих более пристального внимания в плане обеспечения мероприятий по контролю их клинического состояния, эффективности проводимого лечения и обеспечения проведения мероприятий, направленных на снижение вероятности возникновения падений. В то же время наличие такой сопутствующей патологии, как ХСН, ХИГМ и ХБП, за счёт

тенденции к более низкому уровню физической активности пациентов в нашей выборке чаще отмечались в группе пациентов без падений, что не отменяет необходимости проведения оценки рисков развития падений у данной категории больных и требует дополнительного подтверждения.

Среди диагностических инструментов благоприятно показала себя шкала падений Морзе ($p < 0,001$) – подтвердившая свою прогностическую роль в риске падений. Изолированное использование шкал оценки умственной активности не показывает статистически значимой связи с риском развития падений (шкала MMSE и опросник Ходжкинсона) ($p > 0,05$). Однако при построении математических прогностических моделей обе специализированных шкалы оценка риска падений (Morse и FLS) позволяют прогнозировать это грозное событие, в то время как увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно шкалы Ходжкинсона уменьшает риск падений, что характеризует ментальный статус составным, но не основным параметром в генезе развития падений.

Для оценки вышеозначенных рисков представляется возможным использование существующих шкал оценки риска падений, так как наше исследование подтвердило достоверную связь с вероятностью падений по шкале Морзе, и с тенденцией к статистической значимости – по шкале «Falls Risk Status». При этом мы отметили обратную корреляцию с вероятностью падений при изолированном использовании шкалы Ходжкинсона. Данный факт в совокупности с тенденцией к статистической значимости согласно шкале Falls Risk Status, одним из критериев оценки которой, являются баллы по шкале Ходжкинсона, обращает внимание на больший вклад сопутствующих параметров в риски развития падений, а именно: наличие анамнеза падений, назначенной терапии и психологического состояния человека.

Полученные нами результаты частично подтверждаются данными работы Ховасовой Н. с соавторами, в которой не было выявлено 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 ($p < 0,001$) [112].

В ходе анализа полученных данных обращает на себя внимание обратная связь с количеством заболеваний и развитием падений, что требует при анализе рисков помимо оценки общего количества заболеваний дополнительного учёта характера и степени контроля их протекания. Помимо этого, целесообразна оценка качества заполнения медицинской документации врачами, в том числе врачами разных специальности и специфики отделений стационаров. Соответственно, необходимо проведение просветительской работы для специалистов в отношении порядка и правильности заполнения медицинских карт и истории болезни пациентов, а также административное обеспечение – выделение времени в рамках распорядка рабочего дня на работу с документацией и поощрение специалистов с правильным и полным заполнением документации.

При анализе фармакотерапии, получаемой пациентами с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, бензодиазепиновые транквилизаторы подтвердили свой статус принадлежности к списку ЛСПРП, увеличивая риск развития падений в 5 раз, что свидетельствует о необходимости более осторожного его назначения пожилым пациентам для предотвращения потенцирования риска развития падений, особенно в сочетании с другими препаратами из списка ЛСПРП [109].

Наиболее интересные данные были получены при рассмотрении группы бета-адреноблокаторов (БАБ), причем как объединённой группы (селективные, неселективные, офтальмологические формы), отдельной группы селективных β_1 -адреноблокаторов, так и отдельных представителей селективных β_1 -адреноблокаторов (бисопролол и метопролол). Так, бета-адреноблокаторы (в виде объединенной группы) в нашем исследовании с использованием методов описательной статистики не показали в целом, значимого увеличения риска развития падений, но обращает на себя внимание статистически значимое более частое назначение препаратов бисопролола в группе падений, а метопролола - в группе без падений. Однако при построении прогностических моделей методом бинарной логистической регрессии не все результаты, полученные с помощью описательной статистики, были идентичны. Так, при построении математической

модели (2) с изолированной оценкой фармакотерапии использование объединенной группы бета-адреноблокаторов показало, что в целом прием БАБ является фактором риска развития падений. Однако при анализе прогностической модели (6), построенной на основе многоплановых факторов видно, что прием, в целом группы БАБ, особенно у пациентов с сопутствующими ХБП и ХИГМН и высокими значениями опросника Ходжкинсона является допустимым в плане риска падений особенно при низких значениях шкалы Морзе, так как именно в совокупности с указанными факторами достоверно снижает риск падений. Отдельное рассмотрение селективных бета-адреноблокаторов, как в совокупной модели (3), так и в комплексной модели (7) с учётом наличия сопутствующих заболеваний (ХБП и ХИГМ) и баллов диагностических шкал (Морзе и Ходжкинсона), показывает их безопасными в отношении риска развития падений. Однако дополнительные расчёты подгрупп пациентов, принимающих бисопролол или метопролол, в 4-х независимых моделях (4, 5 соответственно для оценки одноплановых и 8, 9 для оценки 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. Данный факт, предположительно, обусловлен фармакологическими свойствами и особенностями метаболизма препаратов. В частности, хотя оба препарата относятся к классу селективных бета-адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности характер их фармакокинетики существенно различается. К примеру, бисопролол в гораздо меньшей степени связывается с белками плазмы крови и выводится из организма путём метаболизма в печени и в почках, в то время, как метопролол трансформируется только в печени. Таким же образом, метопролол характеризуется меньшим временем полувыведения и возможностью большей вариабельности его дозировки по сравнению с бисопрололом [20, 67, 76, 77, 79, 83, 97, 105, 121]. 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 ($p > 0,05$).

Хотя основополагающим фактором в генезе развития падения, по нашему мнению, служит липофильность метопролола (в отличие от бисопролола наполовину гидро- и липофильного препарата), чем и обеспечивается его большая степень прохождения через гематоэнцефалический барьер и, как следствие, способствование большему развитию таких побочных эффектов, как общая слабость, сонливость, депрессия [97]. Вероятно, появление таких побочных эффектов, как слабость, сонливость, депрессия, снижает общую двигательную активность пациентов и опосредует риски развития падений. Полученные различия, на наш взгляд, следует учитывать при выборе препаратов (бисопролола или метопролола) у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией и средней либо высокой степенью риска развития падений (к примеру, согласно баллам по шкале Морзе), особенно при отсутствии выраженных сопутствующих/коморбидных заболеваний, снижающих общую двигательную активность.

Что касается других препаратов, входящих в список ЛСПРП, таких как нитраты, зопиклон и петлевые диуретики, то в нашей выборке они, наоборот, статистически значимо (либо, как в случае со спиронолактоном – с тенденцией к статистической значимости) чаще назначались в группе без падений. В данном случае, учитывая увеличение риска развития падений в группе упавших пациентов согласно дополнительным подсчётам, включавшим оценку подгруппы по рискам развития падений по опроснику Falls Risk Status и шкале Морзе, свидетельствует о необходимости комплексного подхода и нецелесообразности изолированной оценки факторов риска развития падений.

По нашим данным некоторые препараты, не входящие в группу ЛСПРП, в частности, нитроксилин и настойка Кватера, подтвердили отсутствие потенцирования рисков развития падений. В то время, как другие, к примеру, омепразол и гипогликемические средства, статистически значимо чаще были представлены в группе с падениями. Механизм увеличения рисков падения,

вероятно, ассоциирован с влиянием на электролитный обмен и увеличением шансов развития нежелательных межлекарственных взаимодействий, как в случае с омепразолом, и с резкими перепадами уровня гликемии и риском гипогликемии, как в случае с гипогликемическими лекарственными средствами. Данный факт обращает на себя внимание и ставит вопрос о необходимости внесения вышеозначенных групп ЛС в список повышающих риски падений.

При построении математических моделей также на себя обращают внимание антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда, пираретам и ингибиторы АПФ, в качестве опасных в отношении падений препаратов. Увеличение рисков падений в случае с пираретамом, вероятно, связано с одним из его побочных эффектов, а именно, усиленной возбудимостью/ажитацией при длительном приёме, что приводит к повышенной двигательной активности. Аналогичным образом, улучшение самочувствия и повышение активности пациентов при проведении курса лечения антибиотиками может способствовать их менее осторожному поведению (повышению двигательной активности на фоне продолжающейся высокой активности воспалительного процесса или, образно выражаясь «перенести болезнь на ногах») и, как следствие, развитию падений. Следует внимательнее следить за такими пациентами и предупреждать их о необходимости соблюдения лечебно-охранительного режима. В случае с ингибиторами АПФ основными факторами, способствующими развитию падений, могут служить такие, хорошо известные побочные эффекты данной группы, как ортостатическая гипотензия или головокружение.

Построение эффективных ($\geq 70\%$) моделей прогнозирования с участием большинства выявленных предикторов падений позволяет проводить более точную оценку рисков развития падений (причем как одноплановых, так и многоплановых факторов) и дает возможность внедрения представленных уравнений в системы поддержки принятия решений (СППР) для обеспечения оперативного реагирования врачами и медицинским персоналом в случае выявления у пациента данных факторов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. 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 контрольную – 132 пациента без падений. Проведён анализ в двух группах на предмет носительства полиморфизмов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*. В основной группе 7 чел. (17,5%) представляли мужчины и 33 чел. (82,5%) – женщины, средний возраст составил $81,2 \pm 7,3$ лет. В группе контроля (без падений в анамнезе) 32 (24,2%) пациента представляли мужчины и 100 (75,8%) – женщины, средний возраст составил $86,9 \pm 4,5$ 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 (табл. 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Результаты расчётов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга в группах

Генетические полиморфизмы	Основная группа		Контрольная группа	
	χ^2	p	χ^2	p
<i>CYP3A4*22</i>	0,026	0,87	0,049	0,82
<i>CYP3A5*3</i>	0,82	0,37	0,69	0,4
<i>CYP2D6*4</i>	1,246	0,26	3,73	0,053
<i>CYP2C19*2</i>	0,29	0,58	0,71	0,4
<i>CYP2C19*3</i>	-	-	-	-
<i>CYP2C19*17</i>	0,38	0,54	1,4	0,23

Анализ распределения носительства аллельных вариантов исследуемых генов представлен в таблице 4.1.2 для группы пациентов с падениями и в таблице 4.1.3 для контрольной группы – без падений в анамнезе.

Таблица 4.1.2

Распределение носительства генотипов в группе пациентов с падениями

Генетические полиморфизмы	Генотипы, абс. (%)		
	<i>CYP3A4*22</i>	CC–38 (95%)	CT–2 (5%)
<i>CYP3A5*3</i>	GG–30 (75%)	GA–10 (25%)	-
<i>CYP2D6*4</i>	GG–28 (70%)	GA–12 (30%)	-
<i>CYP2C19*2</i>	GG–31 (77,5%)	GA–8 (20%)	AA–1 (2,5%)
<i>CYP2C19*3</i>	GG–40 (100%)	-	-
<i>CYP2C19*17</i>	CC–21 (52,5%)	CT–17 (42,5%)	TT–2 (5%)

При анализе распределения носительства аллельных вариантов *CYP3A4*22* среди упавших пациентов минорный генотип «СТ» выявлен у 2 человек (5%), в то время, как «дикий» генотип CC наблюдалась у 38 человек (95%).

Распределение по носительству конкретного аллеля среди пациентов с падениями по полиморфизму *CYP3A5*3*: гетерозиготный генотип GA выявлен у 10 пациентов (25%), «дикий» гомозиготный генотип GG обнаружился у 30 пациентов (75%).

Определение аллельных вариантов *CYP2D6*4* у упавших пациентов выявило носительство генотипа GA у 12 пациентов (30%), в то время как генотип GG («дикий» тип) отмечен у 28 пациентов (70%).

Оценка распределения аллельных вариантов у упавших пациентов по полиморфизму *CYP2C19*2* выявила минорный генотип AA/GA у 9 пациентов

(22,5%), из них 1 АА – 2,5%. Генотип GA у 8 пациентов (20%), генотип GG у 31 пациента (77,5%).

Анализ выборки пациентов по полиморфизмам *CYP2C19*3* не показал наличие в ней минорных генотипов GA либо АА, у всех 40 пациентов «дикий» аллельный вариант GG, в 100% случаев.

При анализе аллельных вариантов *CYP2C19*17* в группе с падениями выявлено носительство «дикого» генотипа CC у 21 пациента (52,5 %), в то время, как у 19 пациентов (47,5%) наблюдались минорные генотипы СТ/ТТ- из них у 17 - генотип СТ (42,5%), а генотип ТТ, определен соответственно, у 2 пациентов (5%).

Таблица 4.1.3

Распределение носительства генотипов в контрольной группе

Генетические полиморфизмы	Генотипы, абс. (%)		
	<i>CYP3A4*22</i>	CC–127 (96,2%)	СТ–5 (3,8%)
<i>CYP3A5*3</i>	GG–109 (82,6%)	GA–21 (15,9%)	AA–2 (1,5%)
<i>CYP2D6*4</i>	GG–94 (71,2%)	GA–38 (28,8%)	-
<i>CYP2C19*2</i>	GG–100 (75,75%)	GA–31 (23,45%)	AA–1 (0,8%)
<i>CYP2C19*3</i>	GG–132 (100%)	-	-
<i>CYP2C19*17</i>	CC–67 (50,7%)	СТ–50 (37,9%)	ТТ–15 (11,4%)

Среди пациентов без падений при анализе полиморфизмов *CYP3A4*22* гетерозиготный генотип «СТ» выявлен у 5 человек (3,8%), в то время, как «дикий» гомозиготный генотип CC наблюдался у 127 человек (96,2%) (рис. 4.1.1).

В группе пациентов без падений распределение по полиморфизму *CYP3A5*3* было следующим: минорный генотип АА выявлен у 2 пациентов (1,5%), гетерозиготный генотип GA обнаружился у 21 пациента (15,9%), генотип GG наблюдался у 109 пациентов (82,6%) (рис. 4.1.2).

Аллельные варианты *CYP2D6*4* у неупавших пациентов были отмечены в количестве 94 пациентов с генотипами GG (71,2%), и 38 пациентов с генотипами GA (28,8 %) (рис. 4.1.2).

В группе пациентов без падений отмечались следующие аллельные варианты *CYP2C19*2* – «дикий» генотип GG – у 100 человек (75,75%), генотип GA у 31 пациента (23,45%) и, наконец, минорный гомозиготный генотип AA был выявлен у 1 пациента (0,8%) (рис. 4.1.2).

Оценка полиморфизмов *CYP2C19*3* в группе пациентов без падений также не показала наличия генотипа GA, как и в случае с основной группой, у всех 132 пациентов отмечался «дикий» генотип GG, в 100% случаев.

Пациенты из группы без падений по вариантам полиморфизма *CYP2C19*17* были представлены следующим образом: генотип CC/CT отмечался у 117 человек (88,7%), из них у 67 человек генотип CC (50,8%) и, соответственно, у 50 человек – CT (37,9%), у оставшиеся 15 человек отмечен минорный генотип TT (11,4%) (рис. 4.1.1).

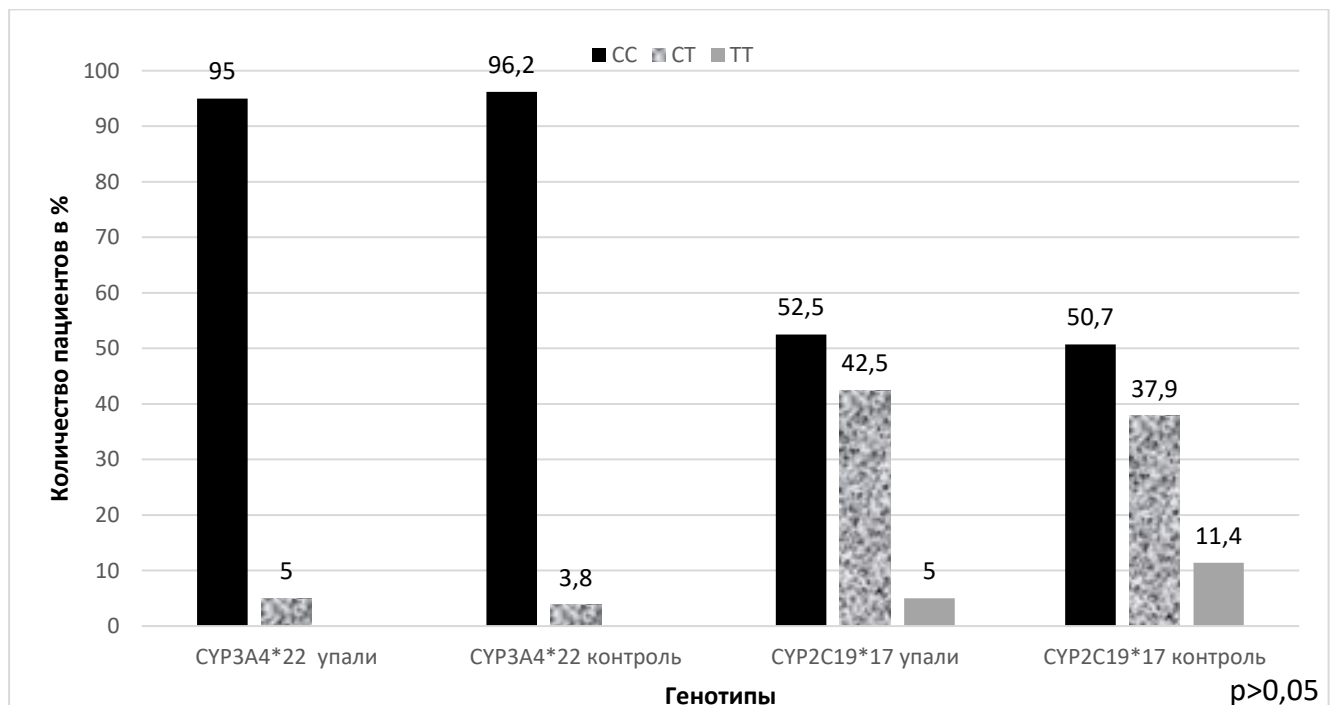


Рисунок 4.1.1. Распределение полиморфизмов *CYP3A4*22* и *CYP2C19*17* у упавших и неупавших пациентов.

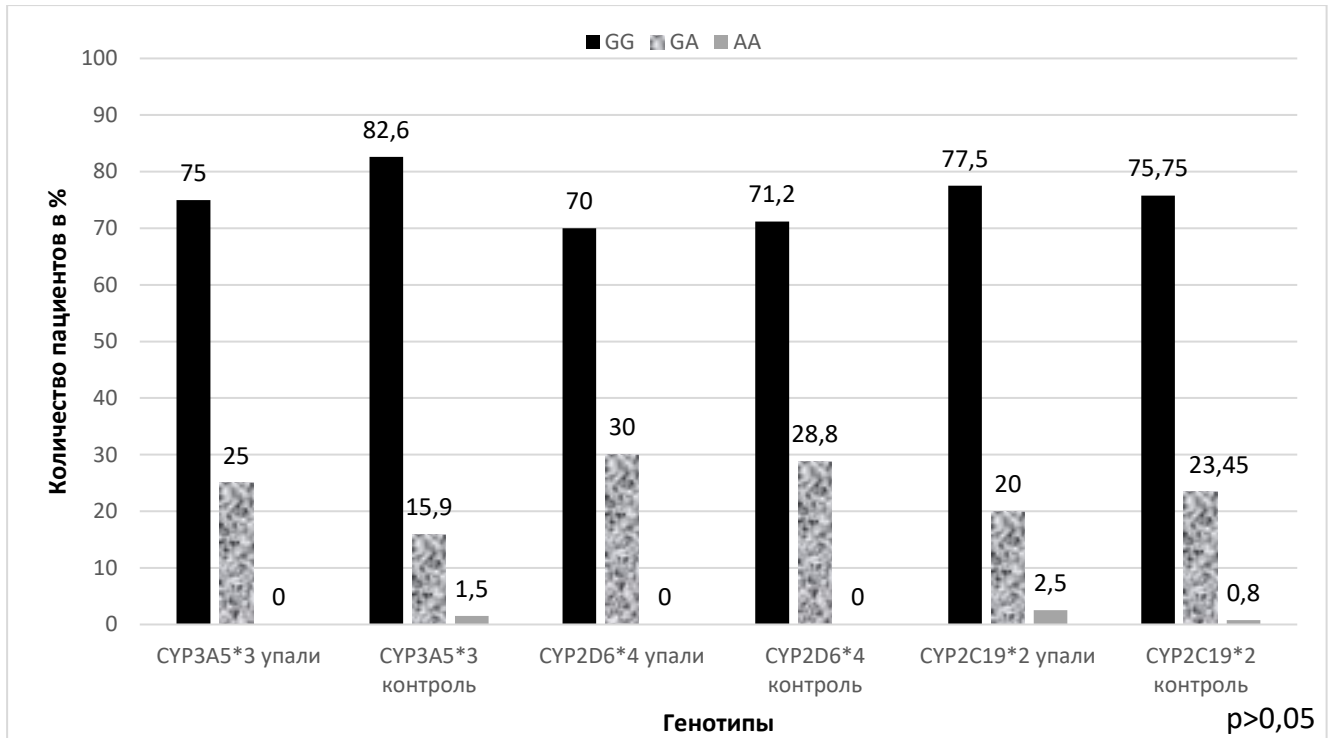


Рисунок 4.1.2. Распределение полиморфизмов *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4* и *CYP2C19*2* у упавших и неупавших пациентов.

Учитывая несколько полиморфизмов гена *CYP2C19*, дополнительно было проведено разделение по фенотипическим вариантам гена в группе с падениями и без. В общей сложности, нами получено 6 фенотипических вариантов гена в каждой из групп (табл. 4.1.4.).

Таблица 4.1.4

Результаты распределения фенотипических вариантов гена *CYP2C19* в основной и контрольной группах

Фенотип гена <i>CYP2C19</i>	Основная группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)	Всего в обеих группах, абс. (%)
*1/*1	15 (37,5%)	49 (37,1%)	64 (37,2%)
*1/*17	14 (35,0%)	36 (27,3%)	50 (29,1%)
*1/*2	5 (12,5%)	18 (13,6%)	23 (13,4%)
*17/*17	2 (5,0%)	15 (11,4%)	17 (9,9%)
*2/*17	3 (7,5%)	13 (9,8%)	16 (9,3%)
*2/*2	1 (2,5%)	1 (0,8%)	2 (1,2 %)

Доминантный гомозиготный, «дикий», вариант гена (*1/*1) выявлен у 15 человек (37,5%) из основной группы и у 49 пациентов (37,1%) из контрольной группы. В остальных случаях наблюдались мутантные варианты генотипов. Генотип *1/*17 отмечен у 14 пациентов (35,0%) из основной группы и у 36 пациентов (27,3%) из контрольной группы. Генотип *1/*2 встречался у 5 человек (12,5%) из основной группы и у 18 человек (13,6%) из группы контроля. Генотип *2/*17 обнаружен у 3 людей (7,5%) из группы с падениями и у 13 людей (9,8%) в группе без падений в анамнезе. Минорные гомозиготные генотипы *17/*17 и *2/*2 выявлены, соответственно, у 2 пациентов (5,0%) и 1 пациента (2,5%) из основной группы, а в группе контроля были представлены 15 людьми (11,4%) и 1 пациентом (0,8%) соответственно.

Значения оценки различия между группами по исследуемым генетическим полиморфизмам с использованием критерия χ^2 Пирсона представлены в таблице 4.1.5.

Таблица 4.1.5

Результаты анализа достоверности различий распределения носительства аллельных вариантов исследуемых генов в группе пациентов с падениями и без

Генетические полиморфизмы	χ^2 Пирсона	Степень свободы	p
<i>CYP3A4*22</i>	0,116	1	0,665
<i>CYP3A5*3</i>	2,232	2	0,328
<i>CYP2D6*4</i>	0,022	1	0,882
<i>CYP2C19*2</i>	0,978	2	0,613
<i>CYP2C19*3</i>	-	-	-
<i>CYP2C19*17</i>	1,444	2	0,486
Фенотипы <i>CYP2C19</i>	2,903	5	0,715

При сравнении групп между собой с использованием критерия χ^2 Пирсона достоверных различий между выборками по полиморфизмам *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* в корреляции с падениями не получено, в случае с полиморфизмами

*CYP3A4*22* в корреляции с падениями ($p=0,67$), а в случае с полиморфизмами *CYP3A5*3* ($p=0,33$). Оценка по аллельному варианту *CYP2C19*2* между группами не дала достоверных различий ($p=0,61$). Расчёты по полиморфизму *CYP2C19*17* в сравнении между группами в корреляции с падениями также не показали достоверных различий ($p=0,47$). Сравнение фенотипических вариантов гена *CYP2C19* аналогичным образом достоверных различий не показали ($p=0,715$). Достоверных различий аллельных вариантов *CYP2D6*4* между группами в корреляции с падениями выявлено не было ($p=0,88$).

Расчёт различий по полиморфизмам *CYP2C19*3* невозможен, так как в 100% случаев, у всех 172 выявлен один и тот же «дикий» генотип – GG.

При апробировании модели бинарной логистической регрессии среди всех генотипов (только 5 полиморфизмов в анализе, так как *CYP2C19*3* - представлен одним полиморфизмом: «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 геном («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 на большей выборке исследования.

В то же время, нами были взяты литературные популяционные данные по генотипированию *CYP2D6*, так Д.С. Федоринов с соавторами в своём исследовании 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 (рис. 4.1.3) [124].

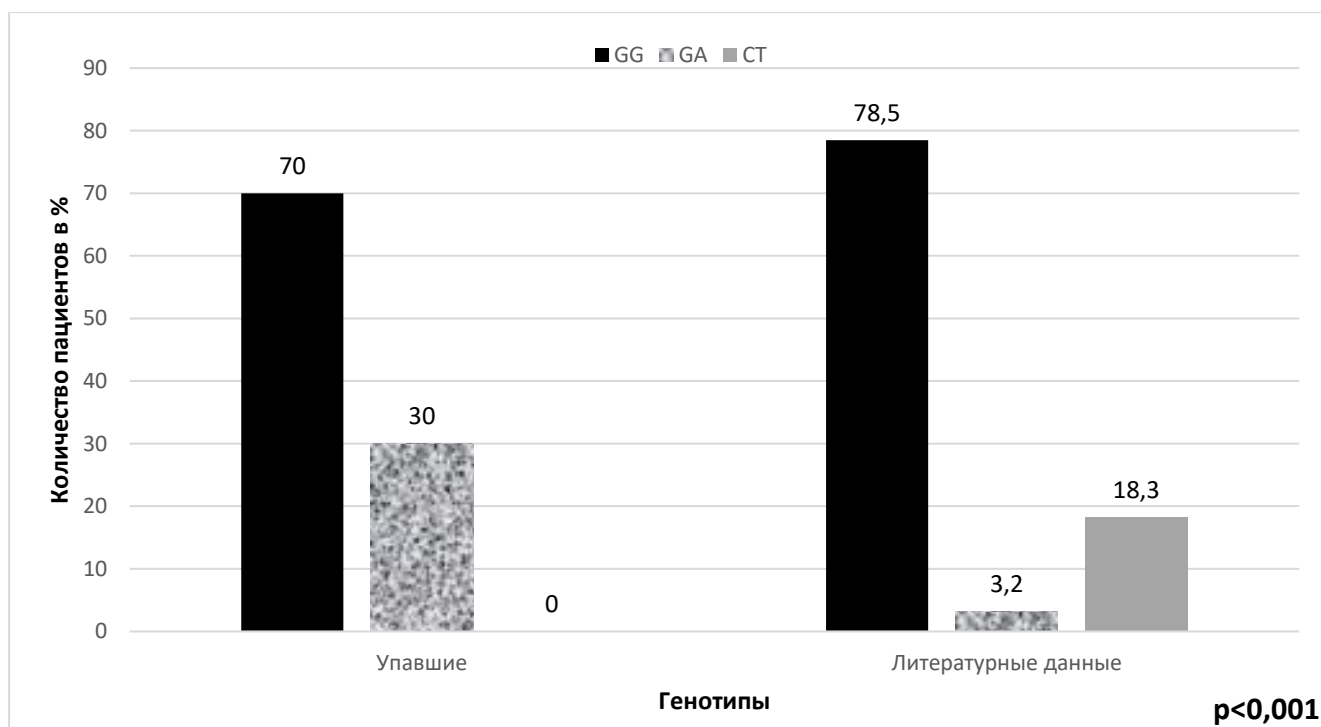


Рисунок 4.1.3. Распределение генотипов гена *CYP2D6* у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, в группе с падением в сравнении с литературными популяционными данными.

Таким образом, при сравнении пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и падениями в анамнезе с литературными популяционными данными по генотипированию *CYP2D6* нами получена достоверная разница между группами ($p < 0,001$) (табл. 4.1.6).

Таблица 4.1.6

Результаты сравнения распределения носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* между группами пациентов с падениями и популяционными литературными данными

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	25,784	2	<0,001
Отношение правдоподобия	28,575	2	<0,001
Количество валидных наблюдений	132		

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

Далее нами проведён анализ по определению наличия разницы носительства полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией между группами пациентов с падениями и без, оценивая отдельные выборки пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы либо бензодиазепиновые транквилизаторы.

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 (бензодиазепиновые транквилизаторы $n=10$; 25% группы; зопиклон $n=3$; 7,5% группы), и отсутствовали в назначениях пациентов из контрольной группы.

В тоже 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, гетерозиготные генотипы *CT* и минорные – *TT* были представлены у 6 пациентов (75%), из них у 1 пациента (12,5%) был выявлен гомозиготный минорный генотип *TT*, у 5 пациентов (62,5%) являлись носителями гетерозиготного генотипа *CT*, у 2 пациентов (25,0%) отмечен «дикий» генотип *CC* (рис. 4.2.1).

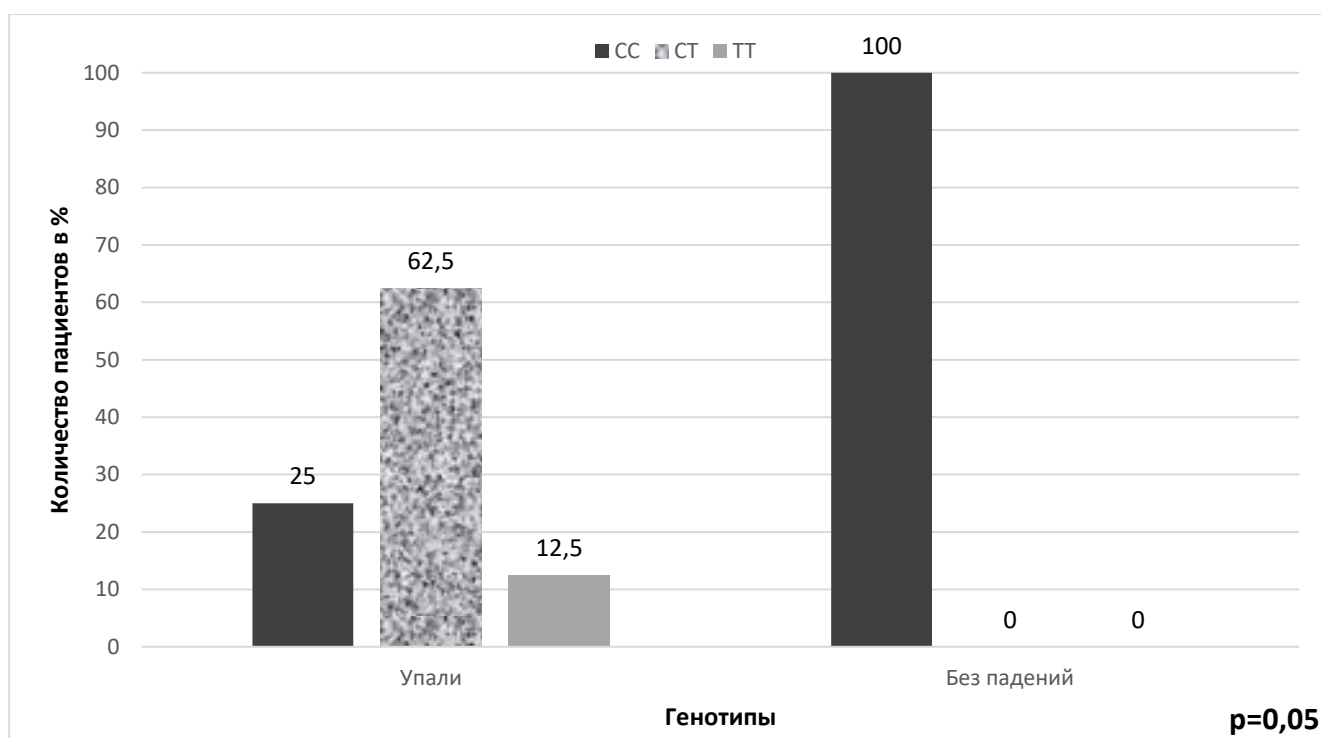


Рисунок 4.2.1. Распределение аллельных вариантов *CYP2C19*17* у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в форме офтальмологических капель.

По остальным полиморфизмам достоверных различий в группе пациентов с офтальмологической формой бета-адреноблокаторов не получено.

Дополнительно нами проведён анализ различий в аллельных вариантах между основной и контрольной группой в подгруппах пациентов по принимаемой терапии.

Выявлено, что при сравнении пациентов из основной (n=40) и контрольной групп (n=132) ряд препаратов в листе назначений наблюдался только у пациентов с падениями или наоборот – только у пациентов без падений в анамнезе. Так, кроме упомянутых бензодиазепиновых транквилизаторов и зопиклона, только в группе с падениями назначались глюкокортикоидные препараты (в форме в/в инфузий) (n=3; 7,5%) и варфарин (n=1; 2,5%). В то время, как фуросемид (n=55; 41,6%), препараты магния (n=12; 9,1%), уросептики (n=3; 2,3%) и пирацетам (n=3; 2,3%) отмечались в листах назначений пациентов без падений в анамнезе и отсутствовали у упавших пациентов.

При оценке носительства полиморфизмов *CYP 2C19*2* в подгруппе пациентов, принимающих спиронолактон нами выявлена достоверная разница между группами с использованием метода χ^2 Пирсона ($p < 0,001$) (табл. 4.2.1).

Таблица 4.2.1

Результаты сравнения носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* у пациентов, принимающих спиронолактон между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	16,506	2	<0,001
Отношение правдоподобия	7,736	2	0,021
Количество валидных наблюдений	82		

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 минорный гомозиготный генотип AA. В группе без падений у пациентов с назначенным спиронолактоном ($n=77$) минорный гомозиготный генотип AA не был выявлен вовсе, гетерозиготный генотип GA наблюдался у 17 человек (22,1%), а «дикий» генотип GG был представлен в 60 случаях (77,9%) (рис. 4.2.2).

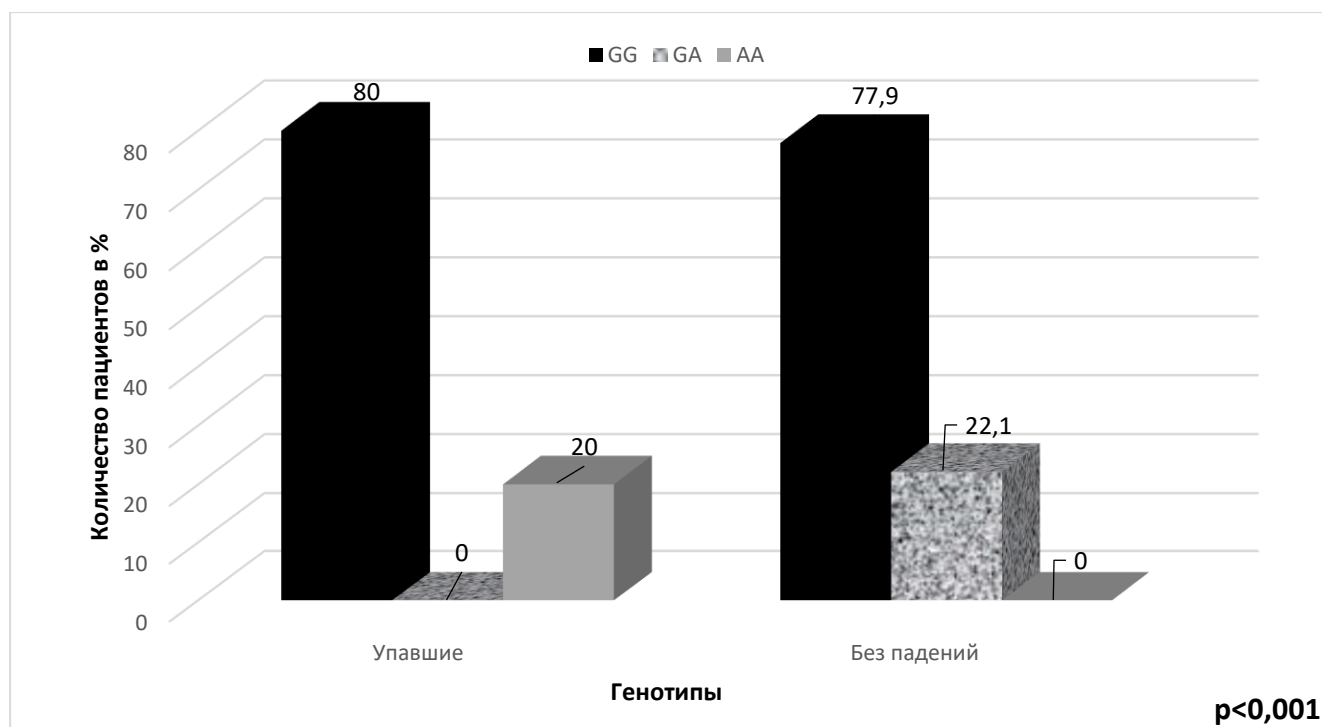


Рисунок 4.2.2. Распределение полиморфизмов гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих спиронолактон.

Эти результаты подтверждаются и при расчёте различий фенотипических вариантов гена *CYP2C19* с использованием критерия χ^2 Пирсона ($p=0,004$) (табл. 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Результаты сравнения фенотипических вариантов гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих спиронолактон, между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	17,305	5	0,004
Отношение правдоподобия	9,062	5	0,107
Количество валидных наблюдений	82		

Распределение фенотипических вариантов в подгруппе осуществилось следующим образом (табл. 4.2.3) – «дикий» генотип *1/*1 отмечен у 2 пациентов (40%) основной группы и у 29 пациентов (37,7%) группы контроля. Генотип *1/*17 наблюдался у 2 человек (40%) из основной группы и у 22 человек (28,6%) из группы контроля. Гомозиготный минорный генотип *2/*2 наблюдался у 1 пациента (20%)

из основной группы и полностью отсутствовал в группе контроля. Аналогичным образом только в группе контроля были представлены генотипы *1/*2 у 11 пациентов (14,3%), *2/*17 у 6 пациентов (7,8%) и *17/*17 у 9 пациентов (11,7%) (табл. 4.2.3 и рис. 4.2.3).

Таблица 4.2.3

Результаты распределения фенотипических вариантов гена *CYP2C19* в основной и контрольной группах среди пациентов, принимающих спиронолактон

Фенотип гена <i>CYP2C19</i>	Основная группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)	Всего в обеих группах, абс. (%)
*1/*1	2 (40%)	29 (37,7%)	31 (37,8%)
*1/*17	2 (40%)	22 (28,6%)	24 (29,3%)
*1/*2	-	11(14,3%)	11 (13,4%)
*17/*17	-	9 (11,7%)	9 (11,0%)
*2/*17	-	6 (7,8%)	6 (7,3%)
*2/*2	1 (20%)	-	1 (1,2%)

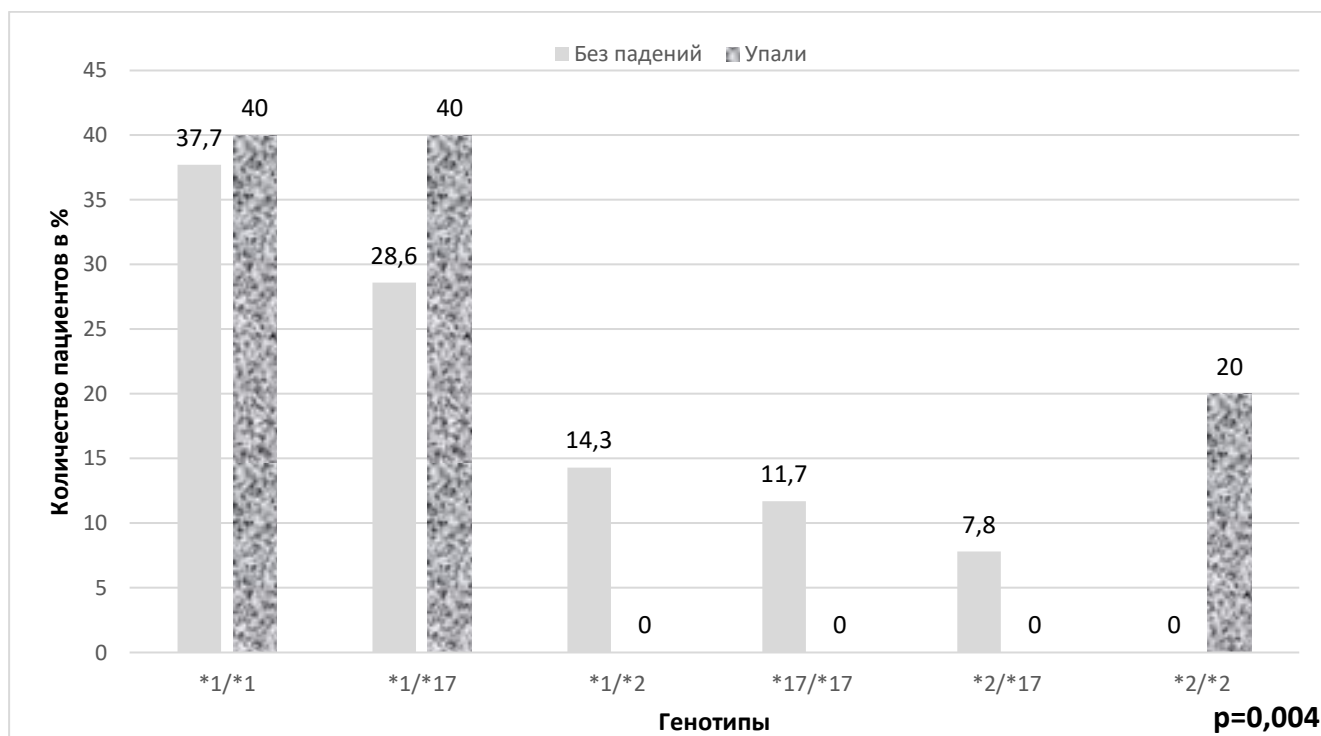


Рисунок 4.2.3. Распределение фенотипических вариантов гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих спиронолактон.

Среди пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы (тамсулозин, доксазозин) при расчётах по методу χ^2 Пирсона нами выявлена статистическая значимость различий между аллельными вариантами *CYP3A5*3*, (ОШ без падений (95% ДИ) = 0,667 (0,3-1,48), $p=0,026$) (табл. 4.2.4).

Таблица 4.2.4

Результаты сравнения носительства полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	4,958	1	0,026
Отношение правдоподобия	3,787	1	0,052
Количество валидных наблюдений	17		

Так «дикий» гомозиготный генотип GG выявлен у 14 пациентов (87,5% группы) без анамнеза падений, а гетерозиготный генотип GA отмечен у 2 пациентов (12,5% группы) без падений и у 1 упавшего пациента (100 % группы) (рис. 4.2.4).

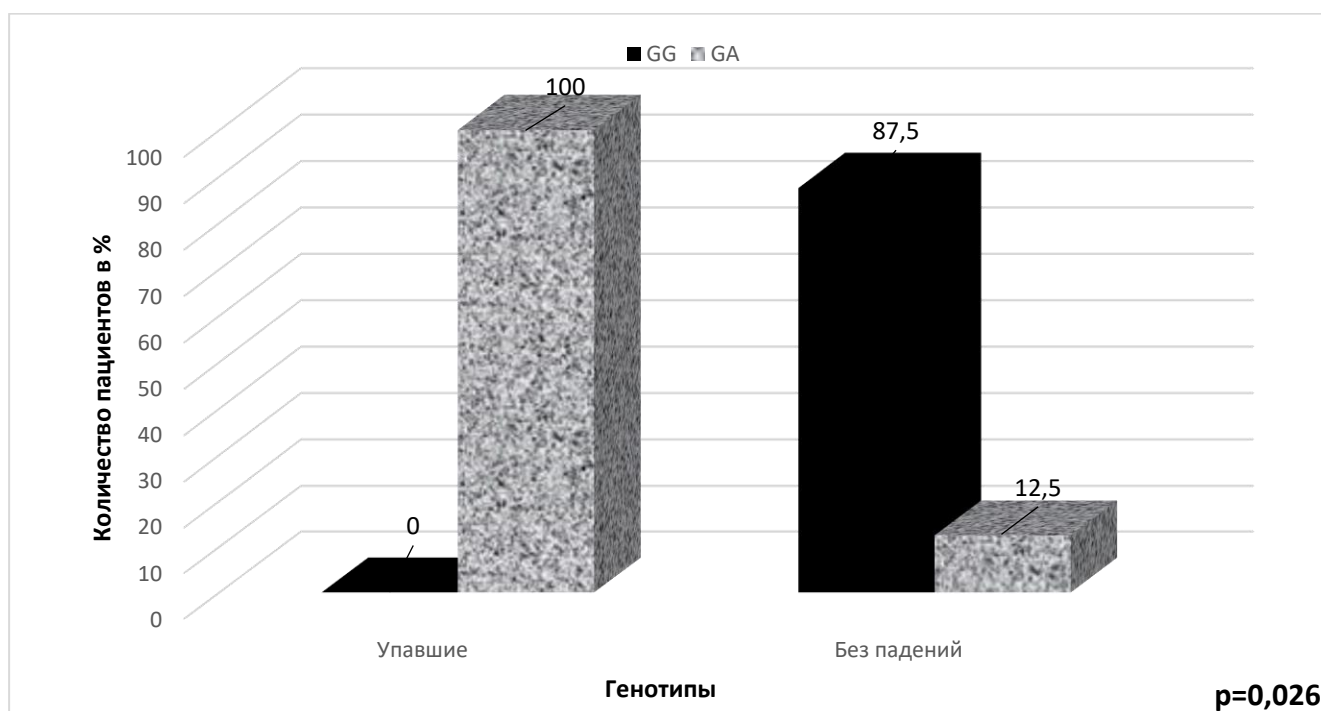


Рисунок 4.2.4. Распределение носительства полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы.

При анализе пациентов, у которых назначен ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке, выявлена статистическая значимость различий полиморфизмов *CYP2C19*2* с использованием критерия χ^2 Пирсона, (ОШ (95% ДИ) = 1,765 (1,29-2,4), $p=0,044$) (табл. 4.2.5).

Таблица 4.2.5

Результаты сравнения носительства полиморфизма *CYP2C19*2* у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке, между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	40,07	1	0,044
Отношение правдоподобия	6,038	1	0,014
Количество валидных наблюдений	36		

Так доминантная гомозигота GG выявлена у 17 пациентов (73,9%) из группы с падениями и у 13 пациентов (100%) группы без падений, в тоже время полиморфные генотипы GA/GG отмечены у 6 пациентов (26,1%) (рис. 4.2.5).

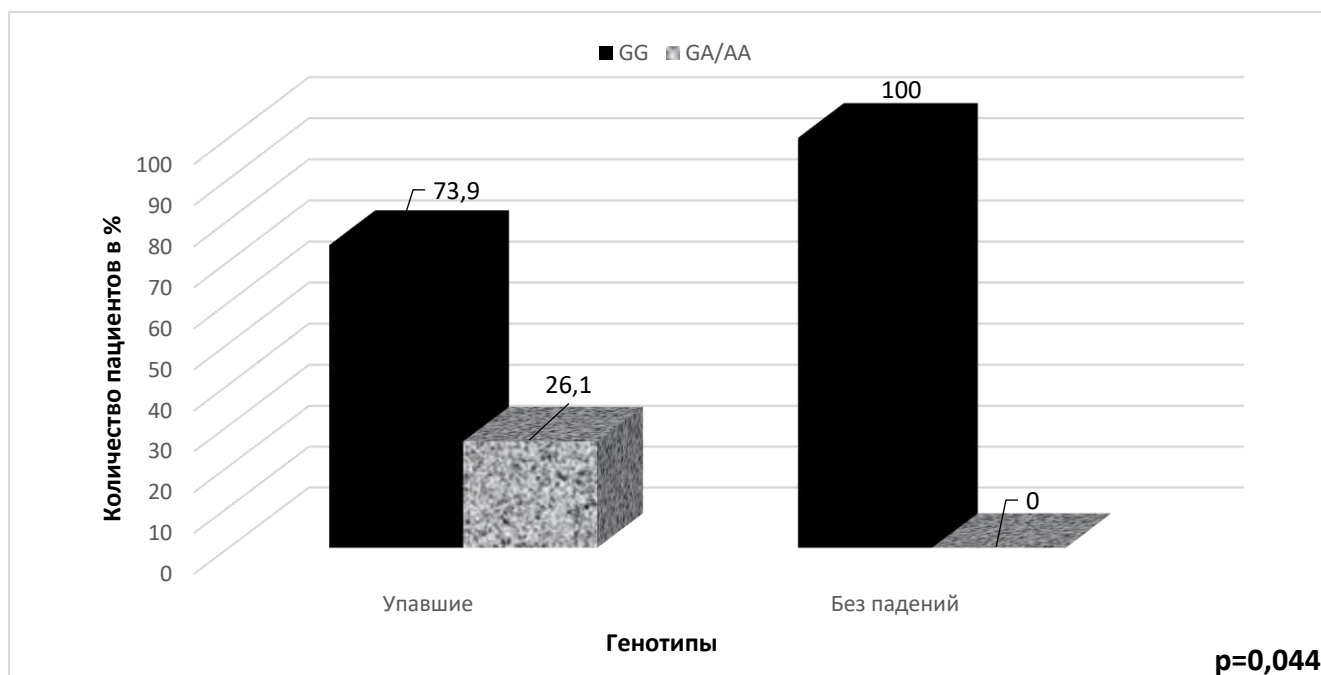


Рисунок 4.2.5. Распределение носительства полиморфизма *CYP2C19*2* у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке.

Статистически значимой разницы между группами по генотипам других анализируемых генов не получено ($p > 0,05$).

В группе пациентов, принимающих ингаляционный бекламетазон, нами выявлена статистическая значимость различий с использованием метода χ^2 Пирсона по полиморфизму *CYP2C19*17* ($p=0,047$). Что согласуется с фенотипическими различиями по гену *CYP2C19* в целом ($p=0,029$) (табл. 4.2.6).

Таблица 4.2.6

Результаты сравнения носительства полиморфизма *CYP2C19*17* и фенотипических вариантов гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды, между группами с падениями и без

Ген или полиморфизм	Значение	Степень свободы	p
<i>CYP2C19*17</i>			
χ^2 Пирсона	3,938	1	0,047
Отношение правдоподобия	3,506	1	0,061
<i>CYP2C19</i>			
χ^2 Пирсона	9,0	3	0,029
Отношение правдоподобия	6,279	3	0,099
Количество валидных наблюдений	9		

Фенотип *1/*17, т.е. генотип СТ по полиморфизму *CYP2C19*17* наблюдался у 1 пациента (100%) из группы с падениями, в группе без падений данный вариант отмечен у 1 пациента (12,5%) группы, остальные пациенты оказались носителями генотипа СС - 7 человек (87,5%), что фенотипически выражается в «диком» генотипе *1/*1 у 6 человек (75,0%), и гетерозиготные генотипы *1/*17 и *1/*2 по 1 человеку (12,5%) каждый (рис. 4.2.6 и рис. 4.2.7).

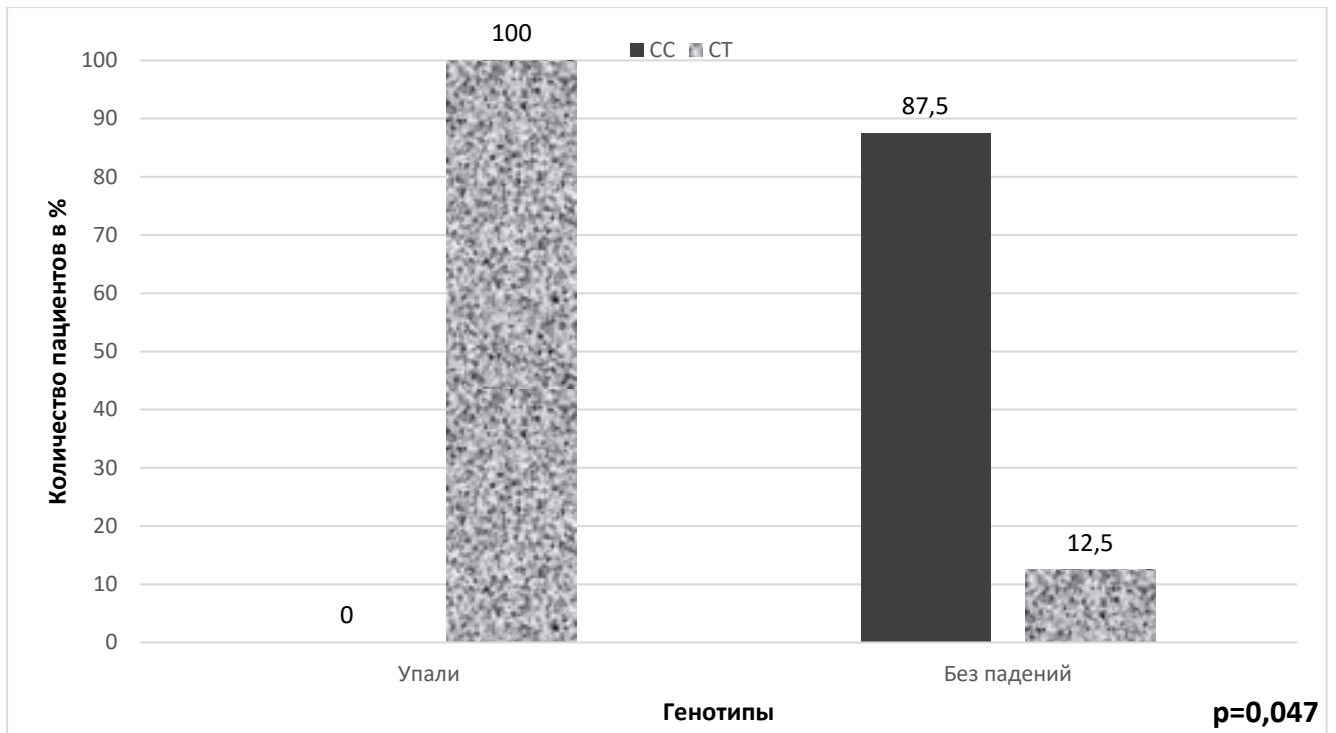


Рисунок 4.2.6. Распределение носительства полиморфизма *CYP2C19*17* у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды.

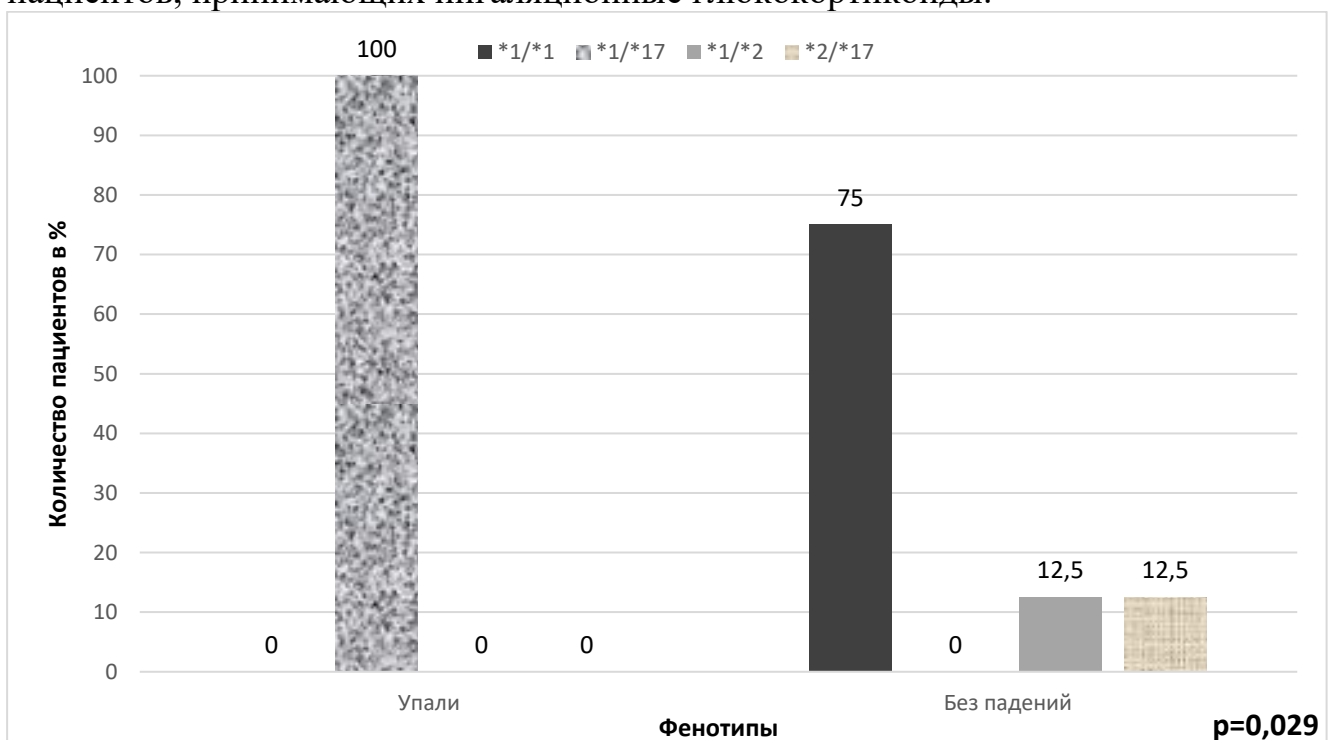


Рисунок 4.2.7. Распределение фенотипических вариантов гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды.

Оценка пациентов, принимающих гипогликемические препараты (метформин, вилдаглиптин, глибенкламид, эмпаглифлозин, инсулин человеческий средней и короткой продолжительности действия) по полиморфизму *CYP3A5*3*

выявила статистическую значимость в различиях в группах пациентов с падениями в анамнезе и без (ОШ упал (95% ДИ) = 3,11 (1,82-5,33), $p=0,01$), (табл. 4.2.7).

Таблица 4.2.7

Результаты сравнения носительства полиморфизма CYP3A5*3 у пациентов, принимающих гипогликемические препараты, по между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	6,681	1	0,01
Поправка на непрерывность	4,164	1	0,041
Отношение правдоподобия	8,065	1	0,005
Точный критерий Фишера	-	-	0,02
Количество валидных наблюдений	32		

Так «дикий» гомозиготный генотип GG отмечен у 19 человек (100% группы) без падений в анамнезе и у 9 упавших пациентов (69,2% группы), в то же время как, гетерозиготный генотип GA наблюдался только в группе упавших пациентов – 4 человека (30,8% группы), и не наблюдался в группе без падений (рис. 4.2.8).

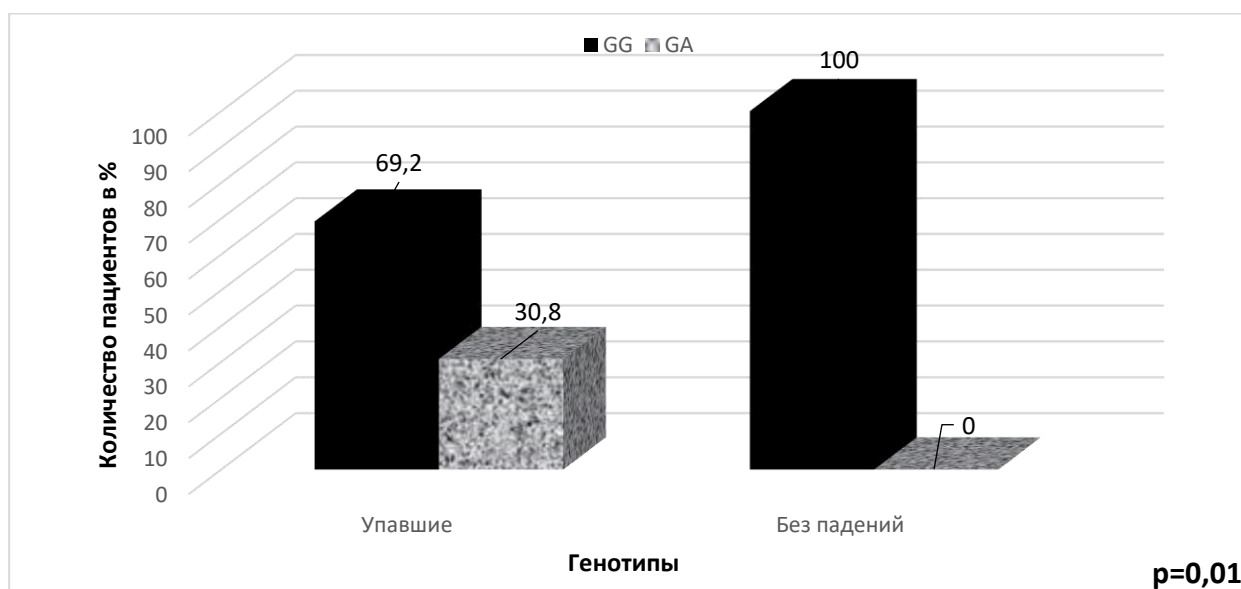


Рисунок 4.2.8. Распределение носительства полиморфизма CYP3A5*3 у пациентов, принимающих гипогликемические препараты.

Подобным образом - при оценке пациентов, принимающих инъекционные глюкокортикоиды (на примере преднизолона), нами обнаружена тенденция к

статистической значимости с использованием метода χ^2 Пирсона по полиморфизму *CYP2D6*4* (ОШ без падений (95% ДИ) = 2,5 (0,86-7,31), $p=0,058$), (табл. 4.2.8).

Таблица 4.2.8

Результаты сравнения носительства полиморфизма *CYP2D6*4* у пациентов, принимающих глюкокортикоиды, между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	3,6	1	0,058
Отношение правдоподобия	4,727	1	0,03
Количество валидных наблюдений	9		

Так «дикий» гомозиготный генотип GG отмечен у 2 пациентов (33,3% группы) без падений в анамнезе и у 3 упавших пациентов (100% группы), в то же время как, гетерозиготный генотип GA превалировал в группе пациентов без падений – 4 человека (66,7% группы), и не наблюдался в группе упавших пациентов (рис. 4.2.9).

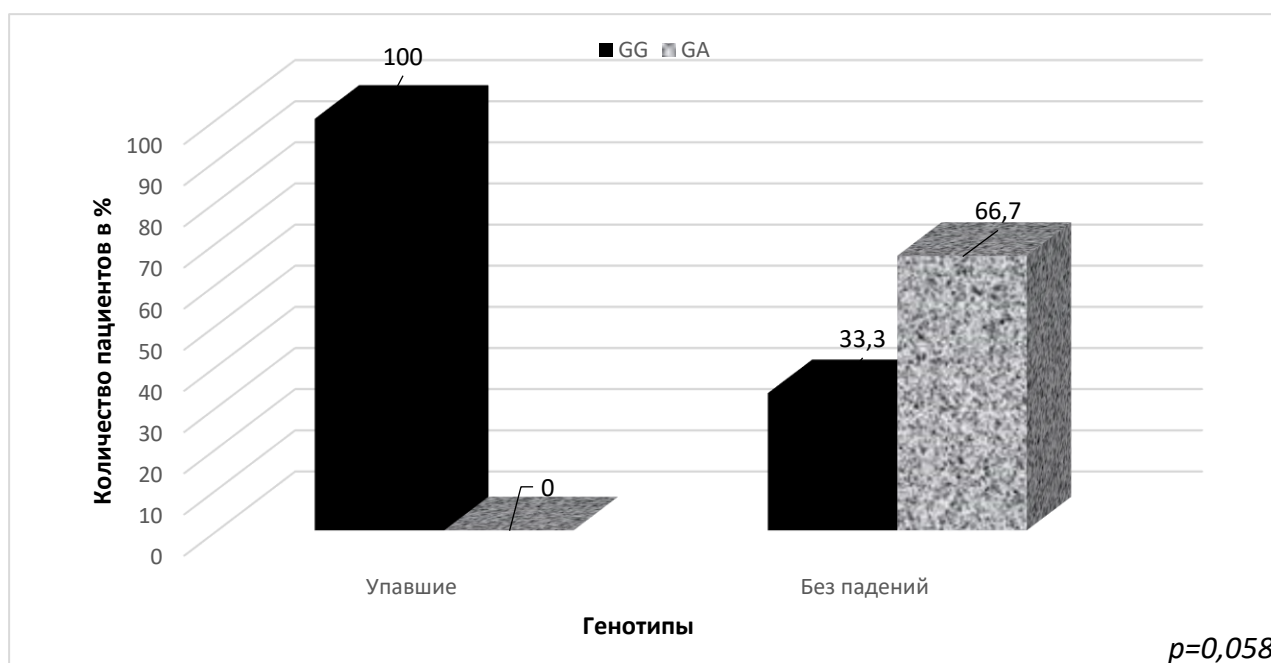


Рисунок 4.2.9. Распределение носительства полиморфизма *CYP2D6*4* у пациентов, принимающих глюкокортикоиды.

Аналогичным образом, обнаружена тенденция к статистической значимости различий полиморфизмов *CYP2C19*17* в подгруппе пациентов, принимающих антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны: валсартан, лозартан). Их общее количество составило 70 человек. Гомозиготный «дикий» генотип CC выявлен у 10 пациентов (83,3% группы) с падениями и у 32 пациентов (55,2% группы) без падений в анамнезе, в то время как гетерозиготный генотип CT и минорный гомозиготный генотип TT отмечены у 2 пациентов (16,7% группы) с падениями и у 26 пациентов (44,8% группы) без падений. Статистическая значимость при сравнении данных с использованием метода χ^2 Пирсона (ОШ упал (95% ДИ) = 3,3 (0,79-14,08) ($p=0,07$)).

Также нами отдельно были просчитаны различия генотипов у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с сопутствующим сахарным диабетом между группами.

В группе пациентов с падениями и с сопутствующим диагнозом сахарного диабета ($n=15$) носителями «дикого» гомозиготного генотипа (GG) оказались 10 человек (66,7%), а 5 человек (33,3%) относились к гетерозиготам с генотипом GA. В то время, как в группе без падений и сопутствующим сахарным диабетом в диагнозе все 19 человек (100%) оказались гомозиготами (GG) (рис. 4.2.10).

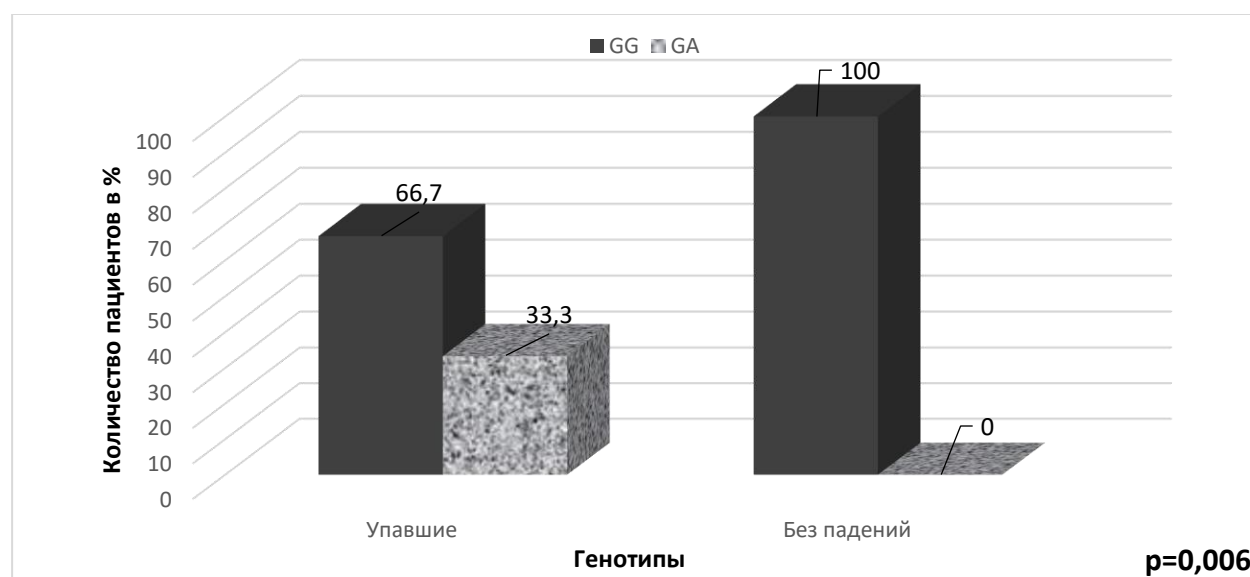


Рисунок 4.2.10. Распределение носительства полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного диабета.

Таким образом, по результатам анализа с использованием точного критерия Фишера гетерозиготные пациенты полиморфизму *CYP3A5*3* (генотип GA) статистически значимо чаще наблюдались в группе с падениями ОШ (95% ДИ) = 2,9 (1,8-4,8) ($p=0,01$) (табл. 4.2.9).

Таблица 4.2.9

Результаты сравнения носительства полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного диабета между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	7,425	1	0,006
Поправка на непрерывность	5,006	1	0,025
Отношение правдоподобия	9,300	1	0,002
Точный критерий Фишера	-	-	0,011
Количество валидных наблюдений	34		

Статистически значимой разницы между группами по полиморфизмам других анализируемых генов не получено ($p>0,05$). Статистически значимой разницы между группами по полиморфизмам анализируемых генов в подгруппе с сопутствующей бронхиальной астмой также не получено ($p>0,05$).

Нами была проведена оценка различий между группами в связи с полом. В результате - выявлена статистическая значимость различий в группе мужчин по полиморфизму *CYP3A4*22* с использованием критерия χ^2 Пирсона ($p=0,03$) (табл. 4.2.10).

Таблица 4.2.10

Результаты сравнения носительства полиморфизма *CYP3A4*22* у пациентов мужского пола между группами с падениями и без

Статистический метод	Значение	Степень свободы	p
χ^2 Пирсона	4,692	1	0,03
Отношение правдоподобия	3,56	1	0,059
Количество валидных наблюдений	39		

Так «дикий» гомозиготный генотип «СС» наблюдался у 6 пациентов (85,7%) из основной группы и у 32 пациентов (100%) из контрольной группы. В тоже время, гетерозиготный генотип «СТ» отмечен у 1 пациента (14,3%) из основной группы, в контрольной же группе подобный полиморфизм отсутствовал вовсе (рис. 4.2.11).

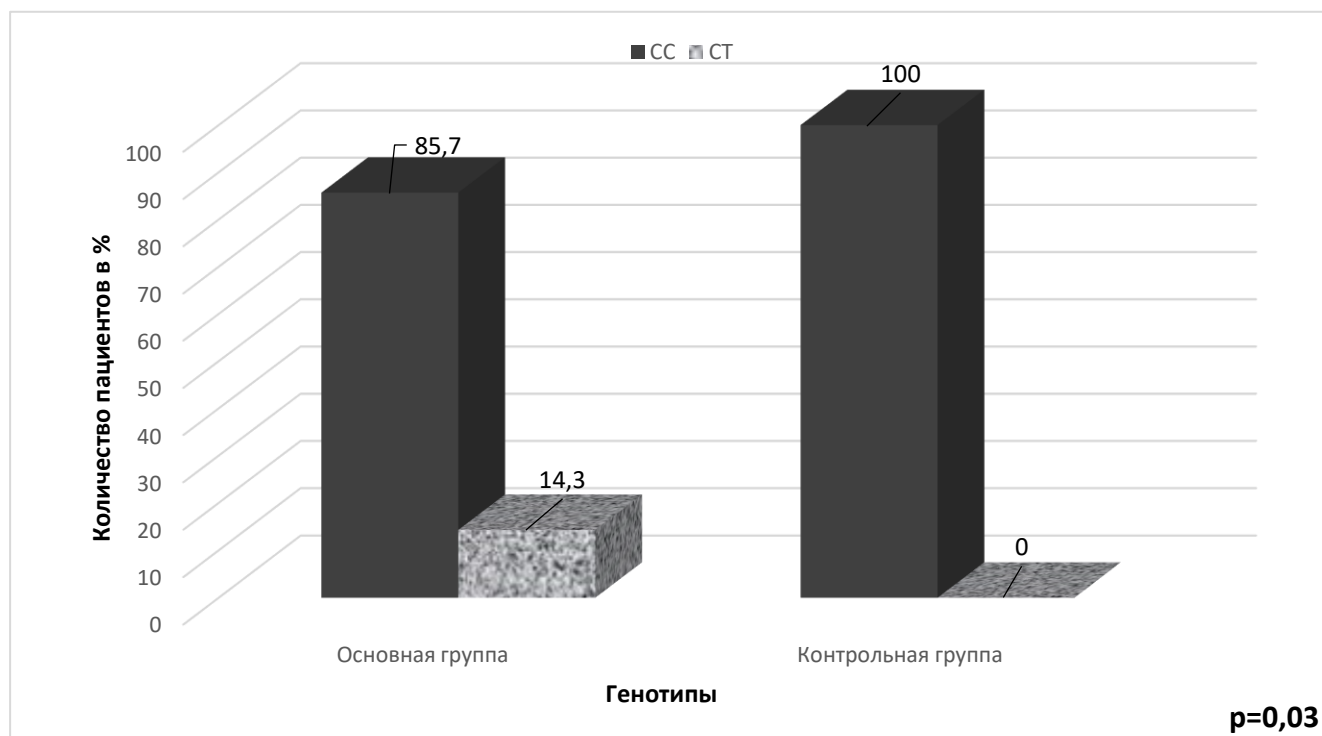


Рисунок 4.2.11. Распределение носительства полиморфизма *CYP3A4*22* у пациентов мужского пола.

Статистически значимой разницы между группами по полиморфизмам других анализируемых генов не получено ($p > 0,05$).

Статистически значимой разницы между группами по полиморфизмам анализируемых генов в подгруппе пациентов женского пола не получено ($p > 0,05$).

4.3. Обсуждение результатов фармакогенетического исследования

Полученные нами результаты фармакогенетического исследования не показали значимых различий полиморфизмов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* и фенотипов гена *CYP2C19* между упавшими пациентами и пациентами без падений в анамнезе, в целом.

Однако, при сравнении результатов генотипирования упавших пациентов с популяционными литературными данными Д.С. Федоринова с соавторами [124] выявлено статистически значимое более частое носительство гетерозиготного генотипа GA гена *CYP2D6* в группе упавших пациентов, что подтверждается результатами аналогичных расчётов в подгруппе пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы.

Оценка результатов генотипирования по подгруппам, согласно принимаемой лекарственной терапии, показала большую вариабельность результатов, что имеет значение, особенно для препаратов, метаболизм которых кодируется данными генами.

Так хотя генотипы пациентов, принимающих пероральные бета-адреноблокаторы, не показали различий, в изолированной подгруппе пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в форме офтальмологических капель совместно с пероральной, выявлены различия по полиморфизму *CYP2C19*17*, статистически значимо чаще демонстрируя гетерозиготный и минорный генотип среди упавших. Аналогичным образом показали себя результаты оценки полиморфизма *CYP2C19*2* у пациентов, принимающих спиронолактон в виде преобладания гетерозиготного генотипа, фенотипически характеризующегося как «промежуточный» метаболизатор среди упавших пациентов.

Провести подобный анализ для пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, либо z-препараты (на примере зопиклона) не представилось возможным, так как эти препараты были отмечены только в основной группе и отсутствовали в назначениях пациентов из контрольной группы.

В то же время, выявлена обратная зависимость в виде тенденции к преобладанию «дикого» генотипа GG при оценке полиморфизма *CYP2D6*4* у упавших пациентов с глюкокортикоидами в листах назначений, по сравнению с пациентами без падений.

В остальных случаях, где достоверность различий подтвердилась статистической значимостью - преобладал именно гетерозиготный генотип, фенотипически характеризующегося как «промежуточный» метаболизатор, у

упавших, а именно по полиморфизму *CYP2C19*2* у пациентов с ацетилсалициловой кислотой (в кишечнорастворимой оболочке) в листах назначений; по полиморфизму *CYP2C19*17* и фенотипическим вариантам гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды; по полиморфизму *CYP3A5*3* среди пациентов с назначенными альфа-адреноблокаторами или гипогликемическими препаратами.

Принимая во внимание отсутствие доминирования участия белков цитохрома, кодируемых представленными генами, в метаболизме вышеозначенных препаратов, данная закономерность, скорее всего, носит опосредованный характер. К примеру, путём увеличения вероятности межлекарственных взаимодействий при более продолжительной трансформации сопутствующей лекарственной терапии.

Обращает внимание аналогичное преобладание «промежуточного» гетерозиготного генотипа, фенотипически характеризующегося как «промежуточный» метаболизатор, при оценке полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного диабета, что согласуется с результатами оценки в подгруппе по гипогликемическим препаратам. Вероятно, менее эффективный метаболизм, в данном случае, способствует развитию нежелательных лекарственных реакций, в том числе и падений.

Отмеченное преобладание гетерозиготного генотипа, фенотипически характеризующегося как «промежуточный» метаболизатор, при оценке полиморфизма *CYP3A4*22* среди упавших мужчин. Широкая вовлечённость белков, кодируемых данным полиморфизмом, в метаболизме лекарственных средств, могла послужить непосредственным фактором развития падений среди данной категории пациентов.

С учётом вышесказанного, представляется целесообразным минимизация дозы или отмена принимаемых препаратов в случае выявления гетерозиготного генотипа представленных генов, особенно у пациентов с сахарным диабетом, с целью предотвращения межлекарственных взаимодействий и профилактики

падений среди пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

В исследовании 2017 года отмечено увеличение риска развития падений при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с гетерозиготным или минорным генотипом при оценке полиморфизма *CYP2C19*2* ($p < 0,001$), что свидетельствует об оптимальности наличия «дикого» генотипа [13]. Других работ по оценке выбранных генов в ассоциации с падениями в доступной литературе нами обнаружено не было.

Данное заключение частично подтверждается результатами работ других авторов. В частности, В.В. Эрдман с соавторами, предположили в своём исследовании о необходимости наличия аллелей, обеспечивающих эффективный метаболизм ксенобиотиков, как фактора выживаемости пожилых пациентов с целью достижения ими долголетия [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировая тенденция к увеличению средней продолжительности жизни населения, в особенности в развитых странах, ставит перед обществом и медициной новые задачи по контролю за состоянием здоровья и обеспечению безопасности жизнедеятельности людей пожилого возраста для их полноценного существования. Падения наблюдаются у трети пациентов старше 65 лет и у 60% пациентов старше 75 лет. По крайней мере, десятая их часть требует медицинской помощи, так как приводит к серьёзным последствиям, например - ушибам, ранам, переломам шейки бедра, травмам головы и, даже, летальным исходам. Так, согласно данным ВОЗ, падения являются второй причиной смерти у пациентов старшей возрастной группы [27, 52, 58, 91].

Причины падений многофакторны и подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые. Оценка рисков из первой категории позволяет прогнозировать вероятность развития падения с целью проведения дальнейших мероприятий по контролю за соответствующими пациентами и предотвращению у них развития падений. В то же время, модифицируемые факторы сами поддаются коррекции для снижения вероятности развития такого грозного неблагоприятного события [3, 21].

Существует ряд инструментов для оценки риска развития падений, но в доступной для анализа литературе нам не удалось найти работы по их сравнительной характеристике.

Отдельным пунктом среди модифицируемых факторов необходимо выделить лекарственно-индуцированные падения, что наиболее актуально для пациентов экономически развитых стран [21, 27, 28, 41, 71, 96].

При этом, на текущий момент, не существует точных списков препаратов, но отражены определённые группы лекарственных средств, повышающих риски развития падений. В частности, наиболее яркими представителями служат препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также психотропные препараты. [24, 25, 102]. Принимая во внимание изменения метаболизма у людей старшего возраста, вопрос назначения безопасных доз фармакопрепаратов у данной категории пациентов наиболее актуален.

Учитывая вышеописанное, сформирована цель нашего 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.

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

В ходе клинической части была проведена оценка нозологического состава сопутствующей патологии, получаемой фармакотерапии и сравнение популярных шкал оценки риска развития падений. Полиморбидность, как таковая, не показала увеличение рисков развития падений $9,82 \pm 1,74$ в группе сравнения против $6,92 \pm 2,43$ в группе упавших пациентов ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что часть исследователей заявляют об увеличении рисков развития падений при полиморбидности [3, 42], а другие отмечают отсутствие её влияния на риски падений [54, 81], 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 - ОШ (95% ДИ) = 3,698 (1,4-9,5) ($p = 0,005$). 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 - ОШ (95% ДИ) = 5,4 (1,1-25,6) ($p = 0,03$). Обращает внимание статистически значимое более частое наличие в листах назначений упавших пациентов бисопролола ОШ (95% ДИ) = 3,7 (1,6-8,4) ($p = 0,002$), с более частым назначением метопролола в группе без падений ОШ (95% ДИ) = 0,3 (0,1-0,6), $p = 0,001$. 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 [53]. В отношении бета-адреноблокаторов в научной литературе также нет единой точки зрения и, несмотря на то, что они представлены как вероятные ЛСПРП, подтверждающие эту концепцию в ряде исследований [34, 90], некоторые исследователи заявляют о снижении рисков развития падений [19; 23], таким образом представляется целесообразным проведение дальнейших исследований, направленных на оценку ассоциации отдельных бета-адреноблокаторов с риском развития падений.

Опасным в отношении падений показали себя омепразол ОШ (95% ДИ) = 4,0 (1,4-11,6), $p=0,01$ и гипогликемические средства ОШ (95% ДИ) = 6,4 (2,0-20,0), $p=0,001$, 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 также поднимался вопрос о целесообразности включения ингибиторов протонной помпы в список ЛСПРП, что в свою очередь является дополнительным аргументом для их депрескрайбинга у данной категории пациентов [55, 87]. Аналогичным образом, в исследовании 2022 года заявляется о необходимости более тщательного контроля гипогликемической терапии и уровня гликемии в целом, с целью профилактики падений, а Ткачева О.Н. в своём обзоре 2019 г. отражает перспективность депрескрайбинга сахароснижающих препаратов у пожилых пациентов [10, 88].

В тоже время, более частое использование в группе пациентов без падения нитратов ОШ (95% ДИ) = 0,1 (0,05-0,45), $p < 0,001$, зопиклона ОШ (95% ДИ) = 0,15 (0,06-0,4), $p < 0,001$ и петлевых диуретиков ОШ (95% ДИ) = 0,1 (0,04-0,5), $p = 0,002$ 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 года, при этом отмечая необходимость более аккуратного их назначения [72]. В мета-анализе Seppala L от 2022 г. также подчёркивается целесообразность сочетанного применения мероприятий, направленных на снижение рисков развития падений [64], что отражено и у других авторов [109, 114].

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) ($p > 0,05$). Однако при построении математических прогностических моделей обе специализированных шкалы оценка риска падений (Morse и FLS) позволяют прогнозировать это грозное событие, в то время как увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно шкалы Ходжкинсона уменьшает риск падений, 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 ($p < 0,001$) [112].

Полученные нами данные не противоречат клиническим рекомендациям «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», утверждённым МЗ РФ в 2020 году [110, 111], 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 подгруппах пациентов согласно принимаемой терапии и наличию сопутствующей патологии.

Отмечено преобладание гетерозиготного и минорного генотипов (СТ/ТТ) по *CYP2C19*17* у упавших пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в офтальмологической и пероральной формах одновременно ($p = 0,05$).

Обращает внимание, преобладание гетерозиготного генотипа, фенотипически характеризующегося как «промежуточный» метаболизатор, среди упавших пациентов в подгруппах, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке по полиморфизму *CYP2C19*2* (GA/AA) ($p = 0,044$), принимающих альфа-адреноблокаторы по полиморфизму *CYP3A5*3* (GA) ($p = 0,026$), принимающих ингаляционные глюкокортикоиды по полиморфизму *CYP2C19*17* (СТ) ($p = 0,047$) и фенотипическим вариантам гена *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 минорным полиморфизмами гена *CYP2C19* ($p<0,001$), что подтверждает оптимальность наличия «дикого» генотипа [13]. Других работ по оценке выбранных генов в ассоциации с падениями в доступной литературе нами обнаружено не было.

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 [74].

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.

Перспективно обнаружение и разработка новых, более достоверных, способов выявления пациентов с повышенными рисками развития падений. Кроме того, необходимо проведение дополнительных более масштабных и узконаправленных исследований, направленных на выявление генетических факторов, способствующих увеличению риска развития падений.

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

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, пираретама и цефалоспоринов в повышении риска падений.

4. Выявлено преобладание гетерозиготного генотипа по аллельному варианту *CYP2D6*4* (который фенотипически является медленным метаболитом) 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 – СТ, 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 - СТ 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, пирацетама, 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, осторожности назначения требуют такие препараты, как бисопролол, бензодиазепиновые транквилизаторы, гипогликемические препараты, омепразол, цефалоспорины, пирацетам.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACB – anticholinergic cognitive burden scale (шкала антихолинергической нагрузки)

CINDI – countrywide integrated non-communicable diseases intervention (опросник мониторинга состояния здоровья)

FLS – falls risk status (опросник риска развития падений)

FRID – fall risk increase drugs (ЛСПРП – лекарственные средства, повышающие риск 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)

NHS – National Health Service (государственная служба здравоохранения Великобритании)

NICE – national institute for health and care excellence (национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания)

PIM – Potentially Inappropriate Medication (потенциально нежелательные медикаменты)

ROC – receiver operating characteristic (статистическая оценка – рабочая характеристика приёмника)

START – screening tool to alert doctors to right treatment

STOPP – screening tool of older person's prescriptions

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

БАБ – бета-адреноблокаторы

БЗД – бензодиазепиновые транквилизаторы

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛС – лекарственные средства

ЛСПРП – лекарственные средства, повышающие риск развития падений (FRIDS)

МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра

МНН – международное непатентованное наименование

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОГ – ортостатическая гипотензия

ООН – организация объединённых наций

ОШ – отношения шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПНЛС – потенциально нежелательные лекарственные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СППР - система поддержки принятия решений

США – Соединённые Штаты Америки

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A Comprehensive Look at Polypharmacy and Medication Screening Tools for the Older Cancer Patient / A. M. Whitman, K. A. DeGregory, A. L. Morris, E. E. Ramsdale // *The Oncologist*. – 2016. – Vol. 21, No. 6. – P. 723-730. – doi:10.1634/theoncologist.2015-0492.
2. Ageing in the twenty-first century: a celebration and a challenge. New York, London: United Nations Population Fund; HelpAge International; 2012 <http://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20report.pdf>.
3. Ambrose A.F., Paul G., Hausdorff J.M. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature / A.F. Ambrose, G. Paul, J.M. Hausdorff // *Maturitas*. – Vol. 75, No. 1. – P. 51-61. – doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.009.
4. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. – 2019. – Vol. 67, No. 4. – P. 674-694. – <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
5. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults / M.E. Tinetti, L. Han, D.S.H. Lee [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2014. – Vol. 174, No. 4. – P. 588-595. – doi:10.1001/jamainternmed.2013.14764.
6. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009 / G. Corrao, M. Monzio Compagnoni, F. Rea [et al.] // *Drugs and Aging*. – 2015. – Vol. 32, No. 11. – P. 927-936. – DOI 10.1007/s40266-015-0306-5. – EDN VFILSB.
7. Antipsychotic and Benzodiazepine Drug Changes Affect Acute Falls Risk Differently in the Nursing Home / S.D. Berry, S.G. Placide, E. Mostofsky [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2016. – Vol. 71, No. 2. – P. 273-278. – doi: 10.1093/gerona/glv091.

8. Arxer S.L. The symbolism of globalization, development, and aging / S.L. Arxer, J.W. Murphy // Dordrecht: Springer. – 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-4508-1.
9. Carpenter M. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care / M. Carpenter, A. L. Pelletier, H. Berry // American Family Physician. – 2019. – Vol. 99, No. 9. – P. 558-564. – EDN TICQKR.
10. Cheng L. Ye. The association of glycemic control and fall risk in diabetic elderly: a cross-sectional study in Hong Kong / L. Ye. Cheng, Sh. Yu. Leung, M. K. Wa. Leung // BMC Primary Care. – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 1-11. – DOI 10.1186/s12875-022-01807-7. – EDN SQEPQR.
11. Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: a systematic review / J. Fernández-Garrido, V. Ruiz-Ros, C. Buigues [et al.] // Arch Gerontol Geriatr. – 2014. – Vol. 59, No. 1. – P. 7-17. – doi:10.1016/j.archger.2014.02.008.
12. Comparative value of medical diagnosis versus physical functioning in predicting the 6-year survival of 1951 hospitalized old patients / E.F. Lordos, F.R. Herrmann, J.M. Robine [et al.] // Rejuvenation Res. – 2008. – Vol. 11, No. 4. – P. 829-836. – doi:10.1089/rej.2008.0721.
13. CYP2C9 Genotypes Modify Benzodiazepine-Related Fall Risk: Original Results From Three Studies With Meta-Analysis / A.C. Ham, G. Ziere, L. Broer [et al.] // JAMDA. – 2017. – Vol. 18, No. 1. – P. 88.e1–88.e15. – doi:10.1016/j.jamda.2016.09.021.
14. Deprescribing fall-risk increasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications: a systematic review and meta-analysis / J. Lee, A. Negm, R. Peters, E.K.C. Wong, A. Holbrook // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, No. 2. – e035978. – doi: 10.1136/bmjopen-2019-035978.
15. Deprescribing medicines in the acute setting to reduce the risk of falls / V. Marvin, E. Ward, A.J. Poots [et al.] // Eur J Hosp Pharm. – 2017. – Vol. 24, No. 1. – P. 10-15. – doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001003.

16. Diagnosis of illness presentation in the elderly / L.P. Fried, D.J. Storer, D.E. King, F. Lodder // *J Am Geriatr Soc.* – 1991. – Vol. 39, No. 2. – P. 117-123. – doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01612.x.
17. Dietary assessment in the elderly: validation of a semiquantitative food frequency questionnaire / K. Klipstein-Grobusch, J.H. den Breeijen, R.A. Goldbohm [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 1998. – Vol. 52, No. 8. – P. 588-596. – doi:10.1038/sj.ejcn.1600611.
18. Drug Interactions Checker: [сайт]. URL: https://www.drugs.com/drug_interactions.php.
19. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs / R.M. Leipzig, R.G. Cumming, M.E. Tinetti // *J Am Geriatr Soc.* – 1999. – Vol. 47, No. 1. – P. 40-50. – doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01899.x.
20. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *The Lancet.* – 1999. – Vol. 353, No. 9169. – P. 2001-2007. – EDN CZPAHZ.
21. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research // *Drugs and Aging.* – 2019. – Vol. 36, No. 4. – P. 299-307. – DOI 10.1007/s40266-018-0622-7.
22. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care / V. Milos, Å. Bondesson, M. Magnusson [et al.] // *BMC Geriatrics.* – 2014. – Vol. 14, No. 1. – P. 1-7. – DOI 10.1186/1471-2318-14-40. – EDN JFRHWP.
23. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs / M. de Vries, L.J. Seppala, J.G. Daams [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 371.e1-371.e9. – doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.013.
24. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics / L.J. Seppala, A.M. Wermelink, M. de Vries [et al.] // *J*

- AmMedDirAssoc. – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 371.e11-371.e17. – doi:10.1016/j.jamda.2017.12.098.
25. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others / L.J. Seppala, E.M.M. van de Glind, J.G. Daams [et al.] // J Am Med Dir Assoc. – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 372.e1-372.e8. – doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.099.
26. Falls among Older Adults: Screening, Identification, Rehabilitation, and Management / S. Giovannini, F. Brau, V. Galluzzo [et al.] // Appl. Sci. – 2022. – Vol. 12, No. 5. – P. 7934. – DOI <https://doi.org/10.3390/app12157934>.
27. Falls, a Fear of Falling, and related Factors in Older Adults with Complex Chronic Disease / J. Lee, M. Choi, C.O. Kim // Journal of Clinical Nursing. – 2017. – Vol. 26, No. 23-24. – P. 4964-4972. – doi:10.1111/jocn.13995.
28. Falls-Related Drug Use and Risk of Falls Among Older Adults: A Study in a US Medicare Population / Sh. Musich, Sh. S. Wang, J. Ruiz [et al.] // Drugs and Aging. – 2017. – Vol. 34, No. 7. – P. 555-565. – DOI 10.1007/s40266-017-0470-x. – EDN VQNWYA.
29. Fastbom J. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years / J. Fastbom, K. Johnell // Drugs & aging. – 2015. – Vol. 32, No. 3. – P. 189-199. – doi:10.1007/s40266-015-0242-4.
30. Ganz D.A. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults / D.A. Ganz, N.K. Latham // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, No. 8. – P. 734-743. – doi: 10.1056/NEJMcp1903252.
31. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept / S.K. Inouye, S. Studenski, M.E. Tinetti, G.A. Kuchel // J Am Geriatr Soc. – 2007. – Vol. 55, No. 5. – P. 780-791. – doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x.
32. Hidden cities: unmasking and overcoming health inequities in urban settings. Kobe: World Health Organization, WHO Centre for Health Development, United Nations Human Settlements Programme. – 2010. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548038>.

33. Hospital falls prevention with patient education: a scoping review / H. Heng, D. Jazayeri, L. Shaw [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 1-12. – DOI 10.1186/s12877-020-01515-w. – EDN VTPQLI.
34. Initiation of Pharmacotherapy as a Risk Factor of Falling in Older Patients / E. S. Iljina, O. T. Bogova, V. A. Shalygin [et al.] // *Advances in Gerontology*. – 2020. – Vol. 10, No. 3. – P. 239-243. – DOI 10.1134/S2079057020030091. – EDN FNWWWU.
35. Interventions for preventing falls in older people living in the community / L. D. Gillespie, M. C. Robertson, W. J. Gillespie [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 2012, No. 9. – P. CD007146. – DOI 10.1002/14651858.CD007146.pub3. – EDN YCHLJJ.
36. Le Couteur D.G. Aging, drugs and drug metabolism / D.G. Le Couteur, A.J. McLachlan, R. de Cabo // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2012. – Vol. 67, No. 2. – P. 137-139. – doi:10.1093/gerona/qlr084.
37. Lee A. Preventing falls in the geriatric population / A. Lee, K.W. Lee, P. Khang // *Permanente J*. – 2013. – Vol. 17, No. 4. – P. 37-39. – doi: 10.7812/TPP/12-119.
38. Low L. F. A systematic review of different models of home and community care services for older persons / L. F. Low, M. Yap, H. Brodaty // *BMC Health Services Research*. – 2011. – Vol. 11, No. 1. – P. 1-15. – DOI 10.1186/1472-6963-11-93. – EDN RGPRZR.
39. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period / H. Park, H. Satoh, A. Miki [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 71, No. 12. – P. 1429-1440. – DOI 10.1007/s00228-015-1955-3. – EDN UPVYBK.
40. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet / Darowski A. [et al.] // *National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines*. – 2011; <https://www.rcplondon.ac.uk/file/933/download?token=drzlaAJ2>.
41. Ming Y. Medications & polypharmacy influence on recurrent fallers in community: A systematic review / Y. Ming, A. Zecevic // *Canadian Geriatrics Journal*. – 2018. – Vol. 21, No. 1. – P. 14-25. – DOI 10.5770/cgj.21.268. – EDN VHCBFH.

42. Multimorbidity increases the risk of falling among Indonesian elderly living in community dwelling and elderly home: A cross sectional study / S. Nugraha, I. Hapsari, Sabarinah [et al.] // *Indian Journal of Public Health Research and Development*. – 2019. – Vol. 10, No. 11. – P. 2263-2267. – DOI 10.5958/0976-5506.2019.03898.1. – EDN MKXDPP.
43. National Health Service. Guidance Sheet 5. Caring for Care Homes: drugs and falls, 2015. <https://www.gov.uk/media/1347552/care-homes-medication-and-falls-december-2014.pdf>.
44. Ng B. J. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients / B. J. Ng, D. G. Le Couteur, S. N. Hilmer // *Drugs and Aging*. – 2018. – Vol. 35, No. 6. – P. 493-521. – DOI 10.1007/s40266-018-0544-4. – EDN VJKVUL.
45. Optimization of Clonazepam Therapy Adjusted to Patient's CYP3A Status and NAT2 Genotype / K. Toth, G. Csukly, D. Sirok [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19, No. 12. – P. 1-9. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw083>.
46. Otani K. Cytochrome P450 3A4 and Benzodiazepines / K. Otani // *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica*. – 2003. – Vol. 105, No. 5. – P. 631-642.
47. Peron E.P. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review / E.P. Peron, S.L. Gray, J.T. Hanlon // *Am J Geriatr Pharmacother*. – 2011. – Vol. 9, No. 6. – P. 378-391. – doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.002>.
48. Polivka L. Globalization, Population, Aging, and Ethics / L. Polivka // *Journal of Aging and Identity*. – 2001. – Vol. 6, No. 3. – P. 147-163. doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011312300122>.
49. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology / M. Sharma, K. P. Loh, G. Nightingale [et al.] // *Journal of Geriatric*. – 2016. – Vol. 7, No. 5. – P. 346-353. – doi:10.1016/j.jgo.2016.07.010.

50. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D. Gnjdic, S. N. Hilmer, F. M. Blyth [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2012. – Vol. 65, No. 9. – P. 989-995. – doi:10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.
51. Prevalence and risk factors of falls among community-dwelling older people: results from three consecutive waves of the national health interview survey in Taiwan / Y. J. Tsai, P. Y. Yang, Y. W. Wang [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 529. – DOI 10.1186/s12877-020-01922-z. – EDN FRQAPK.
52. Preventable iatrogenic disability in elderly patients during hospitalization / S. Sourdet, C. Lafont, Y. Rolland [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2015. – Vol. 16, No. 8. – P. 674-681. – doi:10.1016/j.jamda.2015.03.011.
53. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review / M.J. Díaz-Gutiérrez, M.T. Martínez-Cengotitabengoa, E. Sáez de Adana [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 101. – P. 17-22. – doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.002.
54. Risk factors of falling among hospitalized patients with neurological disease – post-fall analysis. *Medical Studies* / M. Miertová, I. Bóriková, M. Tomagová [et al.] // *Studia Medyczne*. – 2021. – Vol. 37, No. 1. – P. 16-24. – <https://doi.org/10.5114/ms.2021.104996>.
55. Risk of fall in patients taking proton pump inhibitors: a meta-analysis / K. Lapumnuaypol, C. Thongprayoon, K. Wijarnpreecha [et al.] // *QJM*. – 2019. – Vol. 112, No. 2. – P. 115-121. – doi: 10.1093/qjmed/hcy245. PMID: 30364990.
56. Risk of falls in hospitalized elderly people / R.M.M. Falcão, K.N.F.M. Costa, M.D.G.M. Fernandes [et al.] // *Rev Gaucha Enferm*. – 2019. – Vol. 40. – (spe):e20180266. – doi: 10.1590/1983-1447.2019.20180266.
57. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study / S. Ruths, M. S. Bakken, A. H. Ranhoff [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2015. – Vol. 15, No. 1. – P. 1-10. – DOI 10.1186/s12877-015-0154-5. – EDN EYHIER.

- 58.Sachiyo Y. «A Global Report on Falls Prevention. Epidemiology of Falls», BO3 2008
- 59.Salahudeen M.S. Deprescribing Medication in Older People: a narrative review / M.S. Salahudeen // *Drugs Today (Barc)*. – 2018. – Vol. 54, No. 8. – P. 489-498. – doi: 10.1358/dot.2018.54.8.2856495PMID: 30209443.
- 60.STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation / P. Gallagher, C. Ryan, S. Byrne [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 2008. – Vol. 46, No. 2. – P. 72-83. – <https://doi.org/10.5414/cpp46072>.
- 61.Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses / D. Oliver, J.B. Connelly, C.R. Victor [et al.] // *BMJ*. – 2007. – 334 (7584):82. – doi:10.1136/bmj.39049.706493.55.
- 62.Summary of the Updated American Geriatrics Society / British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons *Journal of The American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59, No. 1. – P. 148-157. – doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03234.x.
- 63.Tailored group exercise (Falls Management Exercise — FaME) reduces falls in community-dwelling older frequent fallers (an RCT) / D. Skelton, S. Dinan, M. Campbell, O. Rutherford // *Age and Ageing*. – 2005. – Vol. 34, No. 6. – P. 636. – EDN IKDKVH.
- 64.Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. Medication reviews and deprescribing as a single intervention in falls prevention: a systematic review and meta-analysis / L.J. Seppala, N. Kamkar, E.P. van Poelgeest [et al.] // *Age Ageing*. – 2022. – Vol. 51, No. 9. – afac191. – doi: 10.1093/ageing/afac191.
- 65.The anticholinergic drug scale as a measure of drug related anticholinergic burden: Association with serum anticholinergic activity / R. M. Carnahan, B. C. Lund, P. J. Perry [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006. – Vol. 46, No. 12. – P. 1481-1486. – <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>.

66. The association between geriatric syndromes and survival / R.L. Kane, T. Shamliyan, K. Talley, J. Pacala // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60, No. 5. – P. 896-904. – doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03942.x.
67. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *The Lancet.* – 1999. – Vol. 353, No. 9146. – P. 9-13. – EDN CZAYGH.
68. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly / D. A. Butt, M. Mamdani, P. C. Austin [et al.] // *Osteoporosis International.* – 2013. – Vol. 24, No. 10. – P. 2649-2657. – DOI 10.1007/s00198-013-2369-7. – EDN AEWEVP.
69. Turner J. P. Is my older cancer patient on too many medications? / J. P. Turner, S. Shakib, J. S. Bell // *Journal of Geriatric Oncology.* – 2017. – Vol. 8, No. 2. – P. 77-81. – doi:10.1016/j.jgo.2016.10.003.
70. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients / L. Han, J. McCusker, M. Cole [et al.] // *Archives of Internal Medicine.* – 2001. – Vol. 161 – P. 1099-1105. – <https://doi.org/10.1001/archinte.161.8.1099>.
71. Watanabe J.H. Medication Use, Falls, and Fall-Related Worry in Older Adults in the United States / J.H. Watanabe // *Consult Pharm.* – 2016. – Vol. 31, No. 7. – P. 385-393. doi: 10.4140/TCP.n.2016.385.
72. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis / N. Treves, A. Perlman, L. Kolenberg Geron et al. // *Age Ageing.* – 2018. – T. 47, № 2. – P. 201-208. – DOI 10.1093/ageing/afx167.
73. Zeimer H. Medications and Falls in Older People / H. Zeimer // *Journal of Pharmacy.* – 2008. – Vol. 38, No. 2. – P. 148-151. – doi:10.1002/j.2055-2335.2008.tb00823.x.
74. Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов "фармакологического ответа" в этнической группе абхазов / В. В. Эрдман, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова [и др.] // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2020. – № 2. – С. 24-25. – DOI 10.37489/2588-0527-2020-2-24-25. – EDN ACVBBH.
75. Бейлина Н. И. Падения в гериатрической практике: состояние проблемы и пути ее решения (обзор литературы и актуальных клинических

- рекомендаций) / Н. И. Бейлина, Р. М. Газизов, А. О. Поздняк // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 100-104. – EDN VOWGGL.
76. Беловол А. Н. Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности / А. Н. Беловол // СМБ. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7-13. – EDN PCTKML.
77. Белоусов Ю. Б. Метопролол тартрат и сукцинат: от различий в составе соли к клинической эффективности / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова, О. А. Манешина // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 81-85. – EDN CZPAHZ.
78. Богданова Т. А. Многофакторные вмешательства для предотвращения падений у людей пожилого и старческого возраста / Т. А. Богданова // Российский семейный врач. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 27-34. – DOI 10.17816/RFD71104. – EDN CCBZSO.
79. Бубнова М. Г. Место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL / М. Г. Бубнова // CardioСоматика. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 51-62. – DOI 10.17816/22217185.2022.1.201712. – EDN JFLYVI.
80. Всемирный доклад о старении и здоровье. – 2016. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf.
81. Гериатрический портрет пациента с синдромом падений / Н. О. Ховасова, А. В. Наумов, О. Н. Ткачева, В. И. Мороз // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 3. – С. 344-350. – DOI 10.37586/2686-8636-3-2021-336-342. – EDN RNBDLY.
82. Гериатрический синдром падений у коморбидных пациентов: "парадокс" нормотензии в пожилом возрасте / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Л. И. Меркушева [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 49-52. – DOI 10.26442/20751753.2022.1.201381. – EDN FTPBDU.
83. Гиляревский С. Р. Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / С. Р. Гиляревский, И. М.

- Кузьмина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 201-205. – EDN MUZCYV.
84. Гурко Т. С. Синдром падений среди пациентов пожилого возраста с закрытоугольной глаукомой / Т. С. Гурко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 1. – С. 80-88. – DOI 10.24412/2312-2935-2022-1-80-8. – EDN FKHBWB.
85. Демин А. В. Особенности постурального баланса у мужчин пожилого и старческого возраста с разным уровнем риска падений / А. В. Демин // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2012. – Т. 13. – С. 660-671. – EDN RSKRPR.
86. Демин А. В. Особенности развития риска постуральной нестабильности у людей 65–89 лет в условиях Европейского Севера России / А. В. Демин // Естественные и технические науки. – 2013. – № 3(65). – С. 121-124. – EDN QITGTL.
87. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста / О. Н. Ткачева, О. Д. Остроумова, Ю. В. Котовская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 70-74. – EDN BGECTO.
88. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы / О. Н. Ткачева, О. Д. Остроумова, Ю. В. Котовская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 3. – С. 62-67. – EDN ESMXQA.
89. Замерград М. В. Головокружение и расстройства равновесия в пожилом возрасте / М. В. Замерград, О. Н. Ткачева, Э. А. Мхитарян // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 5. – С. 30-32. – EDN YKJZNK.
90. Инициация фармакотерапии как фактор риска падения у пациентов старшего возраста / Е. С. Ильина, О. Т. Богова, С. В. Горбатенкова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 5. – С. 781-786. – EDN MOOJTX.
91. Информационный бюллетень ВОЗ. Падения. Апрель 2021. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>.

92. Информационный бюллетень ВОЗ. Старение и здоровье. 1 октября 2022.
URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
93. Казаков А. С. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств / А. С. Казаков, В. К. Лепехин, А. В. Астахова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 70-76. – EDN RKXTFF.
94. Караева Е. В. Зависимость увеличения риска падений от количества принимаемых препаратов у больных пожилого и старческого возраста / Е. В. Караева // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 32-35. – DOI 10.17816/RFD2018132-35. – EDN YWWRSY.
95. Клейменова Е. Б. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре / Е. Б. Клейменова, Л. П. Яшина. – Москва : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 352 с. – ISBN 978-5-600-02569-1. – EDN ERVLLR.
96. Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых / В. А. Шалыгин, И. И. Сеницина, В. А. Савельева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 75-79. – EDN MQGLHP.
97. Клиническая фармакология / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Д. А. Андреев [и др.]. – Москва : "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 1024 с. – (6-е издание, исправление и дополнение). – ISBN 978-5-9704-5881-5.
98. Клинический случай нераспознанной желчнокаменной болезни у пациента старшей возрастной группы / М. И. Савельева, В. А. Шалыгин, Е. С. Ильина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 6(166). – С. 113-121. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-113-121. – EDN TSEQKV.

99. Кляритская И. Л. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения / И. Л. Кляритская, Ю. С. Работягова // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – № 1(20). – С. 19-25. – EDN RUGIWL.
100. Ларина В. Н. Страх падения как один из факторов риска - значимость и методы оценки / В. Н. Ларина, И. А. Самкова, Е. В. Кудина // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 6(62). – С. 433-441. – DOI 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441. – EDN ZYJMEG.
101. Лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия / А. И. Листратов, О. Д. Остроумова, Е. В. Алешкович, М. С. Черняева // Медицинский алфавит. – 2022. – № 3. – С. 14-22. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-3-14-22. – EDN DEMJVD.
102. Лекарственно-обусловленное падение у пожилых: вклад антигипертензивных препаратов / В. Шалыгин, Е. Ильина, И. Синицина [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30, № 1. – С. 72-76. – DOI 10.29296/25877305-2019-01-15. – EDN YVJDAT.
103. Лесняк О. М. Падения как важная составная часть проблемы переломов у пожилых людей / О. М. Лесняк // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 17. – С. 1142-1146. – EDN THWSCV.
104. Остроумова О. Д. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп / О. Д. Остроумова, М. С. Черняева, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 82-93. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-14. – EDN НКДПЕН.
105. Остроумова О. Д. Применение бета-блокаторов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на метопролол / О. Д. Остроумова, В. М. Фомина // Медицинский совет. – 2015. – № 12. – С. 72-77. – EDN ULPIEV.
106. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике / М. Н. Костылева, Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская, С. С. Постников // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 26-31. – EDN TAYDAX.

107. Падения и другие гериатрические синдромы у пожилых людей с коморбидной патологией / Н. В. Шарашкина, Н. К. Рунихина, Ю. С. Литвина [и др.] // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26, № 1-2. – С. 9-14. – DOI 10.26347/1607-2499202001-02009-014. – EDN EXMRBA.
108. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств / Д. А. Сычев, А. В. Жучков, О. Т. Богова, Е. С. Ильина // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23, № 3-4. – С. 56-64. – EDN VZZCDM.
109. Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств / Е. С. Ильина, В. А. Шалыгин, Д. В. Иващенко [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 67-74. – DOI 10.17650/2222-8721-2019-9-1-67-74. – EDN OUSIJO.
110. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, А. С. Мильто [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 2. – С. 153-185. – DOI 10.37586/2686-8636-2-2021-148-174. – EDN LNGHOV.
111. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Совместные клинические рекомендации российской ассоциации по остеопорозу и российской ассоциации геронтологов и гериатров / О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова, Ю. А. Лутай [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 1. – С. 21-26. – EDN UJLYBF.
112. Падения у пожилых пациентов: характеристика в зависимости от функционального статуса / Н. О. Ховасова, А. В. Наумов, О. Н. Ткачева, В. И. Мороз // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 4-13. – DOI 10.14341/osteo12936. – EDN NGRJYB.
113. Пайкова А. С. Возможности фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста с синдромом риска падений / А. С. Пайкова, М. В. Александров, С. Е. Ушакова // Нервные болезни. – 2019. – № 2. – С. 32-39. – DOI 10.24411/2226-0757-2019-12102. – EDN GBYVMO.

114. Полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия как фактор риска падений у пациентов старческого возраста / Е. С. Ильина, В. А. Шалыгин, О. Т. Богова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2022. – Т. 35, № 4. – С. 552-558. – DOI 10.34922/AE.2022.35.4.014. – EDN KBHMLF.
115. Полипрагмазия у пожилых пациентов с синдромом падений / Н. О. Ховасова, А. В. Наумов, О. Н. Ткачева [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 10-18. – DOI 10.14341/osteo12716. – EDN GIFCQL.
116. Прикладная фармакогенетика / Ш. П. Абдуллаев, А. С. Аметов, А. В. Боярко [и др.]. – Москва : ООО "Издательство "Триада", 2021. – 496 с. – ISBN 978-5-94789-982-5. – EDN PXWCTD.
117. Профилактика последствий и рисков падений в пожилом возрасте / В. Н. Ларина, Е. В. Кудина, Е. А. Халатова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 106-110. – EDN YYNHPF.
118. Профилактика травматизма у лиц пожилого возраста / Л. С. Шнайдер, А. А. Маковский, Е. С. Поправка, А. Б. Степанов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 6. – С. 95-100. – DOI 10.17513/srms.1310. – EDN EBENOW.
119. Ройтберг Г. Е. Профилактика падений у пациентов пожилого возраста в работе врача общей практики / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, И. Д. Слестникова // Лечебное дело. – 2021. – № 4. – С. 24-31. – DOI 10.24412/2071-5315-2021-12389. – EDN HOAANQ.
120. Роль полиморфных маркеров гена CYP2D6 в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени / Д. А. Сычев, А. И. Парусов, И. Д. Лоранская [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 2. – С. 200-208. – DOI 10.26442/00403660.2022.02.201371. – EDN DHUXHI.
121. Суркова Е. А. Бисопролол: области применения в современной кардиологии / Е. А. Суркова, Д. В. Дупляков // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 32-1. – С. 32-37. – EDN SMLZAN.

122. Сычев Д.А. Клиникофармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара / Д.А. Сычев, К.С. Данилина, В.А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 87-92.
123. Федеральная служба государственной статистики Демографический прогноз до 2036 года www.gks.ru. от 2018 года URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/progn1.xls.
124. Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелу, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп / Д. С. Федоринов, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 53-57. – EDN TAGQVR.
125. Черняева М. С. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия / М. С. Черняева, О. Д. Остроумова, Д. А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 57-64. – EDN YUTAVF.
126. Шарашкина Н. В. Превентивные технологии в гериатрии: фокус на падения / Н. В. Шарашкина, Н. К. Рунихина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 2. – С. 196-200. – DOI 10.37586/2686-8636-2-2021-186-190. – EDN UKRLKD.
127. Эпидемиология падений в Санкт-Петербурге (по материалам исследований кафедры семейной медицины) / А. В. Турушева, Т. А. Богданова, Е. В. Фролова [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2022. – № 2(10). – С. 106-114. – DOI 10.37586/2686-8636-2-2022-106-114. – EDN XVMB00.
128. Ясенская М. А. Частота, причины и профилактика падений у пожилых в учреждениях долговременного ухода РФ / М. А. Ясенская, Л. Андрев // Социальное обслуживание семей и детей: научно-методический сборник. – 2019. – № 17. – С. 189-202.
129. Ясенская М.А. Падения у пожилых. Риски падений. Профилактика падений. / М.А. Ясенская // Электронный научный журнал "Геронтология". – 2018. – №3; URL: <http://www.gerontology.su/magazines?text=279>. – EDN LRMBHL.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

Если пациент жалуется на возникшие проблемы в когнитивной сфере и есть подозрения на деменцию, необходимо принять меры по объективизации нарушений в когнитивной сфере: анамнез, анамнез окружающих, первичное нейропсихологическое обследование.

Для этого в повседневной практике используются следующие процедуры (таблица А.1).

Таблица А.1

Вопросы оценки психического статуса (MMSE)

Проба	Оценка
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5
3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 - 3
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5
5. Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3
6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 3
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 - 3
Чтение: "Прочтите и выполните" 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение	0 - 2
3. Срисуйте рисунок (*см. ниже – рис. А.1)	0 - 1
Общий балл:	0-30

*

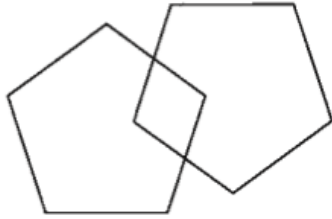


Рисунок А.1. Фигуры для срисовки

Инструкции.

1. Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число спрашивают: "Какого месяца?", "Какого года?", "Какой день недели?". Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: "Где мы находимся?". Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако, оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7, так как это описано в 2.1.3.е. Достаточно пяти вычитаний (до результата "65"). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово "земля" наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например,

если произносится "ямлез" вместо "ялмез" ставится 4 балла; если "ямлзе" - 3 балла и т.д.

5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: "Что это такое?", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команда больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

Интерпретация результатов

Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

По количеству заданий MMSE значительно превосходит тесты, описанные выше, и требует больше времени для проведения. Однако ее чувствительность при легких формах деменции низка: суммарный балл может оставаться в пределах нормального диапазона. В этом случае судить о наличии болезни врач может по динамике результатов (сравнивать результаты, показанные с интервалом в несколько месяцев): если у человека развивается деменция, результаты будут ухудшаться; при отсутствии заболевания показанный результат будет стабильным.

Невелика также чувствительность этой методики при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или лобных долей головного мозга. Для таких случаев в арсенале врачей есть другие тесты.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.**Тест умственных способностей Ходжкинсона**

Оцените когнитивный статус используя вопросы из таблицы Б.1.

Таблица Б.1**Вопросы для теста умственных способностей**

Вопрос или задание	Балл
Возраст пациента	
Время суток (час - приблизительно)	
Произносится адрес, после чего пациент должен воспроизвести его по окончании тестирования.	
Название больницы (или района проживания).	
Год	
Дата рождения пациента	
Месяц	
Год первой мировой войны	
Имя президента страны	
Счёт в обратном порядке от 20 до 1 (допускаются поправки, если они делаются самостоятельно)	

Каждый правильный ответ – 1 балл.

Результат:

9-10 баллов – без когнитивных нарушений;

7-8 баллов – с незначительными нарушениями;

5-6 баллов – нарушения средней степени;

4 и менее баллов – тяжёлые когнитивные нарушения.

ПРИЛОЖЕНИЕ В.

IPAQ-SF (International Physical Activity Questionnaire – Short Form)

Вспомните свою физическую нагрузку за последнюю неделю и ответьте на вопросы анкеты (таблица В.1).

Таблица В.1

Оценка физической активности за последнюю неделю.

Вопрос	Ответ	Баллы
1. Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
2. Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 ч и более	0 1 3 5 7
3. Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
4. Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
5. Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	___ дней	= число дней
6. Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7

7. Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении	8 ч и более	0
	7-8 ч	1
	6-7 ч	2
	5-6 ч	3
	4-5 ч	4
	3-4 ч	5
	3-1 ч	6
	менее 1 ч	7

При этом под интенсивной физической нагрузкой понимается та, которая длится более 10 минут и приводит к повышению пульса более чем на 20% (плавание, бег, шейпинг и т.д.).

Данный опросник может использоваться в эпидемиологических исследованиях для определения факторов, влияющих или связанных с физической активностью. Также он может применяться для оценки физической активности индивидуума в динамике.

Определите сумму баллов.

Для точечной оценки уровня физической активности индивидуума в данный момент времени можно воспользоваться следующими граничными условиями для суммы баллов за опросник. О гиподинамии свидетельствует сумма:

для лиц молодого возраста, подростков – менее 21 баллов;

для лиц среднего возраста – менее 14 баллов;

для лиц пожилого возраста – менее 7 баллов.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г.

Шкала оценки риска падений Morse

Проведите анкетирование согласно вопросам из таблицы Г.1.

Таблица Г.1

Вопросы для оценки факторов риска развития падений

Категории	Варианты ответов	Баллы
Падение в анамнезе	Нет	0
	Да	25
Сопутствующие заболевания (1 и более)	Нет	0
	Да	15
Используется ли вспомогательное средство для перемещения	Не используется /постельный режим / помощь медсестры	0
	Костыли/трость/ходунки	15
	Придерживается при перемещении за мебель	30
Проведение в/в терапии, наличие в/в катетера	Нет	0
	Да	20
Функция ходьбы	Норма/постельный режим/обездвижен	0
	Слабая	10
	Нарушена (необходима посторонняя помощь)	15
Ментальный и психический статус	Пациент знает свои ограничения	0
	Переоценивает свои возможности или забывает о своих ограничениях	15
Итого:		

Оценка результатов, категория риска:

Низкий уровень риска – 0-24 баллов

Средний уровень – 25-44 баллов

Высокий уровень – 45 и более баллов

ПРИЛОЖЕНИЕ Д.
Опросник «Falls Risk Status»

Проведите анкетирование согласно вопросам из таблицы Д.1.

Таблица Д.1

Вопросы для оценки факторов риска развития падений

Фактор риска	Уровень риска, результат	
Наличие или отсутствие недавних падений	Ни одного за последние 12 мес.	2
	1 и более за последние 4-12 мес.	4
	1 и более за последние 3 мес.	6
	1 и более за последние 3 мес. во время пребывания на лечении в стационаре	8
Употребление лекарственных препаратов: седативные препараты, антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, гипотонические средства, диуретики.	Нет	1
	1 препарат из списка	2
	2 препарата из списка	3
	Более 2-х препаратов из списка.	4
Психологическое состояние: тревога, депрессия; сниженное сотрудничество, инсайт или суждение	Нет	1
	Иногда незначительное проявление 1 или более факторов из списка	2
	Иногда умеренное проявление 1 и более из списка	3
	Проявление в тяжёлой форме 1 и более факторов из списка	4
Когнитивный статус: определяется по тесту умственных способностей Ходкинсона	По тесту 9/10 или 10/10 (без нарушений)	1
	По тесту 7-8/10 (с незначительными нарушениями)	2
	По тесту 5-6/10 (нарушения средней степени)	3
	По тесту 4 и менее (тяжёлые нарушения)	4
Итого:		

Оценка результатов, категория риска:

Низкий риск: 5-11 баллов;

Средний риск: 12-15 баллов;

Высокий риск 16-20 баллов.