



Падения пожилых пациентов и их ассоциация с генетическими факторами

Шалыгин В. А.^{1,2}, Савельева М. И.³, Сеницина И. И.¹, Ильина Е. С.¹, Черняева М. С.^{1,4}, Сычев Д. А.^{1,5}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Аннотация

По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) второе место среди причин смерти от травм (исключая намеренные) занимают падения. Выявлена многофакторная структура развития падений, в которой выделяются внутренние (особенности организма) и внешние (факторы внешней среды), а также немодифицируемые и модифицируемые. К лекарственным средствам (модифицируемый фактор), повышающим риски падений, относят психотропные препараты (антидепрессанты, снотворные, антипсихотические, противосудорожные ЛС), наркотические анальгетики, гипогликемические ЛС, и препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антиаритмические, диуретические, гипотензивные). Для многих из них дозировка может быть оптимизирована на основе фармакогенетических вариантов. Однако имеется лишь скудная эмпирическая информация о влиянии геномных вариаций на риск падений у пожилых людей и подчёркивается необходимость дальнейших молекулярных и клинических исследований.

Цель исследования. Оценить возможность предупреждения падений пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём оптимизации фармакотерапии на основе фармакогенетических показателей.

Материалы и методы. Изучены 172 истории болезни людей старше 65 лет с коморбидными сердечно-сосудистыми патологиями, проходящие лечение в многопрофильном стационаре города Москвы за период с 2017 по 2020 год. У всех из них проведён забор крови для проведения генотипирования по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* методом полимеразной цепной реакции — ПЦР (real-time PCR). Все полученные данные проанализированы попарно с помощью таблиц сопряжённости, для определения статистической достоверности использовались методы — χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Проведена проверка распределения генотипов на соответствие уравнению Харди-Вайнберга. Для подтверждения полученных расчётов дополнительно проведено построение математических моделей с помощью логистических регрессий с пошаговым отбором фильтров. Достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Проанализированы данные генотипирования в группах сравнения: 40 пациентов, перенёвших падение за последний год, и 132 пациента без падений. По результатам фармакогенетического исследования не выявлено статистически значимой разницы между пациентами из нашей выборки с падениями и без в анамнезе по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* и фенотипам гена *CYP2C19*. Однако отмечен более широкий спектр полученных данных при оценке генотипов в подгруппах пациентов согласно принимаемой терапии и наличию сопутствующей патологии. Отмечено преобладание гетерозиготных и минорных генотипов (СТ/ТТ) по *CYP2C19*17* у упавших пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в офтальмологической и пероральной формах одновременно ($p = 0,05$). Обнаружено преобладание гетерозиготного генотипа, характеризующегося как «промежуточный» метаболитатор, среди упавших пациентов в подгруппах, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке по полиморфизму *CYP2C19*2* (GA/AA) ($p = 0,044$), у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды полиморфизма *CYP2C19*17* (СТ) ($p = 0,047$) и фенотипическим вариантам гена *CYP2C19* ($p = 0,029$), у принимающих альфа-адреноблокаторы полиморфизма *CYP3A5*3* (GA) ($p = 0,026$). У пациентов с падениями и сахарным диабетом (в качестве сопутствующего заболевания) в анамнезе преобладает гетерозиготный генотип (GA) по *CYP3A5*3* ($p = 0,006$), что коррелирует ($p = 0,01$) с данными подгруппы пациентов, принимающих гипогликемическую терапию.

Заключение. Таким образом, более пристальное внимание к пациентам с гетерозиготным и минорным вариантами генотипов с целью профилактики падений весьма оправдано. Необходимо рассматривать возможность проведения анализа вероятности падений, обеспечить назначение препаратов в меньших (по возможности) дозах, проводить более тщательный мониторинг состояния здоровья.

Ключевые слова: падения; пожилой возраст; гериатрические пациенты; лекарственно-индуцированные падения; система цитохрома P450; оптимизация терапии

Для цитирования:

Шалыгин В. А., Савельева М. И., Сеницина И. И., Ильина Е. С., Черняева М. С., Сычев Д. А. Падения пожилых пациентов и их ассоциация с генетическими факторами. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):41–48. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-41-48>. EDN: KFCQWH.

Поступила: 15.01.2025. **В доработанном виде:** 20.02.2025. **Принята к печати:** 17.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Falls in elderly patients and their association with genetic factors

Vladimir A. Shalygin^{1,2}, Marina I. Savelyeva³, Irina I. Sinitsina¹, Ekaterina S. Ilyina¹, Marina S. Chernyaeva^{1,4}, Dmitry A. Sychev^{1,5}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

⁴ Hospital for War Veterans № 2, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Abstract

According to statistics from the World Health Organization (WHO), falls are the second leading cause of death from injury (excluding intentional). A multifactorial structure of the development of falls has been identified, in which internal (body features) and external (environmental factors), as well as unmodifiable and modifiable, are distinguished. Medications (modifiable factor) that increase the risk of falls include psychotropic drugs (antidepressants, hypnotics, antipsychotics, anticonvulsants), narcotic analgesics, hypoglycemic drugs, and drugs used to treat diseases of the cardiovascular system (antiarrhythmic, diuretic, hypotensive). For many of them, the dosage can be optimized based on pharmacogenetic options. However, there is only scant empirical information on the effect of genomic variations on the risk of falls in the elderly, and the need for further molecular and clinical studies is emphasized.

Objective. To evaluate the possibility of preventing falls in elderly patients with comorbid cardiovascular pathology by optimizing pharmacotherapy based on pharmacogenetic parameters.

Materials and methods. We studied 172 medical records of people over 65 years of age with comorbid cardiovascular pathologies undergoing treatment in a multidisciplinary hospital in Moscow for the period from 2017 to 2020. All of them underwent blood sampling for genotyping by polymorphisms *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* by polymerase chain reaction — PCR (real-time PCR). All the data obtained were analyzed in pairs using conjugacy tables. To determine statistical reliability, Pearson's χ^2 methods and Fisher's exact criterion were used. The genotype distribution was checked for compliance with the Hardy–Weinberg equation. To confirm the calculations obtained, mathematical models were additionally constructed using logistic regressions with step-by-step filter selection. The values of $p < 0.05$ were considered reliable.

Results. The genotyping data was analyzed in comparison groups: 40 patients who had a fall in the last year, and 132 patients without falls. According to the results of the pharmacogenetic study, there was no significant (statistically) difference between patients from our sample with and without falls in the history of *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* polymorphisms and *CYP2C19* gene phenotypes. However, a wider range of data was obtained when assessing genotypes in subgroups of patients according to the therapy taken and the presence of concomitant pathology. The predominance of heterozygous and minor genotypes (CT/TT) according to *CYP2C19*17* was noted in collapsed patients taking beta-blockers in ophthalmic and oral forms simultaneously ($p = 0.05$). A predominance of the heterozygous genotype, characterized as an "intermediate" metabolizer, was found among the fallen patients in the subgroups taking enteric acetylsalicylic acid according to the *CYP2C19*2* (GA/AA) polymorphism ($p = 0.044$), in those taking inhaled glucocorticoids of the *CYP2C19*17* (CT) polymorphism ($p = 0.047$) and phenotypic variants of the gene *CYP2C19* ($p = 0.029$), in patients taking alpha-blockers of the *CYP3A5*3* (GA) polymorphism ($p = 0.026$). Patients with falls and diabetes mellitus (as a concomitant disease) have a history of heterozygous genotype (GA) for *CYP3A5*3* ($p = 0.006$), which correlates ($p = 0.01$) with data from a subgroup of patients taking hypoglycemic therapy.

Conclusion. Thus, closer attention to patients with heterozygous and minor genotype variants in order to prevent falls is highly justified. It is necessary to consider the possibility of analyzing the likelihood of falls, to ensure that drugs are prescribed in lower doses, if possible, and to monitor the state of health of elderly patients more closely.

Keywords: falls; old age; geriatric patients; drug-induced falls; cytochrome P450 system; optimization of therapy

For citations:

Shalygin VA, Savelyeva MI, Sinitsina II, Ilyina ES, Chernyaeva MS, Sychev DA. Falls in elderly patients and their association with genetic factors. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):41–48. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-41-48>. EDN: KFCQWH.

Received: 15.01.2025. **Revision received:** 20.02.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Современное общество и мировая тенденция к старению населения ставит перед медициной ряд новых вызовов. Основной организационной целью, определяющей качество медицинской помощи, служит безопасность пациента, а следовательно — максимально возможное предупреждение возникновения неблагоприятных событий, определяемых как побочные реакции, травмы или другие непреднамеренные повреждения, которые приводят к инвалидности или дисфункции различной степени тяжести, временной или постоянной потере трудоспособности, и/или продлению срока пребывания в медицинском учреждении [1].

Так, в социально-медицинской сфере одной из значимых проблем являются падения. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) второе место среди причин смерти от травм (исключая намеренные) занимают падения [2]. Отмечается, что средние затраты на лечение пациентов после падения составляют 3611 и 1049 долларов США на человека в Финляндии и Австралии соответственно [2]. Наиболее часто падения отмечаются в детской, пожилой и, совместно с последней, старческой возрастных категориях [2, 3]. При этом для пожилых они не

только проявляются чаще (у трети в течение года, а при возрасте старше 75 лет — более половины), но и с большей вероятностью заканчиваются травмами или даже летальным исходом [2–6].

Определяется растущий интерес к теме как зарубежных, так и отечественных авторов, несмотря на то подчёркивается — что проблема до сих пор является недооценённой [7]. На текущий момент выявлена многофакторная структура развития падений. Выделяются внутренние (особенности организма) и внешние (факторы внешней среды), а также не модифицируемые и, что более интересно для исследователей и практиков, модифицируемые причины развития падений [1, 4, 5, 8].

К внутренним факторам, увеличивающим риски падения, относят — возраст (особенно пожилой и старческий), генетические особенности, пол, старческую астению и снижение силы в нижних конечностях, расстройства баланса и походки, нарушения мочевыделительной функции, ХОБЛ, сахарный диабет, сердечную недостаточность, остеопению или остеопороз, множественную коморбидную патологию, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, нарушения сенсорных органов (зрения и слуха), страх падений. К внешним факторам относятся параметры окружающей среды, включая отсутствие облегчающих

передвижение средств (трости, ходунки и пр.), неправильно подобранную или некачественную обувь, сниженное освещение, особенности поверхности, по которой осуществляется передвижение — лестницы, скользкие или неровные поверхности, уклон и т. д. Возраст, генетические особенности и пол предполагаются немодифицируемыми факторами, а физическая функция и факторы окружающей среды — модифицируемыми [8–14].

Из модифицируемых факторов риска отдельно выделяют неблагоприятные реакции на фармако-терапию, полипрагмазию — одновременный приём пяти или более лекарственных средств (ЛС) и само использование определённых групп ЛС в качестве фактора, ассоциированного с развитием падений [15, 16].

Таким образом, к лекарственным средствам, повышающим риски развития падений (сокращённо ЛСПРП или FRIDS в иностранной англоязычной литературе) относят преимущественно психотропные препараты (антидепрессанты, снотворные, антипсихотические, противосудорожные ЛС), наркотические анальгетики, гипогликемические ЛС, и препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антиаритмические, диуретические, гипотензивные) [4, 15, 17].

Помимо прочего, в век хронических заболеваний всё чаще требуется обеспечение персонализированного подхода для обеспечения безопасности лечения и минимизации побочных эффектов, в этих условиях особенно актуальны исследования и мероприятия по выявлению индивидуальных, в том числе генетических, факторов риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Ещё в исследовании 2017 года отмечено, что для многих из вышеперечисленных препаратов дозировка может быть оптимизирована на основе фармакогенетических вариантов. Хотя отмечается, что имеется лишь скудная эмпирическая информация о влиянии геномных вариаций на риск падений у пожилых людей и подчёркивается необходимость дальнейших молекулярных и клинических исследований [18].

Также было установлено, что экспрессия *CYP3A4* у пациентов является основным фактором, определяющим концентрацию клоназепама в плазме крови в зависимости от дозы и массы тела. Таким образом, проспективный анализ экспрессии *CYP3A4* у пациентов может выявить пациентов, являющихся медленными метаболиторами, с более высоким риском развития побочных эффектов, включая головокружение, сонливость и падения. Корректировка терапии клоназепамом с учётом экспрессии *CYP3A4* может способствовать предотвращению побочных эффектов, вызванных неправильной дозировкой у пациентов [19].

Проводилась оценка полиморфизмов ряда генов, а именно *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*, *CYP2C9*, *CYP2C19*. Установлено повышение рисков развития падений

пожилых людей, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, с носительством полиморфизмов *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* (на 36 и 18 % соответственно) при сравнении с пациентами без представленных полиморфизмов. При этом выявлена обратная связь с падениями при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у людей с «диким» вариантом полиморфизма гена *CYP2C19*. Отмечается увеличение вероятности падений при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у лиц с гетерозиготным и минорным полиморфизмами *CYP2C19*2* [20].

Таким образом, выявление новых фармакогенетических факторов развития падений с целью их дальнейшей профилактики может служить перспективным направлением исследований.

Цель / Objective

Оценить возможность предупреждения падений пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём оптимизации фармакотерапии на основе фармакогенетических показателей.

Материалы и методы / Materials and methods

Нами были изучены 172 истории болезни людей старше 65 лет с коморбидными сердечно-сосудистыми патологиями, получившие лечение в многопрофильном стационаре города Москвы за период с 2017 по 2020 год, которые были разделены на 2 группы — исследуемую с падениями ($n = 40$ — 23,3 %) и контрольную без падений ($n = 132$ — 76,7 %) в анамнезе за последний год.

В исследовании приняли участие пациенты, соответствующие следующим критериям — люди старше 65 лет, без выраженных когнитивных нарушений с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, с регулярным приёмом более 5 препаратов, в том числе бета-адреноблокаторы и/или бензодиазепиновые транквилизаторы или Z-препараты (зопиклон, золпидем и залеплон).

Из исследования исключались пациенты с тяжёлыми патологиями или декомпенсированные по соматическому и ментальному статусу — с проявлениями деменции средней и большей степени тяжести, имеющие грубую неврологическую патологию, выраженные проявления дыхательной или сердечной недостаточности (от 3 функционального класса), с выраженной старческой астенией, при наличии активного онкологического процесса, имеющие вредные привычки (употребление алкоголя, наркотиков, курящие), и, разумеется, отказавшиеся от участия в исследовании.

Медицинская документация, в том числе листы назначений оценивались на предмет получаемой терапии и наличия факторов риска падений. Если отсутствовала вся необходимая информация — недостающие данные

уточнялись непосредственно у самих пациентов. У всех из них проведён забор крови для проведения генотипирования по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР; *англ.* real-time PCR). Демографические данные групп представлены в табл. 1.

Таблица 1
Демографические данные исследуемых групп

Demographic data of the study groups

Показатели	С падениями (исследуемая группа, <i>n</i> = 40)	Без падений (контрольная группа, <i>n</i> = 132)	Всего (<i>n</i> = 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

К контрольной группе (*n* = 132) нами были добавлены литературные данные о распространённости *CYP2D6*4* (*n* = 93) [21] (аналогичных данных в российских публикациях по другим исследованным полиморфизмам нами найдено не было) с которыми тоже была проведена сравнительная оценка полученных результатов.

В каждой из групп были выделены подгруппы по применяемым лекарственным средствам. Всё исследование состояло из нескольких подэтапов выполнявшихся последовательно:

1) сбор анамнеза, оценка медицинской документации и забор крови на генотипирование;

2) проведение генотипирования методом ПЦР и составление общей базы данных с полученными сведениями;

3) оценка распространённости представленных генетических полиморфизмов внутри групп;

4) анализ их распространённости в подгруппах по применяемым лекарственным средствам;

5) сравнение полученных данных между собой и, в отношении полиморфизма *CYP2D6*4* с данными его распространённости, взятыми из литературных источников (*n* = 93).

Все полученные данные через статистический пакет IBM SPSS STATISTICS версии 20 проанализированы попарно с помощью таблиц сопряжённости, для определения статистической достоверности использовались методы — χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для подтверждения полученных расчётов

дополнительно проведено построение математических моделей с помощью логистических регрессий с пошаговым отбором фильтров. Достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты / Results

Проанализированы данные генотипирования 172 пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Основную группу составили 40 пациентов, перенёсших падение за последний год, а группу сравнения — 132 пациента без падений.

Демографический состав основной группы был представлен 33 (82,5 %) женщинами и 7 (17,5 %) мужчинами; средний возраст составил 81,2±7,3 лет. В группе сравнения находилось 100 (75,8 %) женщин и 32 (24,2 %) мужчины, со средним возрастом 86,9±4,5 лет.

При проверке равновесия Харди–Вайнберга в распределении аллелей и генотипов в популяции было выявлено его соблюдение в обеих представленных группах ($p \geq 0,05$), что свидетельствует о соответствии частотного распределения аллелей и генотипов в исследуемых группах в общей популяции и в нашей выборке данных (табл. 2).

Таблица 2
Распределение соответствия равновесию Харди–Вайнберга в группах

Distribution of Hardy–Weinberg equilibrium in groups

Генетические полиморфизмы	Основная группа		Контрольная группа	
	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
<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

Результаты генотипирования на носительство полиморфизмов *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* представлены в табл. 3.

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).

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 по-

Таблица 3

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

Table 3

Results of the distribution of the carriage of polymorphic variants of the studied genes in the groups of patients with falls and without

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

Таблица 4

Результаты распределения фенотипических вариантов гена CYP2C19 в основной и контрольной группах (p = 0,715)

Table 4

Results of distribution of phenotypic variants of the CYP2C19 gene in the main and control groups (p = 0.715)

Фенотип гена CYP2C19	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 %)

лиморфизмами 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 аналогичным образом без статистически значимых различий (p = 0,47). Фенотипические варианты гена CYP2C19 при сравнении в группах вариабельность со значимостью не показали (p = 0,715). Достоверных различий аллельных вариантов CYP2D6*4 в группах в корреляции с падениями не выявлено (p = 0,88).

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

При апробировании модели бинарной логистической регрессии среди всех генотипов эффективная математическая модель не была получена, из-за того, что при значимой статистической модели и высокой специфичности, чувствительность анализа оказалась на низком уровне в 12 %. Тем не менее, малая группа из четырёх человек носителей гетерозиготного генотипа («AG») гена CYP2C19 в полном составе перенесли падения (10 % от всех падений),

p = 0,003 (согласно расчётам с использованием точного критерия Фишера), что возможно считать предполагаемым предиктором падений, что, тем ни менее, требует подтверждения в исследовании с большей выборкой.

В то же время, нами были проанализированы популяционные данные генотипирования по CYP2D6 из литературных источников. Так Федориновым Д.С. с соавт. был проведён анализ носительства генетических полиморфизмов у 93 людей русской национальности, 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 CT (рис. 1).

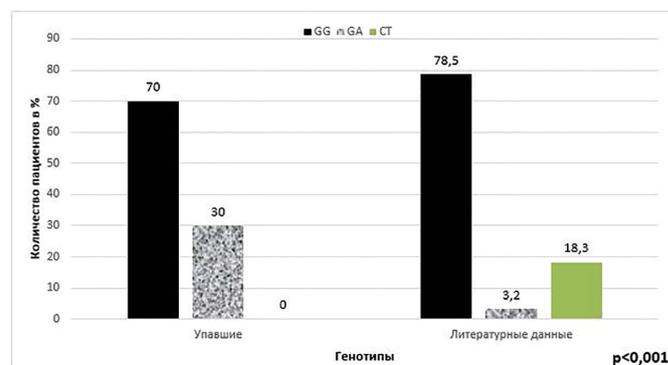


Рис. 1. Распределение генотипов гена CYP2D6 у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, в группе с падением в сравнении с литературными популяционными данными

Fig. 1. Distribution of CYP2D6 gene genotypes in patients taking beta-blockers in the group with a drop in comparison with literature population data

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. 5).

Таблица 5

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

Table 5

Results of comparison of the distribution of the carriage of allelic variants of the *CYP2D6* gene between groups of patients with falls and population literature data

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

По результатам фармакогенетического исследования не выявлено статистически значимой разницы между пациентами из нашей выборки с падениями и без в анамнезе по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* и фенотипам гена *CYP2C19*. Однако сравнение с литературными популяционными данными полиморфизмов гена *CYP2D6* обнаружено статистически значимое более частое носительство гетерозиготного генотипа (GA) в подгруппе пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы ($p < 0,001$).

Обнаружен более широкий спектр полученных данных при оценке генотипов в подгруппах пациентов согласно принимаемой терапии и наличию сопутствующей патологии. Так, отмечено преобладание гетерозиготных и минорных генотипов (СТ/ТТ) *CYP2C19*17* у упавших пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в офтальмологической и пероральной формах одновременно ($p = 0,05$).

Обращает внимание преобладание гетерозиготного генотипа, характеризующегося как «промежуточный» метаболитатор, среди упавших пациентов в подгруппах, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке по полиморфизму *CYP2C19*2* (GA/AA) ($p = 0,044$), у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды полиморфизма *CYP2C19*17* (СТ) ($p = 0,047$) и фенотипическим вариантам гена *CYP2C19* ($p = 0,029$), у принимающих альфа-адреноблокаторы полиморфизма *CYP3A5*3* (GA) ($p = 0,026$). Учитывая отсутствие специфич-

ности ферментов, кодируемых данными генами к вышеобозначенным группам препаратов, наталкивает на суждение об опосредованном влиянии «менее эффективного метаболизма» на развития побочных лекарственных реакций, в том числе и падений.

Похожим образом, у пациентов с падениями и сахарным диабетом (в качестве сопутствующего заболевания) в анамнезе преобладает гетерозиготный генотип (GA) по *CYP3A5*3* ($p = 0,006$), что коррелирует ($p = 0,01$) с данными подгруппы пациентов, принимающих гипогликемическую терапию.

В исследовании *Ham AC с соавт.*, которое они опубликовали в 2017 году, выявлено увеличение вероятности развития падений при назначении бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с гетерозиготным или минорным полиморфизмами гена *CYP2C19* ($p < 0,001$), что подтверждает оптимальность наличия «дикого» генотипа [20]. Данные нашего исследования косвенным образом пересекаются с результатами работы, *Эрдмана В.В. с соавт.*, которые предположили о необходимости наличия аллелей, обеспечивающих эффективный метаболизм ксенобиотиков, как фактора выживаемости пожилых пациентов с целью достижения ими долголетия [22].

Заключение / Conclusion

Таким образом, более пристальное внимание к пациентам с гетерозиготным и минорным вариантами генотипов с целью профилактики падений весьма оправдано. В этом случае необходимо рассмотреть возможность проведения анализа вероятности развития падений, обеспечить назначение (особенно стартовое) препаратов меньших (по возможности) дозах по возможности и более тщательный мониторинг состояния здоровья. 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 групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шалыгин Владимир Андреевич — к. м. н. кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; врач приёмного отделения, врач-клинический фармаколог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: staffoffrost@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>
РИНЦ SPIN-код: 9598-6574

Савельева Марина Ивановна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
РИНЦ SPIN-код: 2434-6458

Синицина Ирина Ивановна — д. м. н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: sinitsina-irina@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>
РИНЦ SPIN-код: 3798-6945

Ильина Екатерина Сергеевна — преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: katelina@mail.ru
РИНЦ SPIN-код: 1472-7776

Черняева Марина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заведующий 5-м гериатрическим отделением ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: Pilya.ru@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Shalygin — PhD, Cand. Sci. (Med), Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; emergency department doctor, clinical pharmacologist, FSBF FRCC of the FMBA, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: staffoffrost@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>
RSCI SPIN code: 9598-6574

Marina I. Savelyeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy named EN Dormidontova, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
RSCI SPIN code: 2434-6458

Irina I. Sinitsina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: sinitsina-irina@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>
RSCI SPIN code: 3798-6945

Ekaterina S. Pilyina — Lecturer at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: katelina@mail.ru
RSCI SPIN code: 1472-7776

Marina S. Chernyaeva — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Head of the 5th Geriatric Department Hospital for War Veterans No 2, Moscow, Russian Federation
e-mail: Pilya.ru@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center “Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy” of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525-7556

Список литературы / References

1. Falcão RMM, Costa KNFM, Fernandes MDGM, et al. Risk of falls in hospitalized elderly people. Risco de quedas em pessoas idosas hospitalizadas. *Rev Gaucha Enferm.* 2019;40(spe):e20180266. doi:10.1590/1983-1447.2019.20180266.
2. Информационный бюллетень ВОЗ. Падения. Апрель 2021. [WHO Newsletter. Falls. April 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>
3. Lee J, Choi M, Kim CO. Falls, a fear of falling and related factors in older adults with complex chronic disease. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):4964-4972. doi:10.1111/jocn.13995.
4. Seppala LJ, Kamkar N, van Poelgeest EP, et al. Medication reviews and deprescribing as a single intervention in falls prevention: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Age Ageing.* 2023 Sep 1;52(9):afad188. doi: 10.1093/ageing/afad188.]. *Age Ageing.* 2022;51(9):afac191. doi:10.1093/ageing/afac191
5. Tsai YJ, Yang PY, Yang YC, Lin MR, Wang YW. Prevalence and risk factors of falls among community-dwelling older people: results from three consecutive waves of the national health interview survey in Taiwan. *BMC Geriatr.* 2020 Dec 9;20(1):529. doi: 10.1186/s12877-020-01922-z.
6. Ganz DA, Latham NK. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;382(8):734-743. doi:10.1056/NEJMc1903252.
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Ерусланова К.А., и др. Профилактика падений у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2023;1(13):14-28. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Eruslanova KA, et al. Prevention of falls in the elderly and senile patients with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2023;1(13):14-28. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2023-14-28.
8. Ясенская М.А., Андрев Л. Частота, причины и профилактика падений у пожилых в учреждениях длительного ухода РФ. *Социальное обслуживание семей и детей: научно-методический сборник. Социальное обслуживание граждан пожилого возраста и инвалидов трудоспособного возраста.* 2019;(17):189-202. [Yasenskaya MA, Andrev L. Frequency, causes and prevention of falls in the elder gein institutions of long-term care of the russian federation. Social Services for Families and Children: Scientific and Methodological Collection. *Social Services for Elderly Citizens and Disabled People of Working Age.* 2019;(17):189-202 (In Russ.)].
9. Heng H, Jazayeri D, Shaw L, et al. Educating hospital patients to prevent falls: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2019 Sep 17;9(9):e030952. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030952.
10. Дёмин А.В. Особенности развития риска постуральной нестабильности у людей 65–89 лет в условиях европейского севера России. *Естественные и технические науки.* 2013;3(65):115-118. [Dyomin AV. Features of the development of the risk of postural instability in people aged 65–89 in the European North of Russia. *Natural and Technical Sciences.* 2013;3(65):115-118. (In Russ.)]. URL: <https://rucont.ru/efd/498005>
11. Ларина В.Н., Самкова И.А., Кудина Е.В. Падения, как проблема стареющего населения планеты, современный взгляд на факторы риска и методики оценки. роль страха падений в увеличении их риска. *Архивъ внутренней медицины.* 2021;11(6):433-441. [Larina VN, Samkova IA, Kudina EV. Falls As a Problem of an Aging Population, a Modern Look at Risk Factors and Assessment Methods. Role of Fear of Falls in Increasing their Risk. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(6):433-441. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441.
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;(2):153-185. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Mil'to AS, et al. Falls in older and senile patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;(2):153-185. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-148-174.
13. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мороз В.И. Падения у пожилых пациентов: характеристика в зависимости от функционального статуса. *Остеопороз и остеопатии.* 2022; 25(1):4-13. [Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Moroz VI. Falls in older patients: characteristics depending on functional status. *Osteoporosis and bone diseases.* 2022;25(1):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2936>.
14. Замерград М.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А. Головокружение и расстройства равновесия в пожилом возрасте. *Справочник поликлинического врача.* 2017;(5):30-32. [Zamergrad MV, Tkacheva ON, Mkhitarjan EA. Dizziness and balance disorders in old age. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2017;(5):30-32. (In Russ.)].
15. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas.* 2013 May;75(1):51-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.009.
16. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., и др. Полипрагмазия у пожилых пациентов с синдромом падений. *Остеопороз и остеопатии.* 2021;24(1):10-18. [Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, et al. Polypharmacy in elderly patients with falls. *Osteoporosis and bone diseases.* 2021;24(1):10-18. (In Russ.)]. doi: [org/10.14341/osteol2716](https://doi.org/10.14341/osteol2716).
17. Ming Y, Zecevic A. Medications & Polypharmacy Influence on Recurrent Fallers in Community: a Systematic Review. *Can Geriatr J.* 2018 Mar 26;21(1):14-25. doi: 10.5770/cgj.21.268.
18. Just KS, Schneider KL, Schurig M, et al. Falls: the adverse drug reaction of the elderly and the impact of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2017 Aug;18(13):1281-1297. doi: 10.2217/pgs-2017-0018.
19. Tóth K, Csukly G, Sirok D, et al. Optimization of Clonazepam Therapy Adjusted to Patient's CYP3A Status and NAT2 Genotype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Dec 30;19(12):pyw083. doi: 10.1093/ijnp/pyw083.
20. Ham AC, Ziere G, Broer L, et al. CYP2C9 Genotypes Modify Benzodiazepine-Related Fall Risk: Original Results From Three Studies With Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Jan;18(1):88.e1-88.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.021.
21. Федоринов Д.С., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., и др. Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелу, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2017;(2):53-57. [Fedorinov DS, Mirzaev KB, Sychev DA. Frequency of CYP2C19*2, CYP2C19*3 allele variants associated with clopidogrel resistance in patients with acs from russian and yakut ethnic groups. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2017;(2):53-57. (In Russ.)].
22. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., и др. Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2020;(2):24-25. [Erdman VV, Nasibullin TR, Tuktartova IA, et al. Association of DNA markers of "pharmacological response" genes with age in the ethnic group of Abkhazians. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2020;(2):24-25. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-24-25.