

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия

М.С. Черняева¹, О.Д. Остроумова², Д.А. Сычев³

¹ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации”

²ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России – ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”

³ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, Москва

Для корреспонденции:

М.С. Черняева, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1.1А, pilya.ru@mail.ru

Для цитирования:

Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. *Клин фармакол тер* 2018;27(5):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.

Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия (ОГ) является одной из форм вторичной ОГ, частота которой увеличивается с возрастом, при наличии сопутствующей патологии, а также при увеличении количества принимаемых лекарственных препаратов. ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции, а также является одним из главных факторов риска падений у гериатрических пациентов. Ряд исследований показал, что именно лекарственно индуцированная ОГ служит основной причиной падений, особенно у пожилых людей. В обзоре представлены механизмы возникновения лекарственно индуцированной ОГ, перечень лекарственных препаратов, вызывающих ОГ, алгоритм диагностики и принципы лечения ОГ.

Ключевые слова. *Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия, пожилые пациенты, падения, антигипертензивные препараты.*

Ортостатическая гипотензия (ОГ) определяется как устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста; для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине, – снижение САД на ≥ 30 мм рт. ст. [1]. ОГ может сопровождаться симптомами, но бывает и бессимптомной. Характерные симптомы ОГ включают в себя головокружение, предобморочное состояние и обморок. Потеря сознания обычно имеет постепенное начало, но может произойти и внезапно. К дополнительным симптомам относятся общая слабость, усталость, снижение когнитивной

функции, слабость в нижних конечностях (“ватность” ног), нечеткость (расплывчатость) зрения, “мушки” перед глазами, головная боль, тошнота, боль в области шеи, распространяющаяся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, ортостатическая одышка или боль в груди (по типу стенокардии) [1].

Распространенность ОГ варьируется в зависимости от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без АГ до $\geq 50\%$ у лиц старше 75 лет с мультиморбидной патологией [2-11]. ОГ классифицируют на первичную (например, при истинной вегетативной недостаточности, аутоиммунной автономной ганглиопатии, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, семейной дизавтономии – синдроме Райли-Дея, мультисистемной атрофии и т.д.) и вторичную (например, при сахарном диабете, аутоиммунных заболеваниях, алкогольной полинейропатии и т.д., а также ятрогенная) [12]. Среди вторичных форм наиболее частым вариантом является ОГ, связанная с приемом лекарств [13,14], причем ее распространенность увеличивается с возрастом [2,13,14]. Многие лекарства (включая препараты, которые используют для лечения болезни Паркинсона, АГ или симптомов недержания мочи) могут снизить АД и усугубить симптомы ОГ.

ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [15-19], смерти или госпитализации в связи с ишемической болезнью сердца [17,20] и сердечной недостаточностью [19]. ОГ ассоциируется со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий [21] и повышенным риском развития инсульта [17, 22-25], а также может способствовать нарушению когнитивных функций [26-34] и развитию деменции [35]. У пациентов с ОГ наблюдается значительное увеличение риска развития хронической болезни почек и альбуминурии [36]. ОГ является одним из глав-

ных факторов риска падений у гериатрических пациентов. Представляет особый интерес тот факт, что в ряде исследований основной причиной падений была именно лекарственно индуцированная ОГ [13,37-39], особенно у пожилых [13].

Поэтому знание перечня лекарственных препаратов, вызывающих ОГ, а также понимание механизма возникновения лекарственно индуцированной ОГ необходимо врачу любой специальности для предотвращения жизненно важных осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, в том числе пожилого и старческого возраста.

Механизмы лекарственно индуцированной ОГ

В норме при переходе из горизонтального положения в вертикальное (ортостаз) происходит гравитационно-опосредованное перераспределение объема крови, и 10–15% крови депонируется в венах нижних конечностей, в результате чего уменьшаются венозный возврат к сердцу, ударный объем, сердечный выброс и АД. Эти гемодинамические изменения провоцируют компенсаторный рефлекторный ответ – активацию барорецепторов (дуги аорты, каротидных синусов, кардиопульмональных), которая, в свою очередь, обуславливает рефлекторное усиление симпатической и угнетение парасимпатической иннервации. Эти изменения вызывают констрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах. В результате наблюдается незначительное снижение САД, небольшое повышение ДАД на фоне умеренного увеличения частоты сердечных сокращений. Системная вазоконстрикция является ключевым механизмом поддержания АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение ЧСС. Быстрая краткосрочная адаптация к ортостатическому стрессу осуществляется исключительно по волокнам автономной нервной системы.

В регуляции ортостаза принимают участие и нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая. При медикаментозно индуцированной ОГ автономная нервная система относительно интактна, поэтому имеют значение гемодинамические эффекты медикаментов – снижение преднагрузки, вазодилатация, отрицательное инотропное и хронотропное действие, снижение симпатического тонуса, блокада постсинаптических α -адренорецепторов и т.д. [40,41]. В некоторых случаях прием лекарственных средств способствует проявлению симптомов, связанных с ОГ, при бессимптомном течении ряда заболеваний и состояний, таких как болезнь Паркинсона, сахарный диабет или обезвоживание [2].

С возрастом у человека происходит уменьшение чувствительности барорецепторов и α -адренергического вазоконстрикторного ответа при симпатической активации, снижается тонус блуждающего нерва, что характеризуется снижением хронотропной функции сердца и периферического сосудистого сопротивления при переходе в вертикальное положение. Также с возрастом

уменьшается концентрационная способность почек из-за снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшения концентрации ренина, ангиотензина, альдостерона и повышения содержания натрийуретического пептида. Эти механизмы могут привести к дегидратации организма. Миокард с возрастом становится жестким из-за преобладания фиброза, а диастолическое наполнение левого желудочка уменьшается. Наряду с уменьшением венозного возврата при вставании происходит уменьшение ударного объема. Снижение рефлекторно обусловленного прироста частоты сердечных сокращений и вазоконстрикции значительно уменьшает наполнение левого желудочка и увеличивает риск развития ОГ у пожилых людей [42]. Изменение фармакокинетики большинства лекарственных веществ у пожилых людей приводит к задержке элиминации и/или повышению биодоступности [13]. Это обуславливает более выраженный эффект лекарственных средств с желаемым гипотензивным действием (например, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ). Однако при применении лекарственных средств, вызывающих нежелательную гипотонию (например, нитраты, противопаркинсонические средства, антидепрессанты, антипсихотические препараты), у пожилых людей возрастает вероятность развития и выраженность данной нежелательной лекарственной реакции, а ОГ возникает чаще [13].

Лекарственные средства, предрасполагающие к развитию ОГ

Выделяют достаточно большое количество лекарственных средств, способных вызвать ОГ (табл. 1) [2,37,43]. По-видимому, этот перечень не является окончательным и будет увеличиваться по мере внедрения диагностических подходов к выявлению ОГ и повышения внимания клиницистов к этой проблеме.

J. Montastruc и соавт. [2] использовали базу данных Регионального центра фармаконадзора во Франции за 5 лет, в которой содержатся сообщения о побочных эффектах лекарственных средств. Среди 4154 побочных эффектов 55 (1,3%) были связаны с ОГ, вызванной лекарственными средствами (28 мужчин и 27 женщин, средний возраст 66,8 лет). В 80% случаев лекарственно индуцированная ОГ встречалась у пациентов пожилого и старческого возраста: 3,6% в возрасте 20-29 лет, 1,8% – 30-39 лет, 3,6% – 40-49 лет, 10,9% – 50-59 лет, 32,7% – 60-69 лет, 30,9% – 70-79 лет, 12,7% – 80-89 лет и 3,6% – 90-99 лет. ОГ сопровождалась типичными симптомами (“легкость” в голове, общая слабость, зрительные нарушения, головокружение, недомогание, падения и т.д.) лишь в 46% случаев. 80% пациентов принимали более одного лекарственного препарата, а среднее количество принимаемых лекарственных средств составило 1,7. В данном исследовании наиболее часто упоминали о развитии ОГ как побочном эффекте дофаминергических препаратов, используемых при лечении болезни Паркинсона (леводопа, агонисты

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, которые могут вызвать ОГ*Дофаминергические средства:*

- противопаркинсонические средства – леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО типа В
- алкалоиды спорыньи
- нейролептики – производные фенотиазина, производные тиоксантена (флупентиксол)

Антидепрессанты:

- трициклические – амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, дезипрамин;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- избирательные ингибиторы моноаминоксидазы;
- атипичные трициклические антидепрессанты;
- препараты лития

Антихолинергические средства: атропин, гликопирролат, гиосциамин*Миорелаксанты:* баклофен, толперизон*Антигипоксанты и антиоксиданты:* триметазидин*Диуретики:* фуросемид, торасемид, ацетазоламид, гидрохлоротиазид, спиронолактон*Нитраты:* нитропруссид, изосорбида динитрат, нитроглицерин, молсидомин*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа:* силденафил, варденафил, тадалафил *α_1 -Адреноблокаторы:* алфузозин, празозин, доксазозин, урапидил, тамсулозин, теразозин*Блокаторы кальциевых каналов:*

- дигидропиридины – амлодипин, нифедипин, никардипин
- недигидропиридины: верапамил, дилтиазем

Прямые вазодилататоры: гидралазин, миноксидил *β -Адреноблокаторы:* пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол, карведилол, лабеталол*Сердечные гликозиды:* дигоксин*Антиаритмики:* амиодарон *α -Адреномиметики:* клонидин, метилдопа*Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:*

- ингибиторы АПФ – каптоприл, эналаприл, периндоприл
- блокаторы рецепторов ангиотензина II типа – лозартан, телмисартан, кандесартан

дофамина) или гиперпролактинемии (агонисты дофамина). ОГ является хорошо документированным неблагоприятным эффектом антипаркинсонических лекарственных препаратов [44], что можно объяснить ингибированием высвобождения норадреналина в пресинаптической мембране, которое приводит к уменьшению симпатического тонуса [45]. Другой группой препаратов, часто вызывающих ОГ, оказались антидепрессанты (18 из 23 случаев), причем трициклические (имипрамин). Снижение АД может быть обусловлено их α_1 -адреноблокирующим действием. О возникновении ОГ сообщалось лишь у двух пациентов, получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Это подтверждает тот факт, что они реже вызывают ОГ по сравнению с трициклическими антидепрессантами [46]. Несколько случаев ОГ было зарегистрировано на фоне приема препаратов, используемых для лечения АГ, прежде всего диуретиков, антагонистов кальция и α_1 -адреноблокаторов, которые снижают объем циркулирующей крови и общее периферическое сосудистое сопротивление, соответственно. Сосудорасширяющее действие может объяснить возникновение ОГ и при приеме ингибиторов ингибиторов АПФ

[47,48]. Есть мнение, что β -адреноблокаторы вызывают ОГ реже, чем другие антигипертензивные средства, поскольку у пожилых людей снижается чувствительность адренорецепторов [47]. Фактически, в данном исследовании сообщалось только о 2 случаях возникновения ОГ на фоне приема β -адреноблокаторов, причем один из них – при лечении лабеталолом, который является α -и β -адреноблокатором. Другие случаи ОГ развивались на фоне приема нейролептиков, которые, как известно, обладают свойствами антагонистов α -адренорецепторов [47,48], а также антиангинальных препаратов (нитратов) за счет расслабления клеток гладкой мускулатуры артерий и вен [47,48]. В ходе анализа результатов исследования был установлен еще один интересный факт. В 44% случаев прием лекарственных средств способствовал проявлению симптомов, связанных с ОГ, при бессимптомном течении таких заболеваний/состояний, как истинная вегетативная недостаточность, болезнь Паркинсона, сахарный диабет или обезвоживание. Причем, эти случаи классифицировались как “серьезные” и были ассоциированы с приемом антигипертензивных, противопаркинсонических препаратов, а также антидепрессантов и возникали у пациентов с мультиморбидной патологией (в основном сердечно-сосудистые заболевания и нейропсихические расстройства). J. Montastruc и соавт. [2] определили типичный профиль пациента с лекарственно индуцированной ОГ: мужчина или женщина в возрасте от 60 до 70 лет, принимающие 3-4 лекарственных препарата, особенно противопаркинсонические, антидепрессанты, антигипертензивные или сосудорасширяющие, страдающие скрытой вегетативной дисфункцией, связанной с нейродегенеративным расстройством и/или старением. Полученные данные полезны для скрининга и выявления ОГ, даже при бессимптомном ее течении.

A. Zia и соавт. [39] провели анализ исследований, в которых изучалась связь между приемом вазоактивных лекарственных средств (антигипертензивных, нитратов, диуретиков, нейролептиков, антидепрессантов или дофаминергических), ОГ и падениями. Результаты большинства исследований были сопоставимыми. Так, L. Rubenstein и соавт. [47] предположили, что ОГ является одной из основных причин падений, а G. Craig [48] сообщил, что наиболее распространенной причиной падений при ОГ, является именно лекарственно индуцированная ОГ, на долю которой приходится 33% от всех случаев падений, обусловленных ОГ.

В ряде исследований оценивали эффект отмены антигипертензивных препаратов на вероятность развития ОГ. M. Fotherby и J. Potter [49] отменили антигипертензивную терапию у 47 пациентов с АД $\leq 175/100$ мм рт. ст. и сообщили о снижении частоты ОГ, тогда как в группе пациентов, которые продолжили прием антигипертензивных средств, распространенность ОГ оставалась неизменной (после исключения пациентов с АД $> 175/100$ мм рт. ст.) [49]. В качестве антигипертензивной терапии в этом исследовании использовали диуретики, блокаторы кальциевых каналов и β -адрено-

блокаторы (новые антигипертензивные средства, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина II, еще не были доступны во время исследования). По данным K. Alorp и соавт. [50], после отмены всех сердечно-сосудистых препаратов (антигипертензивных, антиаритмических и антиангинальных) 78% пациентов сообщили о снижении количества обмороков и падений. Уменьшилось также количество пациентов с ОГ. Кроме того, в возобновлении приема отмененных лекарственных препаратов не было необходимости у 70% (!) пациентов данной группы [50]. Критерием отмены сердечно-сосудистых препаратов в этом исследовании было АД $\leq 120/80$ мм рт. ст., что позволяло считать проводимую антигипертензивную терапию избыточной. Van der N. Velde и соавт. [51] также подтвердили, что отмена сердечно-сосудистых препаратов приводит к снижению частоты развития ОГ. Кроме того, отмена сердечно-сосудистых препаратов привела к более значительному снижению частоты развития ОГ, чем отмена психотропных препаратов или других лекарственных средств. Авторы сообщили, что препараты отменяли при их дублирующем действии и в том случае, если отмена считалась безопасной. Однако авторы не приводят конкретных значений АД, которые считались безопасными для отмены антигипертензивных лекарственных средств, и не представили перечень дублирующих антигипертензивных препаратов. Следует указать, что в исследованиях, в которых приведены сведения о снижении частоты ОГ на фоне отмены антигипертензивных средств, не был предусмотрен долгосрочный период наблюдения, не оценивались частота сердечно-сосудистых событий и смертность от всех причин. Поэтому на сегодняшний день четко определить преимущества и безопасность отмены антигипертензивных лекарственных средств не представляется возможным.

Интенсивное снижение АД антигипертензивными препаратами может увеличить риск развития ОГ. Интенсификация антигипертензивной терапии достигается увеличением дозы антигипертензивных средств или их количества, что обеспечивает снижение АД до целевого уровня $< 140/90$ мм рт. ст. Было высказано предположение, что общее количество лекарственных препаратов, снижающих АД [52], или использование ≥ 3 антигипертензивных препаратов являются значимыми предикторами развития ОГ [53].

Частота ОГ неодинакова на фоне лечения антигипертензивными препаратами разных классов. Так, она реже возникает на фоне терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II и блокаторами кальциевых каналов по сравнению с β -адреноблокаторами и тиазидными диуретиками [54-57]. В исследовании PARTAGE показано, что β -адреноблокаторы в большей степени увеличивают риск развития ОГ из-за повышенной симпатомиметической активности, тогда как среди пациентов, принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, ОГ встречается реже [54]. В исследовании TILDA [56], которое включало 4467 пациентов с ОГ, применение α -адреноблокаторов и

β -адреноблокаторов, но не блокаторов кальциевых каналов, было статистически значимо взаимосвязано с наличием ОГ и усугубляло симптомы ортостаза. Кроме того, наличие этих симптомов было независимым предиктором возникновения в дальнейшем обмороков. За исключением одного исследования [58], в котором не было обнаружено ассоциации ОГ с приемом тиазидных диуретиков, результаты большинства указывают на наличие взаимосвязи ОГ с лечением препаратами этой группы [53]. Так, в крупном исследовании British Women's Heart and Health Study (3775 женщин в возрасте от 60 до 80 лет) было показано, что прием тиазидных диуретиков обуславливает развитие ОГ [53]. В рандомизированном двойном слепом исследовании R. Fogari и соавт. [57] комбинации блокатора рецепторов ангиотензина II с тиазидным диуретиком и β -адреноблокатора с блокатором кальциевых каналов одинаково эффективно контролировали АД, однако ОГ чаще возникала у пациентов, принимавших комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II с тиазидным диуретиком [57].

Следовательно, "новые" антигипертензивные средства, такие как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, имеют лучший профиль безопасности, в том числе и в отношении риска развития ОГ, по сравнению со "старыми" классами антигипертензивных препаратов [57].

Диагностика лекарственно индуцированной ОГ

ОГ может быть прямым результатом воздействия лекарственного препарата, следствием основного заболевания или сочетания обоих факторов. ОГ может быть симптомом таких заболеваний, как АГ, сахарный диабет, болезнь Паркинсона [59], а также являться побочным эффектом лекарственных средств, назначаемых для лечения этих заболеваний. Поэтому у пациентов, имеющих более высокий риск наличия ОГ, в том числе лекарственно индуцированной, по сравнению с общей популяцией [60] необходимо регулярно оценивать симптомы ОГ (табл. 2) [61]. Если пациент дает положительный ответ хотя бы на один вопрос, то он должен рассматриваться как подверженный повышенному риску развития ОГ, а для подтверждения диагноза необходимо провести более широкое обследование, в том числе ортостатические пробы. Существует пошаговый алгоритм, который включает в себя следующие пункты [61]:

- трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и частоты сердечных сокращений медицинским персоналом в клинике;
- измерение АД и частоты сердечных сокращений самим пациентом или его родственником в домашних условиях,
- контроль принимаемых лекарственных препаратов,
- изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ.

Активная ортостатическая проба с измерением АД и частоты сердечных сокращений. В настоящее время существуют три метода оценки АД для диагностики ОГ:

ТАБЛИЦА 2. Скрининговый опросник для группы риска развития ОГ

Пациенты с высоким риском развития ОГ	Перечень вопросов для выявления симптомов ОГ
<p>1) Пациенты с предполагаемым или диагностированным нейродегенеративным расстройством, связанным с вегетативной дисфункцией, включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, истинную вегетативную недостаточность или деменцию с тельцами Леви;</p> <p>2) Пациенты, перенесшие необъяснимое падение или эпизод потери сознания (обморок);</p> <p>3) Пациенты с периферическими невропатиями, которые, связаны с вегетативной дисфункцией (например, сахарный диабет, амилоидоз, ВИЧ-инфекция);</p> <p>4) Пациенты пожилого возраста (≥ 70 лет), “хрупкие” пациенты (пациенты с синдромом старческой астении) или пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов;</p> <p>5) Пациенты с головокружением или неспецифическими симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение из положения лежа.</p>	<p>1) Палили ли Вы в обморок или теряли сознание в последнее время?</p> <p>2) Вы чувствуете головокружение или “легкость” в голове в положении стоя?</p> <p>3) У Вас появляются нарушения зрения в положении стоя?</p> <p>4) У Вас бывает ощущение затрудненного дыхания в положении стоя?</p> <p>5) Чувствуете ли Вы слабость в ногах или “ватность ног” в положении стоя?</p> <p>6) Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя?</p> <p>7) Вышеуказанные симптомы уменьшаются или исчезают, когда Вы садитесь или ложитесь?</p> <p>8) Вышеуказанные симптомы усиливаются утром или после еды?</p> <p>9) Были ли у Вас в последнее время случаи падения?</p> <p>10) У Вас есть какие-либо другие симптомы сразу или в течение 3-5 минут после того, как Вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли Вам лучше, если Вы опять садитесь или ложитесь?</p>

активная ортостатическая проба, длительная проба с пассивным ортостазом (тилт-тест) и суточное мониторирование АД [1]. Активная ортостатическая проба предполагает измерение АД и частоты сердечных сокращений в положении лежа непосредственно перед вставанием, но не ранее, чем через 5 минут после того, как пациент находился в положении лежа на спине. Пациента просят встать и через 1 и 3 минуты пребывания в положении стоя измеряют АД и частоту сердечных сокращений и обязательно фиксируют симптомы ОГ, если они имеются [61]. В качестве альтернативы возможно измерение АД и частоты сердечных сокращений после того, как пациент непосредственно перед вставанием находится как минимум 5 минут в положении сидя. Если тест положительный (т.е. АД в положении лежа/сидя по крайней мере на 20/10 мм рт. ст. выше АД в положении стоя), то диагностируют ОГ. Однако если тест отрицательный, но имеются симптомы, характерные для ОГ, следует обратить внимание на наличие АГ в положении лежа на спине [62] или провести тилт-тест [61]. Перечисленные тесты могут не идентифицировать всех пациентов с ОГ, поскольку особенности принятой пищи, количество выпитой жидкости, время суток и лекарственные препараты могут влиять на ортостатические изменения АД. Следует помнить о том, что у некоторых пациентов, симптомы ОГ появляются позже – более чем через 3 минуты после перехода в вертикальное положение (отсроченная ОГ) [61]. При мониторинге частоты сердечных сокращений для дифференциального диагноза между нейрогенной ОГ и ненейрогенной ОГ необходимо также учесть прием лекарственных препаратов (например, β -адреноблокаторов, α - и β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и т.д.) и наличие сопутствующих нарушений сердечного ритма (например, синдрома слабости синусового узла, атриоventрикулярной блокады) и кардиостимулятора, которые могут нивелировать увеличение частоты сердечных сокращений при переходе в вертикальное положение.

Измерение АД и частоты сердечных сокращений дома. Вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ является мониторинг АД и частоты сердечных сокращений в домашних условиях, самостоятельно или с помощью родственников, сиделки и т.д. Измерение проводится в следующих случаях:

- утром, сразу после пробуждения в положении лежа и через 3 минуты после вставания, до приема лекарств;
- вечером, через 15 минут после укладки в постель перед сном в положении лежа;
- при появлении симптомов, характерных для ОГ.

Измерения необходимо проводить за 7 дней до визита к врачу, а результаты записывать в дневник. После визита к врачу измерение АД и частоты сердечных сокращений не требуется, за исключением тех случаев, когда врач изменил терапию. В таком случае необходимо контролировать АД и частоту сердечных сокращений в течение недели для оценки ее эффективности.

Контроль принимаемых лекарственных препаратов. Необходимо проверять перечень всех лекарственных препаратов, принимаемых пациентом в настоящий момент, выявляя те, которые могли стать потенциальной причиной возникновения ОГ. Если это необходимо, следует уменьшать дозу этих препаратов и/или модифицировать схему медикаментозной терапии с последующим контролем наличия симптомов ОГ и снижения АД при выполнении ортостатической пробы [61]. Ряд препаратов, способных вызвать ОГ, уже входит в существующие “инструменты” для борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов: критерии Бирса [63], STOPP/START критерии [64], “Светофорную” классификацию лекарств, повышающих риск падений, одобренную Британским гериатрическим обществом [65] (табл. 3).

Изучение клинико-лабораторных данных. Анализ ЭКГ и результатов лабораторных исследований для выявления потенциальных причин ОГ [61].

Основной стратегией лечения при лекарственно индуцированной ОГ являются идентификация лекарст-

ТАБЛИЦА 3. Лекарства, вызывающие ОГ и включенные в “инструменты” для борьбы с полипрагмазией у пожилых**Критерии Бирса**

Антиагреганты: дипиридамола короткого действия (таблетки) (за исключением дипиридамола длительного действия в комбинации с аспирином)

Периферические α -адреноблокаторы: доксазозин, празозин, теразозин

α -Агонисты центрального действия: клонидин, гуанабен, гуанфацин, метилдопа, резерпин >0,1 мг/дл

Нифедипин короткого действия

Антидепрессанты (моно и в комбинации): амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксефин >6 мг/сут, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, протриптилин, тримипрамин

При синкопе (обмороке) применение следующих препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, периферические α_1 -адреноблокаторы, доксазозин, празозин, теразозин, трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, тиоридазин, оланзапин

STOPP/START критерии

Селективные α -адреноблокаторы при симптоматической ортостатической гипотензии и синкопе при мочеиспускании (риск повторных синкопе)

Вазодилататоры могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной (ортостатической) гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД >20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних 3 месяцев

Антипсихотики длительно (более 1 месяца) как снотворное (риск дезориентации, гипотензии, экстрапирамидных побочных эффектов, падений)

Длительное использование **опиатов** у пациентов с повторяющимися падениями (риск сонливости, постуральной гипотензии, головокружений)

“Светофорная” классификация лекарственных средств, повышающих риск падений

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: сертралин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина + их комбинация: венлафаксин, дулоксетин

Трициклические антидепрессанты и некоторые другие: амитриптилин, досулепин, имипрамин, доксефин, кломипрамин, лофепрамин, нортриптилин, тримипрамин

Противопаркинсонические средства: леводопа+бенсергазид, перголид

Агонисты дофаминовых рецепторов: ропинирол, прамипексол

Ингибиторы моноаминоксидазы В: селегелин

α -Адреноблокаторы: доксазозин, индораминам, празозин, тамсулозин, теразозин, алфлузозин

α_2 -Агонисты центрального действия: клонидин, моксонидин

Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: атенолол, лизиноприл, метилдопа

Тиазидные диуретики: бендрофлуметиазид, хлорталидон, метолазон

Диуретики: бендрофлуметиазид, фуросемид, буметанид

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: лозартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, олмесартан, телмесартан, эпросартан

β -Адреноблокаторы: атенолол, соталол, бисопролол, метопролол, пропранолол, карведилол, тимолол (глазные капли)

Антиангинальные средства: нитроглицерин, изосорбид мононитрат, никорандил

Блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридиновые: амлодипин, фелодипин, нифедипин, лерканидипин

Блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридиновые: дилтиазем, верапамил

венных препаратов, вызвавших ОГ, и их отмена.

Заключение

Лекарственно индуцированная ОГ является важной клинической проблемой, частота которой увеличивает-

ся с возрастом, при наличии множественной сопутствующей патологии, а также при увеличении количества принимаемых лекарственных препаратов. Наиболее часто лекарственно индуцированная ОГ возникает на фоне приема дофаминергических средств, применяемых в частности для лечения болезни Паркинсона, антидепрессантов (особенно трициклических), нейролептиков, антигипертензивных или сосудорасширяющих (например, нитраты) препаратов. Лекарственно индуцированная ОГ является основной причиной падений и обмороков у людей пожилого и старческого возраста. При наличии характерных симптомов ОГ плохо переносится пациентами и может быть причиной прекращения лечения. Поскольку заболевания, требующие приема лекарственных препаратов, вызывающих ОГ, широко распространены, у соответствующей категории пациентов следует проводить скрининг и мониторинг ОГ в качестве рутинной меры предосторожности. Основной стратегией лечения при лекарственно индуцированной ОГ являются идентификация соответствующих лекарственных препаратов и их отмена. Хотя качество доказательств данной тактики ведения пациентов с лекарственно индуцированной ОГ можно считать лишь умеренным, тем не менее, большинство исследований показали положительный эффект отмены ряда лекарственных препаратов в такой клинической ситуации. Будущие рандомизированные клинические исследования с длительным периодом наблюдения позволят оценить положительное влияние отмены лекарственных средств, предрасполагающих к развитию ОГ, на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и риск смерти. Повышение внимания клиницистов к проблеме лекарственно индуцированной ОГ и внедрение диагностических алгоритмов для ее выявления позволят обнаружить заболевание еще на бессимптомной стадии и предотвратить серьезные последствия, особенно у пожилых пациентов.

Конфликт интересов: нет.

- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21(2):69–72.
- Montastruc J, Laborie I, Bagheri H, Senard M. Drug-induced orthostatic hypotension: A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. *Clin Drug Invest* 1997;14(1):61–5.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996;144(1–2):218–9.
- Lipsitz LA. Aging and the autonomous nervous system. In: Robertson D, Low PA, Polinski RJ (eds). *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego: Academic Press; 1996:79–83.
- Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. *Hypertension* 1992;19(6 Pt 1):508–19.
- Strogatz DS, Keenan NL, Barnett EM, Wagner EH. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(6):562–6.
- Shin C, Abbott RD, Lee H, et al. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens* 2004;18(10):717–23.
- Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens* 2009;27(5):976–82.
- Räihä I, Luotonen S, Piha J, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med* 1995;155(9):930–5.
- Lagro J, Laurensen NC, Schalk BW, et al. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens* 2012;30(6):1195–202.
- Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(2):173–8.
- Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002;137(9):753–63.

13. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging* 1995;6:219–28.
14. Hugues F, Munera Y, Le Jeanne C. Drug-induced orthostatic hypotension. *Rev Med Interne* 1992;13:465–70.
15. Sasaki O, Nakahama H, Nakamura S, et al. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):377–81.
16. Masaki K, Schatz I, Burchfiel C, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998;98(21): 2290–5.
17. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(10):1816–20.
18. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, et al. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med* 2010;268(4):383–9.
19. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. *Hypertension* 2016;68(4):888–95.
20. Fedorowski A, Hedblad B, Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(7):537–46.
21. Ricci F, Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015;36:1609–17.
22. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke* 2000;31(10):2307–13.
23. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999;30(4):736–43.
24. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2006;114(7):630–6.
25. Manolio T, Kronmal R, Burke G, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. *The Cardiovascular Health Study*. *Stroke* 1996;27(9): 1479–86.
26. Matsubayashi K, Okumura K, Wada T, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 1997;28(11):2169–73.
27. Allan LM, Ballard CG, Allen J, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(7):671–7.
28. Elmstahl S, Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging* 2014;9: 1993–2002.
29. Peralta C, Stampfer-Kountchev M, Karner E, et al. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114(5):585–8.
30. Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(4):307–13.
31. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci* 2010;299(1–2):45–8.
32. Bengtsson-Lindberg M, Larsson V, Minthon L, et al. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2015; 25(2):87–94.
33. Frewen J, Finucane C, Savva GM, et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(7):878–85.
34. Aung AK, Corcoran SJ, Nagalingam V, et al. Prevalence, associations, and risk factors for orthostatic hypotension in medical, surgical, and trauma inpatients: an observational cohort study. *Ochsner J* 2012;12(1):35–41.
35. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, et al. Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: A population-based study. *PLOS Med* 2016; 13(10):e1002143.
36. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, et al. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Hypertension* 2010;56(6):1054–9.
37. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39(21):1883–948.
38. Craig G. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J* 1994;70:638–42.
39. Zia A, Kamaruzzaman S, Tan M. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med* 2015;127: 186–93.
40. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999;84(8A):3Q–9Q.
41. Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. Артериальная гипертензия 2014;20(2):75–85 [Golovina GA, Duplyakov DV. Orthostatic hypotension: The cardiologist's view. *Arterial'naya Gipertoniya* 2014;20(2):75–85. (In Russ.)].
42. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007;120(10):841–7.
43. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I6 et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264(8):1567–82.
44. Montastruc J, Rascol O, Senard J. Current status of dopamine agonists in Parkinson's disease management. *Drugs* 1993;46:384–93.
45. Durrieu G, Senard J, Tran M, et al. Effects of levodopa and bromocriptine on blood pressure and plasma catecholamines in parkinsonians. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:84–90.
46. Möller H, Volz H. Drug treatment of depression in the 1990s: an overview of achievements and future possibilities. *Drugs* 1996;52:625–38.
47. Rostin M, Montastruc J, Senard J, et al. Pharmacologie clinique et bases du traitement de l'hypotension orthostatique. *Thérapie* 1987;42:41–4.
48. Schatz I. Orthostatic hypotension. F.A. Davis Company, Philadelphia 1986.
49. Fotherby M, Potter J. Orthostatic hypotension and antihypertensive therapy in the elderly. *Postgrad Med J* 1994;70:878–81.
50. Alsop K, Mac Mahon M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J* 2001;77:403–5.
51. van der Velde N, van den Meiracker A, Pols H, et al. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:734–9.
52. Verwoert G, Mattace-Raso F, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1816–20.
53. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010;39:51–6.
54. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens* 2012;30:53–60.
55. Romero-Ortuno R, O'Connell M, Finucane C, et al. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension – orthostatic hypotension: the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *BMC Geriatr* 2013;13:73.
56. Canney M, O'Connell M, Murphy C, et al. Single agent antihypertensive therapy and orthostatic blood pressure behaviour in older adults using beat-to-beat measurements: the Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One* 2016;11:e0146156.
57. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:401–5.
58. Fisher A, McLean A, Davis M, Le Couteur D. A multicenter, case-control study of the effects of antihypertensive therapy on orthostatic hypotension, postprandial hypotension, and falls in octo- and nonagenarians in residential care facilities. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003;64:206–14.
59. Perez-Lloret S, Rey M, Fabre N, et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:501–5.
60. Low P. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care* 2015;21(13 Suppl):s248–57.
61. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264(8):1567–82.
62. Frewen J, Finucane C, Savva GM, et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(7):878–85.
63. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Amer Geriatr Soc* 2012;60(4):616–31.
64. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44: 213–8.
65. Darowski Am et al. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines, 2011.

Drug-induced orthostatic hypotension

M.S. Cherniaeva¹, O.D. Ostroumova², D.A. Sychev³

¹Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; ³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Drug-induced orthostatic hypotension (OH) is one of the forms of the secondary OH. Occurrence of OH increases with age in the presence of concomitant pathology and with an increase in the number of medications taken. OH is associated with an increased risk of serious adverse cerebrovascular and coronary events, can contribute to cognitive impairment and development of dementia, and is one of the main risk factors for falls in geriatric patients. A number of studies suggest that drug-induced OH is the main cause of falls, particularly in the elderly. An article reviews the mechanisms of drug-induced OH, the drugs that induce OH, and the algorithm for diagnosis and treatment of OH.

Key words. *Drug-induced orthostatic hypotension, elderly patients, falls, antihypertensive drugs, deprescribing.*

Conflict of interest: non declared.

Correspondence to: M.S. Cherniaeva, MD, Central State Medical Academy, Marshal Timoshenko, 19/1, Moscow, 121359, Russia. pilya.ru@mail.ru.

To cite: Cherniaeva MS, Ostroumova OD, Sychev DA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):57–63. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.