



## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

# Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста

<sup>1</sup>Д.А. Сычев, <sup>2</sup>Р.Е. Орехов

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования,

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Обзор посвящен одному из современных методов борьбы с полипрагмазией — шкале антихолинергической лекарственной нагрузки. Описаны системные и центральные неблагоприятные побочные реакции (НПР) при применении лекарственных средств с антихолинергическими эффектами, приведены примеры из исследований, показывающих клиническое значение и распространенность данной проблемы. Рассматриваются существующие шкалы антихолинергической лекарственной нагрузки и описана шкала, включающая в себя наиболее полный список лекарственных средств с антихолинергическими эффектами. Предложен алгоритм для применения ее в клинической практике как метод борьбы с полипрагмазией.

**Ключевые слова.** Полипрагмазия, шкала антихолинергической нагрузки, лекарственные средства с антихолинергическим действием, неблагоприятные побочные реакции, когнитивный дефицит.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 24 (4), 81-84.**

За последние 100 лет средняя продолжительность жизни значительно увеличилась, что в значительной мере связано с разработкой лекарственных средств (ЛС) и методов лечения как хронических, так и острых заболеваний. У пожилых пациентов выше вероятность выявления нескольких заболеваний, требующих одновременного назначения различных ЛС, что приводит к полипрагмазии и увеличению риска побочных эффектов, в том числе со смертельным исходом. Дополнительными факторами, способствующими поли-

прагмазии, могут быть наблюдение у нескольких специалистов, частое применение ЛС, отпускающихся без рецепта, а также лекарственных трав и пищевых добавок. Полипрагмазия сопровождается увеличением затрат на лечение как для самого пациента, так и системы здравоохранения в целом.

Многие авторы определяют полипрагмазию как назначение определенного количества ЛС (например, более 10) одному пациенту. Возможно, более подходящим вариантом будет использование избыточного количества ЛС, в которых нет необходимости, хотя правильнее все же определять полипрагмазию как совместное назначение большого числа ЛС и применение излишних ЛС. Количественная оценка полипрагмазии представляет трудную задачу, так как порой бывает сложно определить, какие ЛС конкретному пациенту подходят, а какие нет.

Существует несколько методов борьбы с полипрагмазией:

1. Индекс рациональности ЛС;
2. Алгоритм “Паллиативный подход к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов”;
3. Шкала антихолинергической когнитивной нагрузки;
4. Критерии Бирса (Американская гериатрическая ассоциация, 2012);
5. Критерии STOPP-START (STOPP – The Screening Tool of Older Persons Prescriptions, Рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, NHS, 2013, обновления 2015).

Данный обзор посвящен одному из этих подходов — шкале антихолинергической нагрузки. Многие ЛС

Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**ТАБЛИЦА 1. Классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическим действием и показания к их применению [1]**

Классические М-холиноблокаторы	ЛС с антихолинергическими эффектами
Атропин (спазм желудочно-кишечного тракта, слюнотечение)	Амитриптилин (депрессия, нейропатическая боль)
Бензтропин* (двигательные расстройства)	Кариспродол* (мышечный спазм)
Дарифенацин (гиперактивный мочевой пузырь)	Хлорфенирамина малеат* (аллергический ринит)
Дицикловерин (спазм желудочно-кишечного тракта)	Аминазин (ажитация, тошнота и рвота, психоз)
Гиосциамин* (спазм желудочно-кишечного тракта, слюнотечение)	Циклобензаприн* (мышечный спазм)
Ипратропия бромид (бронхоспазм)	Димедрол (бессонница, зуд)
Меклозин* (укачивание, головокружение, тошнота и рвота)	Дизопирамид* (аритмии)
Оксибутинин (гиперактивный мочевой пузырь)	Доксепин* (депрессия, бессонница)
Скополамин (укачивание, слюнотечение, тошнота и рвота)	Метаксалон* (мышечный спазм)
Солифенацин (гиперактивный мочевой пузырь)	Метокاربамол (мышечный спазм)
Тиотропия бромид (бронхоспазм)	Оланзапин (возбуждение, психоз)
Толтеродин (гиперактивный мочевой пузырь)	Пароксетин (депрессия, панические расстройства)
Тригексифенидил (двигательные расстройства)	Прокаионамид (аритмии)
Триметобензамид* (тошнота и рвота)	Прометазин (укачивание, тошнота и рвота)
Троспия хлорид (гиперактивный мочевой пузырь)	Кветиапин (возбуждение, психоз)

Примечание: \*препарат отсутствует в Государственном реестре ЛС

обладают антихолинергической активностью, которая проявляется системными НПР, в частности ухудшением когнитивной функции. Соответственно, применение ЛС с антихолинергическими эффектами может способствовать ее снижению, которое часто наблюдается у людей пожилого и старческого возраста.

Ацетилхолин – главный медиатор парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Существует 2 типа холинергических рецепторов – никотиновые и мускариновые. Среди последних выделяют 5 подтипов. М<sub>1</sub>-мускариновые рецепторы локализованы в ЦНС и париетальных клетках слизистой оболочки желудка и участвуют в регуляции памяти, желудочной секреции и моторики желудочно-кишечного тракта. М<sub>2</sub>-мускариновые рецепторы обнаружены в клетках предсердий и проводящей системы сердца, а также пресинаптических нервных окончаниях. Они опосредуют отрицательные хроно- и дромотропные эффекты парасимпатической нервной системы. М<sub>3</sub>-мускариновые рецепторы располагаются в клетках экзокринных желез, гладких мышц и эндотелия сосудов. Антихолинергические средства блокируют действие ацетилхолина на мускариновые рецепторы. Выделяют классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическими эффектами (табл. 1).

В целом ряде исследований показано, что применение ЛС с антихолинергическими эффектами оказывает отрицательное влияние на когнитивные функции (познавание, память, работоспособность). Например, скополамин в дозе 0,4 мг снижал активность гиппокампа при выполнении определенных задач, таких как узнавание лиц у молодых людей. Когнитивный дефицит проявлялся также нарушением внимания, праксиса, ухудшением памяти и снижением скорости психомоторной реакции [3]. В другом исследовании умеренные когнитивные расстройства (увеличение времени реакции, ухудшение внимания, памяти) были выявлены у 80% пожилых пациентов, длительно принимавших ЛС с антихолинергическими эффектами, и только 35% пациентов, которые не получали подобные ЛС (p=0,001) [4]. В другом исследовании лечение ЛС с антихолинергиче-

ской активностью у женщин ассоциировалось со снижением индексов по вербальным шкалам (отношение рисков [ОР] 1,41) и ухудшением глобальной когнитивной функции (ОР 1,22), а у мужчин – со снижением зрительной памяти (ОР 1,63) и исполнительных функций (ОР 1,47). Риск развития когнитивных расстройств и деменции при применении подобных препаратов был в 1,4-2,0 и 1,6 раза выше, соответственно, чем у пациентов, прекративших их прием [5].

Применение ЛС с антихолинергическими эффектами у пациентов пожилого и старческого возраста может привести к ухудшению течения уже имеющихся заболеваний, в том числе нарушений ритма, доброкачественной гиперплазии простаты, глаукомы, хронической сердечной недостаточности, запора, деменции, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (табл. 2) [6]. Кроме того, лечение ЛС с антихолинергической активностью может приводить к увеличению риска падений, которые в пожилом возрасте могут привести к тяжелым последствиям и резкому ухудшению прогноза. При мета-анализе, опубликованном в 2015 году, было показано, что применение оланзапина увеличивает риск падений в 2,16 раза, пароксетина – в 1,8 раза, амитриптилина – в 1,7 раза, а рисперидона – в 1,4 раза [7].

Антихолинергическими свойствами обладают как традиционные антихолинергические средства, так и препараты, которые не считаются антихолинергическими, но проявляют такую активность в экспериментальных или клинических исследованиях. Назначение одного ЛС с антихолинергической активностью может не приводить к клинически значимым последствиям, но при сочетании нескольких таких препаратов они могут оказаться серьезными, так как повышение антихолинергической нагрузки ведет к увеличению риска НПР.

Для оценки антихолинергической нагрузки на пациента пожилого и старческого возраста используют два основных метода: определение антихолинергической активности плазмы и различные шкалы, позволяющие распределить применяемые ЛС по выраженности антихолинергического действия и присвоить им определен-

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

**ТАБЛИЦА 2. Неблагоприятные побочные реакции при лечении антихолинергическими препаратами и ЛС с антихолинергическими эффектами [2]**

	Легкие	Умеренно выраженные	Выраженные
Орган зрения	Небольшое расширение зрачка	Паралич аккомодации, нарушение остроты зрения	Увеличение риска падений, ухудшение течения глаукомы
Желудочно-кишечный тракт	-	Эзофагит, уменьшение желудочной секреции, замедление перистальтики, запор	Кишечная непроходимость, влияние на всасывание других ЛС
Мочевыводящая система	Дизурия	-	Задержка мочи, рецидивирующая мочевиная инфекция
Сердце	-	Увеличение частоты сердечных сокращений	Наджелудочковая тахикардия, обострение и прогрессирование ИБС, хронической сердечной недостаточности
Полость рта	Сухость	Жажда, нарушение речи, снижение аппетита	Затруднения жевания, глотания, нарушение речи, ослабления восприятия вкуса и текстуры пищи, повреждение слизистой оболочки, ускорение разрушения зубов, заболевания периодонта, проблемы с протезами
Кожа	Повышение потоотделения	-	Нарушение терморегуляции, гипертермия

ное число баллов. Сумма баллов дает представление об антихолинергической нагрузке на пациента. С помощью первого метода можно количественно оценить антихолинергическую активность всех веществ (ЛС и их метаболиты, эндогенные вещества), связывающихся с М-холинорецепторами, однако недостатками метода являются высокая стоимость и недоступность для клинической практики. Кроме того, он не дает возможность оценить антихолинергическое действие на головной мозг и определить, какие ЛС необходимо отменить для снижения антихолинергической нагрузки. Показана связь между антихолинергической активностью плазмы и индексом по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). У пациентов с высокой антихолинергической активностью сумма баллов по шкале MMSE была менее 24 (признак когнитивных расстройств) в 13 раз чаще, чем у пациентов с низкой антихолинергической активностью [8].

Шкалы антихолинергической нагрузки представляют собой списки ЛС, ранжированных по антихолинергической активности (табл. 3). Чаще всего используется Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACB), обновленная в 2012 году и включающая 500 наиболее часто назначаемых ЛС. При составлении списка учитывали

все ЛС с антихолинергической активностью за исключением топических средств, применяемых в офтальмологии, и ингаляционных препаратов. На основании суммы баллов, соответствующих каждому препарату, оценивают антихолинергическую лекарственную нагрузку на конкретного пациента. Шкала валидирована в клинических исследованиях с участием пожилых пациентов (табл. 4).

Оценки в баллах по шкале антихолинергической нагрузки положительно коррелирует с антихолинергической активностью плазмы, однако пока не доказано, что она может быть использована для предотвращения антихолинергических НПР. В одном исследовании значительное увеличение антихолинергической активности плазмы наблюдалось у пациентов, у которых общий балл по шкале составлял 6 и более [11]. В некоторых исследованиях установлено клиническое значение шкалы. В одном из них увеличение индекса по шкале на 1 балл ассоциировалось с уменьшением балла по шкале MMSE на треть за 2 года (что свидетельствует о прогрессировании когнитивных нарушений) и увеличением смертности от всех причин на 26% [11]. В другом исследовании у пациентов со значением индекса 1 балл риск выявления когнитивного дефицита был в 1,45 раза выше, чем у пациентов с индексом, равным 0.

**ТАБЛИЦА 3. Шкалы антихолинергической нагрузки, получившие широкое распространение [9]**

Авторы	Описание	Число ЛС
Carnahan, USA, 2006	Антихолинергическая лекарственная шкала (ADS - Anticholinergic Drug Scale). Четырехбалльная шкала, ранжирующая антихолинергические лекарства на основании мнений специалистов.	117
Ancelin, France, 2006	Классификация антихолинергической нагрузки (ABC - Anticholinergic Burden Classification). Четырехбалльная шкала, основанная на антихолинергической активности плазмы и мнении специалистов.	27
Han, USA, 2008	Клиническая антихолинергическая оценка (CrAS - Clinician-rated Anticholinergic Score). Четырехбалльная шкала, основанная на уже опубликованных ранее шкалах и мнении специалистов.	60
Rudolph, USA, 2008	Шкала антихолинергических рисков (ARS - Anticholinergic Risk Scale). Четырехбалльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов.	49
Boustani, USA, 2008	Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (ACB - Anticholinergic Cognitive Burden Scale). Четырехбалльная шкала, основанная на опубликованных данных и мнении специалистов.	88
Ehrt, Norway, 2010	Шкала антихолинергической активности (AAS - Anticholinergic Activity Scale). Пятибалльная шкала, основанная на существующих данных и мнении специалистов.	99
Sittironnarit, Australia, 2011	Шкала антихолинергической нагрузки (ACL - Anticholinergic Loading Scale). Четырехбалльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов.	49

**ТАБЛИЦА 4. Рейтинги ЛС по шкале антихолинергической нагрузки [10]**

Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Препараты	Атропин
Атенолол	белладонны	Хлорфенирамин
Бупропион	Карбамазепин	Хлорпромазин
Каптоприл	Тримеперидин	Клемастин
Цетиризин		Кломипрамин
Хлорталидон		Клозапин
Циметидин		Дизопирамид
Кодеин		Доксепин*
Колхицин		Доксилламин
Дезлоратадин		Гидроксизин
Диазепам		Гиосциамины*
Дигоксин		Метоклопрамид
Дипиридамола		Нортриптилин*
Фентанил		Оланзапин
Фуросемид		Пароксетин
Флувоксамин		Перфеназин
Галоперидол		Кветиапин
Гидралазин		Скополамин
Гидрокортизон		Тиоридазин
Изосорбид		
Левометиризин		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Хинидин		
Ранитидин		
Рisperидон		
Теофиллин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

Примечание: \*препарат отсутствует в Государственном реестре ЛС. Уровень 1 - имеются потенциальные антихолинергические эффекты, о чем свидетельствуют экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами. Уровень 2 - антихолинергические НПР иногда отмечались при применении ЛС, как правило, в высоких дозах (клинические исследования). Уровень 3 - явные антихолинергические НПР (клинические исследования) при назначении препаратов в средних дозах

При увеличении индекса до 3 баллов наблюдали по крайней мере одну антихолинергическую побочную реакцию [12].

Главным недостатком шкалы антихолинергической нагрузки является невозможность учета индивидуальной восприимчивости пациента к антихолинергическим НПР, которая зависит от возраста, массы тела, функции почек, сопутствующих заболеваний.

В клинической практике, например, в гериатрии, неврологии и других областях медицины, шкалу антихолинергической нагрузки используют для оценки ранее назначенных препаратов, в том числе безрецептурных, и подбора ЛС, обладающих наименьшей антихолинергической активностью, если это возможно. Снижать дозы таких ЛС следует постепенно, чтобы

избежать развития синдрома отмены.

Таким образом, в клинической практике доступен косвенный метод оценки антихолинергической лекарственной нагрузки, разработанный для пожилых пациентов (старше 65 лет). Применение шкалы способствует оценке риска развития антихолинергических неблагоприятных НПР, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями и иногда смертью. Использование шкалы антихолинергической лекарственной нагрузки позволяет скорректировать фармакотерапию, снизить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168(5):508-513.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier Churchill Livingstone, 2007.
- Sperling R, Greve D, Dale A, Killiany R, Holmes J, Rosas HD, et al. Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 455-60.
- Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. The Eugeiria study of cognitive ageing: who are the 'normal' elderly? *Int J Geriatr Psychiatry* 1993;8: 969-77.
- Carriere I et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. *Arch Intern Med* 2009;169(14):1317-24.
- Elliott R, Lee CY. Anticholinergic load and adverse outcomes in older people. *Australian Pharmacist* 2009; 28(11):970-5.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(2):209-20.
- Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(2):198-203.
- Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015;15:31.
- Anticholinergic cognitive burden scale. *Aging Brain Care*. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
- Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161(8):1099-105.

## Anticholinergic cognitive burden scale

### D. Sychev, R. Orekhov

The Anticholinergic Cognitive Burden Scale is one of the methods to prevent polypharmacy. An article summarizes data on anticholinergic effects of medications that can lead to central and peripheral adverse reactions. The authors review currently available anticholinergic risk scales and address the scale that includes the most comprehensive list of the drugs with anticholinergic effects. The Anticholinergic Cognitive Burden Scale has established clinical value and can be used in geriatrics, neurology and other fields of medicine to reduce the risk of adverse outcomes during treatment with anticholinergic medications.

**Key words.** *Polypharmacy, anticholinergic cognitive burden scale, medications with anticholinergic effect, cognitive deficits.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 81-84.**