

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-15>

Лекарственно-обусловленное падение у пожилых: вклад антигипертензивных препаратов

В. Шалыгин,

Е. Ильина,

И. Синицина, доктор медицинских наук,

М. Савельева, доктор медицинских наук,

Д. Сычев, доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования Минздрава России, Москва

E-mail: staffoffrost@gmail.com

В приведенном клиническом наблюдении у упавшей пациентки, 78 лет, с несколькими факторами риска, способствующими падениям, продемонстрирована возможность прогнозирования подобных падений, как показал фармакологический аудит.

Ключевые слова: гериатрия, падения, пожилые пациенты, лекарственные средства, повышающие риск падений, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, полипрагмазия, клиничко-фармакологический аудит, критерии Бирса, STOPP-критерии, шкала антихолинергической нагрузки, онлайн-чеккер *drugs.com*

Для цитирования: Шалыгин В., Ильина Е., Синицина И. и др. Лекарственно-обусловленное падение у пожилых: вклад антигипертензивных препаратов // Врач. – 2019; 30 (1): 72–76. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-15>

Падения у пожилых пациентов – серьезная проблема здравоохранения. Как показывают исследования [1, 2], в течение года падения отмечаются как минимум у 1/3 людей старше 65 лет и у 60% – старше 75 лет. С учетом мировой тенденции увеличения продолжительности жизни актуальность рассмотрения этой проблемы возрастает.

ФАКТОРЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ РИСКИ ПАДЕНИЯ

Падения имеют многофакторный генез. Факторы риска, влияющие на вероятность падения, принято делить на модифицируемые и немодифицируемые, а также на внутренние и внешние. К внутренним факторам относят возраст, пол, генетические особенности, старческую астению, снижение силы в нижних конечностях, состояния с нарушением равновесия, патологию стопы, сахарный диабет, дизурические явления, хроническую обструктивную болезнь легких, остеоартрит, сердечную недостаточность, болезнь

Паркинсона, деменцию, когнитивные нарушения и нарушения зрения. Внешними являются факторы окружающей среды: освещение, лестницы, скользкий пол, неровность поверхности, ее наклон, неправильно подобранная обувь, отсутствие облегчающих передвижение средств, а также назначение определенных групп лекарственных средств (ЛС), повышающих риск падения (Fall-risk-increasing drugs – FRIDs), и полипрагмазия [3].

Кроме того, развитие риска падений считается таким серьезным неблагоприятным явлением, как следствие приема ЛС, что расценивается как неблагоприятная лекарственная реакция (НЛР) [2]. Некоторые ЛС вследствие фармакологических свойств становятся одной из причин, предрасполагающих к падениям.

В настоящее время классификация ЛС, повышающих риск падения, не сформирована [4], однако регуляторные органы разных стран создают рекомендации и руководства по профилактике падений для пациентов пожилого возраста, включающие лекарственный аудит с выявлением ряда ЛС [5], в частности выделяют определенные фармакологические группы, повышающие риски падения:

I. Психотропные ЛС:

- антидепрессанты;
- снотворные средства;
- антипсихотические препараты;
- противосудорожные препараты;
- наркотические анальгетики.

II. ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы:

- антиаритмические средства;
- гипотензивные препараты.

III. Другие ЛС.

Причинами падения (в том числе опосредованными) при приеме ЛС являются:

- 1) артериальная гипотензия (в том числе ортостатическая), вазовагальный 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.

По данным Британского гериатрического общества (2014), лекарственно-индуцированные падения часто являются следствием увеличения дозы или назначения дополнительного ЛС в первые дни его приема. В руководстве Государственной службы здравоохранения Великобритании (NHS) подчеркивается, что назначение более 4 ЛС одновременно повышает риск падения [6]. Кроме того, полипрагмазия (одновременный прием ≥5 ЛС) достоверно способствует развитию различных осложнений, в том числе падений [7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В ходе исследования по выявлению прогностически важных факторов риска падения у пациентов старческого возраста на базе многопрофильного стационара нами отмечено интересное клиническое наблюдение падения в стационаре.

Пациентка В., 78 лет, с длительным анамнезом ИБС госпитализирована в кардиологическое отделение многопрофильного стационара в феврале 2016 г. с основным диагнозом: ИБС; стенокардия II функционального класса (ФК); атеросклеротический кардиосклероз; фоновая патология: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II степени, очень высокая вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность II степени, III ФК по NYHA; нарушение ритма и проводимости — персистирующая форма фибрилляции-трепетания предсердий.

Сопутствующие диагнозы: хроническая цереброваскулярная болезнь; хронический гастрит, обострение; недостаточность кардии; распространенный остеохондроз, спондилез, спондилоартроз поясничного и грудного отделов позвоночника с болевым синдромом; хронический пиелонефрит, латентное течение; макулодистрофия, начальная катаракта, артифакция.

В отделении проводилась следующая терапия: метопролол — 25 мг/сут; эналаприл — 2,5 мг/сут; фуросемид — 40 мг утром, 1 раз в 3 дня; омега-3 — 20 мг/сут; нитроглицерин — 200 мг/сут в течение 10 дней; мексидин — 10 мг/сут; рибоксин внутривенно капельно вместе с физиологическим раствором. Кроме того, впервые были назначены: спиронолактон — 12,25 мг/сут; магния сульфат внутривенно капельно вместе с раствором 0,9% хлорида натрия для инфузий.

Пациентка хорошо переносила назначенную терапию, однако на 12-й день упала и была обнаружена медицинской сестрой (в 08.00 утра) в палате, лежащей на полу. Больная была экстренно осмотрена дежурным терапевтом, дополнительно — неврологом, нейрохирургом и травматологом. При осмотре: пациентка в сознании, контактна, ориентирована, адекватна. Падение связывает с внезапно возникшим головокружением; сознание не теряла, сколько пролежала на полу — не помнит. Менингеальных признаков и свежей неврологической симптоматики не выявлено.

Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски, ушиб мягких тканей головы, ссадина, гематома мягких тканей лобной области. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 в минуту, АД — 120/70 мм рт. ст. Частота дыхания — 18 в минуту. Живот мягкий, безболезненный.

Рентгенография черепа в 2 проекциях по экстренным показаниям — без травматических повреждений. Дежурным хирургом проведена первичная хирургическая обработка раны, введен антистолбнячный анатоксин.

Оставлена под наблюдение дежурного врача, который при плановом обходе отметил урежение ЧСС до 48 в минуту, что подтверждено инструментально (ЭКГ: QRS — 200 мс, PQ — 90 мс, ST — 480 мс). Данное серьезное неблагоприятное явление расценено как НЛР на прием метопролола, который планово отменен (депрескрайбинг). В дальнейшем пребывание пациентки в госпитале проходило без особенностей. Факт падения зафиксирован в выписном эпикризе и заключительном диагнозе. Отметим, что пациентка провела в стационаре 29 дней (средний показатель госпитализации — 24 дня), что можно объяснить последствиями падения. У нее выявлена полипрагмазия и назначение нескольких ЛС, повышающих риск падения.

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДСТАВЛЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Мы обнаружили повышение у пациентки В. уровня калия в электролитном составе крови (табл. 1) в сочетании с урежением ритма и замедлением проводимости сердца (табл. 2).

Учитывая тенденцию к росту уровня калия в крови, можно предположить, что развившаяся брадикардия обусловлена не только применением

Таблица 1
Электролитный состав крови пациентки В. в динамике

Дата	Калий	Натрий	Креатинин, мкмоль/л
	ммоль/л		
20.02	5,23	138	287
27.02	5,31	142	231
04.03	5,53	—	—
11.03	5,42	—	—

Таблица 2
Изменение ЧСС и параметров ЭКГ пациентки В.

Дата	ЧСС в минуту	ЭКГ, мс		
		QRS	PQ	ST
20.02	82	180	80	360
27.02	71	180	80	380
02.03 (падение)	48	200	90	480
04.03	53	200	90	460
11.03	63	190	90	420
15.03	71	180	80	380

β-адреноблокатора, но и электролитными нарушениями, возникшими в связи с назначением калийсберегающего диуретика на фоне пониженной функции почек. При уточнении анамнеза выявлено, что спиронолактон пациентка получала только в стационаре, поэтому его назначение можно расценивать, как *de novo*, а следовательно, как потенциально опасное для пациентки назначение.

Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении составила 14 мл/мин, что требовало назначения минимальных доз ЛС.

Следует подчеркнуть необходимость осторожного применения и усиления контроля в случае нарушения функции почек при назначении таких препаратов, как спиронолактон, фуросемид, эналаприл, нитроглицерин, мепропанолон. В частности, сочетание спиронолактона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) может увеличивать риск гиперкалиемии, а фуросемид в сочетании с ЛС с нефротоксическим действием может потенцировать данный эффект. Также при нарушении функции почек необходимо осторожное применение метопролола как гидрофильного ЛС, выводимого почками.

Немаловажным фактором, приведшим к развитию данной ситуации (лекарственно-индуцированное падение), могла послужить полипрагмазия: больной было назначено 9 ЛС [8]. Учитывая обоснованность назначения каждого из ЛС, лечащему врачу следовало обратить внимание на возможные эффекты их взаимодействий, и также комплекс возможных осложнений с учетом полиморбидности пациентки и связанной с этим полипрагмазии. Возможным решением могли стать начало терапии метопрололом с меньшей дозы, а также усиление контроля функции почек, уровня калия и креатинина в крови.

Нами проведена экспертная оценка достоверности, при которой с использованием шкалы Horn–Hansten определяется степень причинно-следственной связи данного нежелательного явления с назначением ЛС [9] (табл. 3).

Оценка представленного клинического наблюдения с использованием известных данных позволяет нам выставить 12 баллов для метопролола и эналаприла и 9 баллов – для спиронолактона и фуросемида. На основании этого степень достоверности взаимосвязи НЛР (в виде падения) и перечисленных ЛС можно расценить как «вероятную» – для метопролола и эналаприла и как «возможную» – для спиронолактона и фуросемида (табл. 4) [9].

Фармакологический аудит листа назначений с использованием шкалы антихолинергической нагрузки, критериев Бирса, STOPP-критериев (Screening Tool of Older Persons potentially inappropriate Prescriptions), межлекарственных взаимодействий по онлайн-чеккеру интернет-сервиса *drugs.com* позволил получить следующую информацию.

Поиск по шкале антихолинергической нагрузки АСВ позволяет определить 2 препарата (фуросемид и метопролол) с баллами антихолинергической нагрузки соответственно 3 и 2. Такие значения шкалы достоверно связаны с когнитивной дисфункцией у пациентки, что, в свою очередь, повышает риски развития падений. И хотя по некоторым данным [10] говорить о выраженном увеличении холинергической активности плазмы можно при ≥6 баллах, вероятность развития когнитивных нарушений у пациентов при >1 балла на 45% выше, чем у пациентов без препаратов, создающих антихолинергическую нагрузку [11].

Согласно критериям Бирса [12] (пересмотр 2015 г., рекомендованный Американским гериатрическим обществом), у пациентки В. выявлено назначение ЛС (а именно – спиронолактона), которого следует избегать или снижать дозировку при нарушенной функции почек.

Использование STOPP-критериев, предложенных для проверки медикаментозных назначений в Ирландии с 2008 г., позволило найти несколько STOPP-критериев [13], так или иначе задействованных в данном клиническом случае. Под указанные критерии попадают фуросемид как нежелательный петлевой диуретик при отеках нижних конечностей; эналаприл – ИАПФ при гиперкалиемии и хронической сердечной недостаточности; метопролол – β-адреноблокатор при стабильной стенокардии.

Кроме того, Британское гериатрическое общество рекомендует «светофорную» классификацию ЛС, повышающих риск падения, с ранжированием их по опасности влияния на развитие падения: красный цвет характеризует высокий риск, оранжевый – умеренный, желтый – низкий [14, 15]. Так, у пациентки В. отмечено 2 препарата «красного риска» – эналаприл, метопролол и 1 препарат «оранжевого риска» – фуросемид.

Проведен также аудит листа назначений с помощью онлайн-чеккера интернет-сервиса *www.drugs.com* [16]. По результатам выявлено опасное сочетание ЛС (эналаприл + спиронолактон), требующее тщательного контроля из-за повышенной вероятности гиперкалиемии. Кроме того, обнаружен ряд нежелательных взаимодействий, которые необходимо учитывать, а именно: эналаприл + фуросемид – из-за взаимного потенцирования гипотензивного эффекта; фуросемид + метопролол – из-за возможного удлинения QT-интервала на ЭКГ; метопролол + спиронолактон – из-за вероятности удлинения QT-интервала на ЭКГ. Выявлен также ряд лекарственных взаимодействий, которые не рекомендуются при длительном использовании: фуросемид + омега-3 – из-за повышения вероятности гипомagneмии; фуросемид + магнезия сульфат – хотя магнезия сульфат и предотвращает неблагоприятные последствия в результате предыдущей комбинации, но при взаимодействии с фуросемидом он потенцирует диуретический эффект, что способствует развитию ортостатической гипотензии.

Таблица 3

Шкала Horn-Hansten для определения степени достоверности причинно-следственной связи нежелательного явления с назначением ЛС

Вопрос	Варианты ответов	Баллы
Наличие достоверных данных о подобном взаимодействии ЛС у пациентов	Хорошо известная НЛР	2
	Имеются отдельные сообщения о НЛР	1
	Нет информации	0
	Существует информация, свидетельствующая против связи «НЛР – взаимодействие ЛС»	-1
Наличие данных об изменении эффектов основного ЛС под действием дополнительных ЛС	Подтвержденные данные существуют	2
	Имеются отдельные сообщения о подобных взаимодействиях	1
	Нет информации	0
	Существует информация, свидетельствующая против данного взаимодействия	-1
Характерность данной НЛР при представленной комбинации ЛС	Подтвержденные данные существуют	2
	Имеются отдельные сообщения о подобных взаимодействиях	1
	Нет информации	0
	Существует информация, свидетельствующая против данного взаимодействия	-1
Связь НЛР со временем одновременного приема препаратов	Присутствует	2
	Присутствует, но нечетко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
Проявления НЛР после отмены препарата	Ослабление НЛР	2
	Ослабление НЛР с подозрением на развитие толерантности	1
	Нет информации/невозможно оценить, так как НЛР необратима	0
	Нет ослабления НЛР	-1
Возникновение НЛР при повторном назначении взаимодействующего ЛС на фоне использования основного ЛС	Возобновление НЛР	3
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, так как НЛР необратима	0
	Нет возобновления НЛР	-1
Наличие обоснованных альтернативных объяснений НЛР	Имеются четкие объяснения	-2
	Имеются слабые объяснения	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин	1
Наличие объяснения НЛР с фармакологической точки зрения (концентрация препарата в крови, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, предшествующие сведения о взаимодействии ЛС)	Концентрация препарата в крови соответствует предполагаемому взаимодействию	1
	Нет информации	0
	Концентрация препарата в крови не соответствует предполагаемому взаимодействию	-1
Наличие характерных клинических и диагностических критериев	Выраженное изменение клинических эффектов	2
	Слабое изменение клинических эффектов	1
	Нет информации	0
	Не наблюдается никаких изменений клинических эффектов	-1
Степень проявления НЛР при увеличении/снижении дозы препарата	Присутствует зависимость доза-эффект	2
	Присутствует зависимость доза-эффект, но нечетко выраженная	1
	Нет информации	0
	Отсутствует зависимость доза-эффект	-1
Наличие аналогичной реакции на эту или подобную комбинацию ранее	Аналогичная реакция отмечалась ранее	1
	Нет информации	0
	Аналогичная реакция не отмечалась ранее	0
Происходит ли возобновление НЛР при назначении плацебо на фоне использования основного ЛС (после отмены взаимодействующего ЛС)	Возобновление НЛР	-3
	Нет информации	0
	Нет возобновления НЛР	2
	Невозможно оценить, так как НЛР необратима	0

Таблица 4

Интерпретация оценки достоверности связи между назначением препарата и НЛР по шкале Horn-Hansten в конкретном случае; баллы

Связь	Сумма баллов	Метопролол	Спинолактон	Фуросемид	Эналаприл
Определенная	>18	–	–	–	–
Вероятная	10–17	12	–	–	12
Возможная	4–9	–	9	9	–
Сомнительная	<4	–	–	–	–

У пациентки В., 78 лет, установлено наличие нескольких факторов риска: пожилой возраст, женский пол, нарушение зрения, тенденция к гиперкалиемии, пониженная функция почек. Анализ назначенной фармакотерапии позволил выявить несколько лекарственных взаимодействий и нежелательных назначений, в частности, удлиняющих QT-интервал, усиливающих диуретический и гипотензивный эффекты, особенно у пациентов с нарушением функции почек, и повышающих вероятность развития гиперкалиемии. Данные факторы и явились предпосылкой возникновения таких серьезных нежелательных явлений у данной пациентки, как гиперкалиемия, брадикардия и падение.

Развитие лекарственно-индуцированного падения у данной пациентки можно было предупредить при учете имеющихся фармакологических факторов риска: полипрагмазия, назначение ЛС, повышающих риск падения (метопролол, эналаприл, фуросемид, спинолактон), НЛР, межлекарственные взаимодействия, антихолинергическая нагрузка.

Имеющиеся методы рационализации фармакотерапии (критерии Бирса; STOPP/START-критерии; оценка по шкале антихолинергической активности препаратов и проверка межлекарственных взаимодействий) позволяют прогнозировать развитие НЛР в виде лекарственно-индуцированного падения. Соответственно подбор эффективных и безопасных ЛС у пациентов старшей возрастной группы необходимо осуществлять с применением клинко-фармакологических инструментов для оптимизации фармакотерапии, в частности ограничительных списков и критериев [8, 17, 18].

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

- Lee J., Choi M., Kim C. Falls, a Fear of Falling, and related Factors in Older Adults with Complex Chronic Disease // J. Clin. Nurs. – 2017; 26: 23–24.
- Информационный бюллетень ВОЗ. Падения. Январь 2018 [WHO. Falls. January 2018 (in Russ.)]. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>
- Ambrose A., Paul G., Hausdorff J. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature // Maturitas. – 2013; 75 (1): 51–61.
- Zelmer H. Medications and Falls in Older People // J. Pharm. – 2011; 3: 1: 1593–602.

- Ming Y., Zecevic A. Medications & Polypharmacy Influence on Recurrent Falls in Community: a Systematic Review // Canadian Geriatr. J. – 2018; 21 (1): 14–25.

- NHS, Drugs and falls, Guidance Sheet 5. Caring for Care Homes – 2015. <https://www.gov.uk/media/1347552/care-homes-medication-and-falls-december-2014.pdf>

- Gnjidic D. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes // J. Clin. Epidemiol. – 2012; 65 (9): 989–95.

- Казаков А.С., Лепакхин В.К., Астахова А.В.

Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств // Рос. медико-биол. вестн. – 2013; 3: 70–6 [Kazakov A.S., Lepakhin V.K., Astakhova A.V. Drug-drug interactions like a reason of adverse drug reactions // Ros. mediko-biol. vestr. – 2013; 3: 70–6 (in Russ.)].

- Hansen P., Horn J. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases // Ann. Pharmacother. – 2007; 41 (4): 674–80.

- Carnahan R. et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug related anticholinergic burden: Association with serum anticholinergic activity // J. Clin. Pharmacol. – 2006; 46 (12): 1481–6.

- Han L. et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients // Arch. Intern. Med. – 2011; 161: 1099–105.

- Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. // Am. Geriatr. Soc. – 2015; 63 (11): 2227–46 DOI: 10.1111/jgs.13702.

- Gallagher P., Ryan C., Byrne S. et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008; 46 (2): 72–83.

- Darowski A. et al. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet // National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines, 2011; <https://www.rcplondon.ac.uk/file/933/download?token=drzlaAJ2>

- Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т. и др. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств // Клин. геронтол. – 2017; 23: 56–64 [Sychev D.A., Zhuchkov A.V., Bogova O.T. et al. Padenija pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: vklad lekarstvennyh sredstv // Klinicheskaja gerontologija. – 2017; 23: 56–64 (in Russ.)].

- Drug Interactions Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.php

- Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара // Клин. фармакол. и тер. – 2013; 22 (2): 87–92 [Sychev D.A., Danilina K.S., Otdelenov V.A. Clinico-pharmacological approaches to the solution of the polypragmasy problem in elderly patients in the multi-speciality hospital settings // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013; 22 (2): 87–92 (in Russ.)].

- Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. и др. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике // Фармакоэкономика. Соврем. фармакоэконом. и фармакоэпидемиол. – 2014; 7 (1): 26–31 [Kostyleva M.N., Belousov Y.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. Pharmacoeconomics // Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. – 2014; 7 (1): 27–32 (in Russ.)].

DRUG-RELATED FALLS IN THE ELDERLY: THE CONTRIBUTION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

V. Shalygin; E. Ilyina; I. Sinitsina, MD; M. Savelyeva, MD; Professor D. Sychev, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

The given clinical case of a 78-year-old female patient who has fallen and has several contributory factors to falls demonstrates the possibility of predicting these falls, as shown by a pharmacological audit.

Key words: falls; elderly patients; drugs that can increase risk of falls; β -blockers; angiotensin-converting enzyme inhibitors; diuretics; polypragmasia; clinical and pharmacological audit; Bierce criteria; STOPP criteria; anticholinergic cognitive burden scale; online drug interaction checker Drugs.com.

For citation: Shalygin V., Ilyina E., Sinitsina I. et al. Drug-related falls in the elderly: the contribution of antihypertensive drugs // Vrach. – 2019; 30 (1): 72–76. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-15>