Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение

Екатерина Сергеевна Ильина^{1*}, Ольга Таймуразовна Богова¹,
Светлана Вартановна Горбатенкова², Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125284, Москва, ул. Поликарпова, 12/13

² Госпиталь ветеранов войн №2. Россия, 109472, Москва, Волгоградский пр., 168

В статье представлен разбор клинического случая пациентки С. 86 лет, госпитализированной в офтальмологическое отделение госпиталя с диагнозом «осложненная незрелая катаракта левого глаза, открытоугольная глаукома, возрастная макулодистрофия». У пациентки на фоне приема местной формы бета-адреноблокатора в сочетании с диуретиками развился эпизод падения с кратковременной потерей сознания, выраженной гипотонией и брадикардией (артериальное давление – 40/10 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 32 уд/мин). В данном клиническом случае развитие серьезной нежелательной реакции достоверно связано с неблагоприятным взаимодействием лекарственных средств (по шкале Horn-Hansten).

Ключевые слова: геронтологический пациент; мультиморбидность; полипрагмазия; падение; лекарственные средства, повышающие риск падения; нежелательная лекарственная реакция; шкала Horn-Hansten; межлекарственные взаимодействия.

Для цитирования: Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Сычев Д.А. Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):203-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-203-206>

Falling of Senile Age Patient as an Adverse Event Associated with the Use of Medicines: Case Report

Ekaterina S. Ilina^{1*}, Olga T. Bogova², Svetlana V. Gorbatenkova², Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Polikarpova ul. 12/13, Moscow, 125284 Russia

² War Veterans Hospital №2. Volgogradskii Prospekt 168, Moscow, 109472 Russia

The article presents a case report of 86 years old patient S. (woman), hospitalized in the ophthalmology department of the hospital with a diagnosis of "complicated immature cataract of the left eye, open-angle glaucoma, age-related macular degeneration". The patient experienced an episode of a fall with a short-term loss of consciousness, severe hypotension (blood pressure – 40/10 mmHg), and bradycardia (heart rate – 32 beats/min) while receiving a local form of beta-blocker in combination with diuretics. In this clinical case, the development of serious adverse reaction is significantly associated with adverse drug interaction (according to Horn-Hansten scale).

Keywords: elderly patient; multimorbidity; polypragmasy; falling; fall risk-increasing drugs; adverse drug reaction; Horn-Hansten scale; drug-drug interactions.

For citation: Ilina E.S., Bogova O.T., Gorbatenkova S.V., Sychev D.A. Falling of Senile Age Patient as an Adverse Event Associated with the Use of Medicines: Case Report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):203-206. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-203-206

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ilinaes@rmapo.ru

Received / Поступила: 06.12.2016

Accepted / Принята в печать: 16.01.2017

Увеличение средней продолжительности жизни населения, особенно в развитых странах, наряду с успехами современной медицины и фармакологии привело к увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста, страдающих несколькими заболеваниями одновременно (мультиморбидность), для лечения которых необходим постоянный прием лекарственных средств (ЛС) различных фармакологических групп. Стремление повысить эффективность лечения и попытка

лечить пациента от всех имеющихся у него заболеваний может явиться причиной полипрагмазии [1]. Полипрагмазия определяется как одновременное и порой необоснованное назначение большого (более пяти наименований) количества ЛС. Полипрагмазия встречается примерно у 56% пациентов в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет [1-3]. В условиях полипрагмазии чаще возникают опасные взаимодействия, так, одновременное назначение двух ЛС в ре-

зультате их взаимодействия приводит к развитию неблагоприятных побочных реакций у 6% пациентов, а при назначении 5 ЛС частота их возрастает до 50% [1,3,4].

В публикациях последних лет регулярно появляются сообщения о случаях развития неблагоприятного взаимодействия между ЛС, также описаны возникающие при этом случаи нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе серьезных и даже с летальным исходом. Проблема безопасности больных, связанная с применением нерациональных и потенциально опасных комбинаций ЛС, которые могут сопровождаться взаимодействием, приводящим к снижению не только эффективности фармакотерапии, но и к развитию НЛР, становится все более актуальной, особенно при ведении пациентов пожилого и старческого возраста в условиях мультиморбидности и полипрагмазии [1, 5-7].

Комбинации ЛС являются потенциально опасными в 17-23% случаев, а у 6-8% пациентов развиваются НЛР, вызванные взаимодействием назначенных ЛС. У пациентов старших возрастных групп в силу особенностей фармакодинамики и фармакокинетики ЛС значительно возрастает частота и тяжесть НЛР, и, в частности – падений [1, 4, 8, 9]. Так, выделена группа ЛС, способных повышать риск падений (СПРП; Fall risk-increasing drugs, FRIDs) [1, 4, 10, 11].

Наиболее опасными в повышении риска падений у лиц данного возраста являются антиаритмические, антиангинальные и антигипертензивные препараты: альфа-адреноблокаторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и некоторые диуретики, особенно в сочетании с седативными препаратами.

Наиболее частыми причинами падения, связанными с приемом ЛС, являются:

1) седация с замедлением времени реакции и нарушением равновесия;

2) артериальная гипотензия, включающая 3 синдрома – ортостатическую гипотензию, вазодепрессорный вазовагальный синдром, гиперчувствительность каротидного синуса;

3) брадикардия, тахикардия или периоды асистолии [10, 12].

Обычно падения, ассоциированные с приемом ЛС, являются следствием изменения (увеличения) дозы лекарства, принимаемого пациентом и/или приемом дополнительно назначенного врачом препарата (по данным Британского гериатрического общества, 2011) [9].

Проблему падений, связанных с назначением ЛС, повышающих риск, иллюстрирует описанное ниже клиническое наблюдение.

Пациентка С., 86 лет была госпитализирована в офтальмологическое отделение Госпиталя 03 сентября 2015 г. с основным диагнозом «осложненная незрелая

катаракта левого глаза. Открытоугольная глаукома. Возрастная макулодистрофия». Сопутствующие диагнозы: хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), бессимптомная ишемия миокарда. Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертония 3 степени. Хроническая сердечная недостаточность 1 ФК. Синдром слабости синусового узла. Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Цереброваскулярная болезнь. Последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК 1999, 2009, 2012 гг.). Хроническая ишемия головного мозга. Хроническая вертебро-базиллярная недостаточность. НCV носительство. Хронический обструктивный бронхит, вне обострения. Эмфизема. Диффузный пневмосклероз. Сахарный диабет 2 типа, в стадии компенсации. Герпетический ганглиолит на уровне C2-C3. Распространенный остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом.

В течение многих лет пациентка С. страдает безлевой формой ИБС, артериальной гипертонией 3 степени с повышением артериального давления (АД) 180/110 мм рт. ст. Неоднократно перенесла ОНМК. Сахарный диабет 2 типа с 2007 г. В 2013 г. у нее была выявлена глаукома и осложненная незрелая катаракта левого глаза с прогрессирующим снижением зрения.

8 сентября 2015 г. больной в плановом порядке была проведена операция «Экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы». Послеоперационный период протекал благополучно. Ежедневное двукратное измерение уровня АД показало, что цифры АД не превышали 120/70 мм рт. ст.

Однако 14 сентября 2015 г. в 7 ч. 45 мин. у пациентки во время очередной инстилляцией 0,5% раствора тимолола развилось головокружение с кратковременной потерей сознания и падением. Зарегистрирована выраженная гипотония и брадикардия (АД – 40/10 мм рт. ст., ЧСС – 32 уд/мин), в связи с чем пациентка была переведена в реанимационное отделение. Падение не привело к тяжелым травматическим повреждениям, так как случилось в присутствии медперсонала (рентгенологическое исследование не проводилось).

При анализе листа назначения нами было выявлено, что пациентка с 03 сентября 2015 г. получала по назначению офтальмолога – инстилляцией тимолола 0,5% раствора по 2 капли 2 р/д в оба глаза, дексаметазона 2 капли 3 р/д в левый глаз, сульфацил натрия 20% 2 капли 3 р/д в оба глаза; индапамид 2,5 мг/д утром внутрь по поводу артериальной гипертонии (назначение терапевта); диазепам 2 мл внутримышечно однократно накануне операции с целью седации (назначение анестезиолога).

После операции «Экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы», успешно проведенной 08.09.2015 г., с 09 сентября

Table 1. The Horn-Hansten scale for determining the degree of reliability of the cause-effect relationship "unwanted reaction - drug interaction" in patient C.

Таблица 1. Шкала Horn-Hansten по определению степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие ЛС» у пациентки С.

Вопросы	Варианты ответов	Баллы
1. Есть ли достоверные данные о взаимодействии конкретных ЛС у людей?	Хорошо известная НЛР	2
2. Известно ли к настоящему времени, что основное ЛС* может изменять свои эффекты под действием взаимодействующего ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
3. Известно ли к настоящему времени, что взаимодействующее ЛС** может вступать в реакции взаимодействия с основным ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
4. Существует ли связь НЛР со временем одновременного приема препаратов	Присутствует	2
5. Происходит ли ослабление проявлений взаимодействия ЛС после отмены взаимодействующего ЛС, без каких-либо изменений в приеме основного ЛС?	Нет данных/невозможно оценить, так как НЛР необратима	0
6. Происходит ли возобновление НЛР при повторном назначении взаимодействующего ЛС на фоне использования основного ЛС?	Нет информации	0
7. Существуют ли обоснованные альтернативные объяснения развития НЛР?***	Нет информации	0
8. Наблюдалось ли изменение концентрации основного ЛС в крови (или других жидкостях) соответственно предполагаемому взаимодействию?	Нет данных	0
9. Подтверждается ли лекарственное взаимодействие какими-либо объективными доказательствами воздействия на эффекты основного ЛС (кроме изменения концентрации из вопроса 8)?	Выраженное изменение клинических эффектов	2
10. Отмечалось ли увеличение/уменьшение проявлений НЛР при взаимодействии ЛС после увеличения/снижения дозы взаимодействующего ЛС?	Присутствует зависимость доза-эффект	2
11. Отмечал ли пациент аналогичную реакцию на ту же или подобную комбинацию ЛС при любых прежних приемах?	Нет информации	0
12. Происходит ли возобновление НЛР при назначении плацебо на фоне использования основного ЛС (после отмены взаимодействующего ЛС)?	Нет информации	0
ИТОГО		12

ЛС – лекарственное средство, НЛР – нежелательная лекарственная реакция
 *основной препарат – ЛС (тимолол), оказывающее основное действие, которое изменяется на фоне взаимодействия;
 **взаимодействующий препарат – ЛС (индапамид), которое изменяет действие основного препарата;
 ***необходимо учитывать возраст, неправильную дозировку ЛС, конкретную клиническую ситуацию, воздействие других факторов риска и т.д.

Table 2. The degree of reliability of the cause-effect relationship "adverse effect - drug interaction"

Таблица 2. Степень достоверности причинно-следственной связи «НЛР – взаимодействие ЛС»

Степени достоверности ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС»	Результат	Показатели баллов
Определенная		>18
Вероятная	12	10-17
Возможная		4-9
Сомнительная		<4

ПСС – причинно-следственная связь,
 НЛР – нежелательная лекарственная реакция, ЛС – лекарственное средство

2015 г. пациентке С. дополнительно офтальмологом были назначены: глазные капли тропикамида 0,5% по 1 капле 2 р/д для профилактики мидриаза; ацетазоламид 125 мг 2 р/д для снижения внутриглазного давления; дексаметазон 4 мг 1 мл 1 р/д внутримышечно и диклофенак натрия 75 мг 3 мл 1 р/д внутримышечно (9 и 11 сентября 2015 г.)

При анализе листа назначений выяснилось, что после проведенной операции пациентке к плановой терапии были добавлены ацетазоламид и тропикамид, которые в сочетании с уже назначенным тимололом и индапамидом могли вызвать выраженную гипотонию и брадикардию, что, по-видимому, и явилось причиной падения.

Учитывая необходимость назначения каждого из перечисленных ЛС, лечащему врачу нужно было учитывать возможные эффекты их взаимодействий с возможной корректировкой доз или отменой препарата.

Анализ НЛР, связанных с лекарственным взаимодействием, является особенно актуальной и сложной задачей для клинического фармаколога. При анализе сообщений о НЛР весьма важным является определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) «НЛР – взаимодействие ЛС». В большей степени решению данной проблемы отвечает шкала Horn-Hansten, представленная в 2007 г. [5, 6, 13]. В ней используются опросники, ориентированные на получение конкретных ответов, выраженных коли-

чественно в баллах, где число баллов соответствует определенной степени достоверности. Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) «НЛР – взаимодействие ЛС» является чрезвычайно важным этапом оценки НЛР. Определение СД ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС» предполагает проведение анализа с целью получения доказательств того, что именно данная комбинация препаратов явилась причиной возникших у конкретного больного НЛР.

В процессе оценки данного случая необходимо получить ответы по шкале «НЛР – взаимодействие ЛС», которые ранжируются по баллам (табл. 1, 2).

Таким образом, степень достоверности связи НЛР с взаимодействием назначенных ЛС, определенная по шкале определения СД ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС», может быть отнесена к категории «вероятная».

У данной пациентки с мультиморбидностью и вынужденной полипрагмазией подбор наиболее безопасных ЛС должен был быть основан на применении клинко-фармакологических инструментов для рационализации фармакотерапии, в частности – ограничительных списков и перечней потенциально неподходящих лекарств (potentially inappropriate medication - PIM) для пациентов старших возрастных категорий [1], но наиболее известные PIM-перечни не содержали информацию об ограничении применения конкретных ЛС по

этому случаю. Нам удалось выявить опасное взаимодействие между ЛС по шкале взаимодействий (http://www.drugs.com/drug_interactions) между тимололом, офтальмологической формой бета-адреноблокатора и индапамидом – тиазидным диуретиком, которое расценивается по степени тяжести как «умеренное» (повышение степени риска развития гипотонии и брадикардии, повышенный риск развития головокружения, обмороков, аритмии, слабости, потеря управления уровня гликемии).

Бета-адреноблокаторы, в частности, тимолол в виде офтальмологических капель также включены в перечень лекарственных средств высокого риска развития падений как в монотерапии, так и в комбинации [10].

Таким образом, фармакотерапия пациентки С. должна была назначаться врачом совместно с клиническим фармакологом с учетом возможности развития неблагоприятных лекарственных реакций на фоне опасных взаимодействий.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Sychev D.A. Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions, Manual for Physicians. St. Petersburg: TSOP "Professia"; 2016. (In Russ.) [Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения, Учебное пособие для врачей. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016].
2. Dvoretzky L.I. Iatrogenic events in elderly patients. *Vrach.* 2012;(5):14-7. (In Russ.) [Дворецкий Л.И. Ятрогенные события у пожилых больных. *Врач.* 2012;(5):14-7].
3. Ostroumova O.D., Batutina A.M., Zylova A.A. Patient interaction: are there "ideal" drugs for use in polypharmacy conditions? *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2003;21:1152. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зылова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? *Русский Медицинский Журнал.* 2003;21:1152].
4. Ilyina E.S., Sychev D.A., Bogova O.T. Medicines as a risk factor for falls of gerontological patients with cardiovascular diseases with polymorbidity. *Vestnik Vserossiyskogo Obshchestva Spetsialistov po Mediko-sotsial'noy Ekspertize, Reabilitatsii i Reabilitatsionnoy Industrii.* 2015;(4): 111-8. (In Russ.) [Ильина Е.С., Сычев Д.А., Богова О.Т. Лекарственные средства как фактор риска падений геронтологических пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с полиморбидностью. *Вестник Всероссийского Общества Специалистов по Медико-социальной Экспертизе, Реабилитации и Реабилитационной Индустрии.* 2015;(4):111-8].
5. Kazakov A.S. Determination of the degree of reliability of causation "adverse reaction - drugs interaction". *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2013;(5):38-43. (In Russ.) [Казakov А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств». *Русский Медицинский Журнал.* 2013;(5):38-43].
6. Horn J.R., Hansten P.D., Chan L.N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-80.
7. Juurlink D.N., Mamdani M., Kopp A., et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *The Journal of the American Medical Association.* 2003;289:652-8.
8. Lepakhin V.K., Astakhova A.V., Ushkalova E.A., et al. Development of methods for studying and preventing complications of pharmacotherapy. Tutorial. Moscow: RUDN; 2008. (In Russ.) [Лепехин В.К., Астахова А.В., Ушкалова Е.А., и др. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии. Учебное пособие. Москва: РУДН; 2008].
9. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C., et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172:1739-44.
10. Darowski A., Dwight J., Reynolds J., Radcliffe J. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet, National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. Available at: http://www.bgs.org.uk/campaigns/fallsafe/falls_drug_guide.pdf. Checked by April 09, 2017.
11. Huang A.R., Mallet L., Rochefort C.M., et al. Medication-Related Falls in the Elderly. *Drugs & Aging.* 2012;29(5):359-76.
12. Dutta R. Falls in older people. *Guidelines in Practice.* 2014;17(6):52-9.
13. Horn J.R., Hansten D. How to assess drug interaction: case reports. *Pharmacy Times.* 2006;72:26.

About the Authors:

Ekterina S. Ilyina – teacher, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Olga T. Bogova – MD, PhD, Professor, Chair of Geriatrics and Medico-Social Expertise, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Svetlana V. Gorbatenkova – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medicine, War Veterans Hospital №2 (Moscow)

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Сведения об авторах:

Ильина Екатерина Сергеевна – преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Богова Ольга Таймуразовна – д.м.н., профессор, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, РМАНПО

Горбатенкова Светлана Вартаковна – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части Госпиталя ветеранов войн №2 г. Москвы

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО