Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения

Остроумова О.Д.[1,2], Куликова М.И.[1], Остроумова Т.М.[2], Черняева М.С.[3], Кочетков А.И.[1], Парфенов В.А.[2]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; [3]ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

[1]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [2]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3]Россия, 109472, Москва, Волгоградский проспект 168, стр. 1

Многие классы лекарственных средств (ЛС), такие как антипсихотики, антиконвульсанты, антихолинергические препараты, а также другие, часто назначаемые ЛС, могут вызывать когнитивные нарушения (КН). Отрицательное влияние ЛС на когнитивные функции осуществляется благодаря следующим патофизиологическим механизмам: сокращение нейрональной возбудимости, усиление активности гамма-аминомасляной кислоты, уменьшение ферментной активности, количества рецепторов, церебральной перфузии, атрофические явления головного мозга, при этом ряд механизмов до конца не изучен. Важную роль в развитии лекарственно-индуцированных КН играют предрасполагающие (пожилой или детский возраст, повреждение головного мозга, хронические заболевания, функциональные нарушения, генетические причины, наличие у пациента исходного когнитивного снижения, полипрагмазия), а также провоцирующие (острые заболевания, инфекции, метаболические нарушения, дегидратация, острая задержка мочеиспускания, недоедание, влияние окружающей среды и др.) факторы. Безусловное значение имеют доза и длительность приема ЛС. Необходима дифференциальная диагностика КН, вызванных приемом ЛС, и КН, непосредственно связанных с заболеваниями, по поводу которых эти препараты назначены. Подозревать лекарственно-индуцированные КН следует в том случае, если установлена связь между снижением когнитивных функций и началом приема препарата. Лечение таких КН предполагает прежде всего отмену или снижение дозы ЛС и использование (при наличии) лекарственных форм с замедленным высвобождением. Для коррекции возникших КН в ряде случаев могут потребоваться когнитивный тренинг и/или специальная медикаментозная терапия. К мерам профилактики лекарственно-индуцированных КН относятся: выбор препаратов с наименьшим риском их развития, применение современных шкал для оценки вероятности возникновения данного побочного эффекта, в частности шкалы антихолинергической нагрузки.

Ключевые слова: *когнитивные нарушения; лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения; нежелательные лекарственные реакции.*

Контакты: *Ольга Дмитриевна Остроумова;* ***ostroumova.olga@mail.ru***

Для ссылки: *Остроумова ОД, Куликова МИ, Остроумова ТМ и др. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):11–18.* ***DOI****: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18*

Drug-induced cognitive impairment

Ostroumova O.D.[1,2], Kulikova M.I.[1], Ostroumova T.M.[2], Chernyaeva M.S.[3], Kochetkov A.I.[1], Parfenov V.A.[2]

[1]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]War Veterans Hospital Two, Moscow Healthcare Department, Moscow

[1]2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; [2]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; [3]168, Volgogradsky Prospect, Build. 1, Moscow 109472, Russia

Many classes of medications, such as antipsychotics, anticonvulsants, anticholinergics, and other commonly prescribed drugs, can cause cognitive impairment (CI). The negative effect of drugs on cognitive functions is due to the following pathophysiological mechanisms: a reduction in neuronal excitability, an increase in gamma-aminobutyric acid activity, and decreases in enzyme activity, the number of receptors, cerebral perfusion, as well as brain atrophy; moreover, a number of mechanisms have not been fully studied. An important role in the development of drug-induced CI is played by predisposing (senility or childhood, brain damage, chronic diseases, functional disorders, genetic causes, initial cognitive decline, polypragmasia), and precipitating (acute diseases, infections, metabolic disorders, dehydration, acute urinary retention, malnutrition, environmental influences, etc.) factors. The dose of a drug, the duration of its use is of absolute value. There is a need for the differential diagnosis of CI induced by drugs and CI directly related to the diseases, for which these drugs are prescribed. Drug-induced CI should be suspected if an association is established between a decline of cognitive functions and the start of drug intake. The treatment of this CI involves primarily dose withdrawal or reduction and the use of sustained-release dosage forms, if available. In some cases, cognitive training and/or special drug therapy may be required to correct the CI that has occurred. The measures to prevent drug-induced KI include the choice of the lowest-risk drugs, the use of current side-effect rating scales, in particular an anticholinergic burden scale.

Keywords: *cognitive impairment; drug-induced cognitive impairment; adverse drug reactions.*
Contact: *Olga Dmitrievna Ostroumova;* ***ostroumova.olga@mail.ru***
For reference: *Ostroumova OD, Kulikova MI, Ostroumova TM, et al. Drug-induced cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):11–18.* ***DOI****: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18*

Когнитивные нарушения (КН) могут быть следствием ряда заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА), сердечно-сосудистую патологию, лобно-височную дегенерацию, а также приема различных веществ, в том числе лекарственных средств (ЛС) [1–4]. Терапия некоторыми ЛС может спровоцировать развитие как умеренных, так и выраженных КН (деменции), а также делирия [3]. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных КН, представлены в табл. 1. На фоне терапии отдельными ЛС, например опиатами, эта нежелательная побочная реакция (НПР) проявляется достаточно быстро [3]. Негативное влияние на когнитивные функции других ЛС нередко обнаруживается только при длительном применении, например снижение скорости когнитивных процессов при приеме фенобарбитала [3].

Эпидемиология

Точных эпидемиологических данных о частоте лекарственно-индуцированных КН нет в связи с большим разнообразием ЛС, способных вызывать когнитивный дефицит, неоднородностью клинико-демографических характеристик пациентов, включенных в разные исследования, посвященные данному вопросу, а также различиями в методологии тестирования когнитивных функций [3]. По данным E.B. Larson и соавт. [4], при обследовании 308 амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые изначально имели КН, у 11,4% развились НПР в виде когнитивного снижения.

Патофизиологические механизмы

Механизмы лекарственно-индуцированных КН приведены в табл. 1. Некоторые познавательные процессы в головном мозге протекают под контролем сознания человека. Возникло предположение, что проводящие пути, в которых в качестве медиатора выступает ацетилхолин, регулируют осознанное мышление и его интенсивность. Антихолинергические препараты (АХП) используются в качестве противорвотных, противопаркинсонических и спазмолитических средств и непосредственно связаны с когнитивным снижением. Помимо этого, многие другие ЛС различных классов обладают антихолинергической активностью: трициклические антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные, антиаритмические препараты. Ухудшение памяти у пациентов с БА или болезнью Паркинсона (БП) с развитием деменции связана в том числе со значительным снижением кортикальной холинергической проводимости из-за потери клеток базальных ядер. Действие ацетилхолина в коре головного мозга и таламусе и взаимодействия между нейротрансмиттерами (ацетилохолином, ГАМК, глутаматом) являются центральным звеном для осуществления осознанного мышления. При гистологическом изучении тканей мозга у пациентов старше 70 лет с диагнозом БП применение АХП более 2 лет вдвое увеличивало плотность амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений [3].

Антиконвульсанты снижают возбудимость, поэтому также могут ухудшать когнитивные функции. Высокие концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови оказывают одновременное воздействие как на функции, так и на морфологию мозга, возможно, вследствие влияния на секрецию гормонов гипофизом, гипераммониемии или нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5]. Гистологическое изучение мозга крыс, получавших фенитоин, фенобарбитал, вальпроевую кислоту, вигабатрин, диазепам или клоназепам, выявило апоптотическую нейродегенерацию, тогда как на фоне применения карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама и топирамата подобные изменения не обнаружены [6–8]. Кроме того, антиконвульсанты могут нарушать развитие головного мозга плода, так как снижают нейро- и синаптогенез [7].

В нейронах гиппокампа, играющего важную роль в процессах памяти, имеется большое количество кортикостероидных рецепторов. Глюкокортикостероиды ингибируют транспорт глюкозы в клетки на 25–30%, усугубляя снижение уровня аденозинтрифосфата после ишемии или гипогликемии [3]. Это уменьшает способность клетки подавлять процессы, ведущие к гибели нейронов. В нескольких исследованиях дети с острой лимфобластной лейкемией, принимавшие дексаметазон, имели худшие результаты когнитивного тестирования, чем дети, получавшие преднизолон. Полагают, что дексаметазон может оказывать более нейротоксическое действие в связи с меньшим связыванием с белками плазмы и наличием в его химической структуре атома фтора. Нарушение содержания липидов мембран мозговых клеток и синаптическая передача в нейронах гиппокампа ассоциированы с фторид-анионами [3].

Значительное снижение когнитивных функций выявлено у пациентов со злокачественными опухолями [3]. Среди возможных причин этого рассматривают психологические и социальные факторы, которые непосредственно связаны с диагнозом онкологического заболевания, а также физиологическое воздействие медикаментозной терапии злокачественного новообразования, особенно препаратов, проникающих через ГЭБ. В результате наблюдаются снижение функциональной коннективности, нарушение регуляции концентрации провоспалительных цитокинов и непосредственные цитотоксические эффекты [3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) через реакции гиперчувствительности могут вызывать асептический менингит. Так, развитие асептического менингита было зафиксировано на фоне приема диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, сулиндака и толметина. Эта НПР может быть связана с липофильностью данных препаратов, которая обусловливает их проникновение через ГЭБ [3].

Факторы риска

Выделяют несколько предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития лекарственно-индуци-

Таблица 1. *ЛС, прием которых ассоциирован с развитием/усугублением КН (адаптировано из [3] с дополнениями)*

Класс ЛС/ препарат	Частота	Механизм действия	Уровень доказательности
Для андроген-депривационной терапии	Неизвестна	Дигидротестостерон является мощным метаболитом тестостерона, связывающимся с более высокой аффинностью с рецепторами андрогена, которые функционируют как фактор транскрипции. РНК рецептора андрогена экспрессируется в префронтальной коре, теменной доле и гиппокампе – областях мозга, ответственных за память и высшие когнитивные функции. Мужской эстроген (образующийся в результате ароматизации тестостерона) также связывается с участками в гиппокампе и префронтальной коре, увеличивая серотонинергическую и холинергическую активность, которая поддерживает нервную систему и изменяет уровень липопротеинов с целью снижения риска церебральной ишемии	B
АХП	18–20%	Возраст-ассоциированная потеря ацетилхолина и холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта; аккумуляция бета-амилоидных пептидов в коре, гиппокампе, миндалевидном теле	A
Антиаритмики: амиодарон, дигоксин, лидокаин	Неизвестна	Снижение церебральной перфузии	C
Противовирусные: ацикловир	Неизвестна	Изучен недостаточно, предполагается, что причиной является повышение концентрации 9-карбоксиметоксиметилгуанина, основного метаболита ацикловира	C
Противотуберкулезные: изониазид	Неизвестна	Уменьшение концентрации ГАМК вследствие ингибирования метаболизма пиридоксина и накопления глутаминовой кислоты; нейротоксическое действие метаболита	C
Антиретровирусные	Неизвестна	–	C
Антиконвульсанты, в том числе:	Неизвестна	Сокращение нейрональной возбудимости; снижение экспрессии нейротрофинов и бета-эстрадиола, порождающих дозозависимую внутриутробную нейродегенерацию (апоптоз) у плода	B
фенобарбитал	Неизвестна		B
топирамат	35% у взрослых пациентов, 7–71% у детей		A
вальпроевая кислота	22%		B
Противоопухолевые, в том числе:	4–75%	Лейкоэнцефалопатия; прямое цитотоксическое действие; цитокин-индуцированное воспаление; индуцированные химиотерапией анемия и менопауза; генетические факторы риска; укорочение длины теломер; снижение активности нейротрансмиттеров и функциональной коннективности	A
циклофосфамид, тиотепа, карбоплатин	25%		A
Антипсихотики	Неизвестна	Снижение уровня холинергического фермента холинацетилтрансферазы; уменьшение содержания никотиновых и мускариновых рецепторов благодаря антагонистическому воздействию на D_2-дофаминергические рецепторы; снижение уровня фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга	B
Противопаркинсонические	Неизвестна	Снижение кортикальной холинергической проводимости из-за потери клеток базальных ядер	C
Бензодиазепины	22,2%	Усиление активности ГАМК	B
Барбитураты		Усиление активности ГАМК; снижение тока кальция, ведущее к подавлению возбуждения (под действием тока кальция возникают деполяризация мембраны и возбуждающая активность); уменьшение числа фетальных нейронов, длины и частоты ветвления дендритов	A
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	0,5%	Гипонатриемия, вызванная неадекватной секрецией АДГ	B
Трициклические антидепрессанты	Неизвестна	Антихолинергический и антигистаминный эффекты	B

Класс ЛС/ препарат	Частота	Механизм действия	Уровень доказательности
Глюкокортикоиды	Неизвестна	Потеря клеток гиппокампа	C
НПВП	Неизвестна	Гиперчувствительный ответ 1-го и 3-го типов (асептический менингит). Ингибирование бета-окисления жирных кислот и митохондриальной «дезорганизации» (синдром Рея)	B
Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов	0,2% у амбулаторных пациентов, 1,6–1,9% у пациентов стационаров	Блокада H_2-гистаминовых рецепторов в коре и полосатом теле	B
Интерферон альфа	30–77%	Ингибирование дофаминергической активности	B
Литий	Неизвестна	Атрофия коры	B
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз	18,9–23%	Уменьшение пролиферации нервных стволовых клеток	B
Опиоиды	20–70%	Ингибирование холинергической системы; модуляция поведения микроглии и иммунных клеток, контролирующих воспаление; апоптоз микроглии и нейронов	B
Анестетики	Неизвестна	Апоптоз нейронов из-за активации каспазы и агрегации B-амилоида; фосфорилирование тау-протеина; изменения в центральной холинергической передаче через никотиновые и мускариновые рецепторы; повышение регуляции НМДА-рецепторов, вызывающей эксайтотоксичность и апоптоз, обусловленный притоком кальция	B

Примечание. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; АДГ – антидиуретический гормон; НМДА – N-метил-D-аспартат. Уровни доказательности: A – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; B – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; C – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

рованных КН [3]: пожилой и детский возраст; повреждение головного мозга; хронические заболевания (например, хронический алкоголизм); функциональные нарушения (психогенные расстройства); генетические факторы; наличие у пациента исходных КН; полипрагмазия. К провоцирующим факторам относятся: острые заболевания; инфекции; метаболические нарушения; дегидратация; острая задержка мочеиспускания; недоедание; факторы окружающей среды; психосоциальное неблагополучие; хирургические вмешательства; прием определенных ЛС. Сопутствующие факторы: доза и длительность приема ЛС; использование других ЛС (межлекарственные взаимодействия), а в случае лечения онкологических заболеваний – также лучевая терапия, токсические эффекты химиотерапии, в том числе анемия, повреждение сосудов и нейротоксичность [3]. Кроме того, у пациентов с инфекциями, травмами, острым инфарктом миокарда и некоторыми хроническими заболеваниями могут быть повышены концентрации препаратов в плазме крови [9]. У пожилых пациентов снижаются печеночный метаболизм ЛС, особенно реакции 1-й фазы, в частности окисление, восстановление и гидролиз, скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, канальцевая секреция и абсорбция. Пациенты старших возрастных групп также могут быть более чувствительны к воздействию некоторых препаратов из-за фармакодинамических изменений (снижение холинергической передачи, количества и чувствительности рецепторов). Прием как минимум трех ЛС с антихолинергической активностью в течение как минимум 90 дней и более у пациентов в возрасте 65 лет и старше статистически значимо ассоциирован с диагнозом умеренных КН (отношение шансов, ОШ 2,73; 95% доверительный интервал, ДИ 1,27–5,87) по сравнению пациентами, не получающими подобных ЛС [10].

Когнитивные НПР на фоне приема многих ЛС чаще возникают при более высокой концентрации препарата в плазме крови, а также при полипрагмазии [11–13]. Так, H.Y. Park и соавт. [13] провели исследование «случай-контроль» у пациентов старше 65 лет с использованием базы данных South Korean National Health Insurance Service sample cohort database (1 025 340 пациентов, средний возраст 73,3±6,9 года) и выявили, что риск развития деменции увеличивался в зависимости от количества принимаемых ЛС. Для ряда препаратов с узким терапевтическим индексом были установлены терапевтические уровни концентрации в плазме: фенитоин (10–20 мг/л), карбамазепин (4–12 мг/л), фенобарбитал (10–40 мг/л), вальпроевая кислота (50–100 мг/л), дигоксин (0,5–2 нг/мл), теофиллин (5–15 мг/л), лидокаин (1–5 мг/л) и др. [12]. У многих пациентов наблюдаются побочные когнитивные эффекты при превышении терапевтической дозы ЛС. Поэтому дозы препаратов с узким терапевтическим индексом должны подбираться строго индивидуально для соблюдения соотношения эффективность/безопасность. Полиморфизм некоторых генов определяет наследуемые различия в метаболизме и распределе-

нии ЛС и их фармакодинамические эффекты. Полиморфизм генов, кодирующих белки-переносчики ЛС и их мишени, является причиной различий в реакции на ЛС. J.E. Cattie и соавт. [14] обнаружили, что пациенты с гепатитом С (генотип вируса 1) имели более выраженные КН во время лечения интерфероном и рибавирином по сравнению с пациентами с другими генотипами вируса.

Клинические проявления и дифференциальная диагностика

Клиническая картина лекарственно-индуцированных КН разнообразна и может включать в себя как острые, так и хронические КН – прежде всего, нарушения внимания, памяти, управляющих функций [15]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут отмечаться атрофия коры головного мозга, диффузные гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга, расширение желудочков, кальцификаты [16]. Прием АХП ассоциирован со снижением памяти, а наиболее распространенными негативными эффектами антиконвульсантов в отношении КН являются замедление психомоторных процессов, ухудшение памяти [17].

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированных и прочих КН сопряжена с большими сложностями, поскольку обычно ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированные КН, назначают для лечения заболеваний, которые сами по себе являются этиологическими факторами КН. Наиболее распространенные причины КН – БА, сосудистые КН, БП, деменция с тельцами Леви, лобно-височные деменции и рассеянный склероз [4, 18]. КН при хроническом алкоголизме могут быть обусловлены плохим питанием и/или дефицитом витаминов группы В [3]. Острые и хронические инфекции, метаболические и эндокринные нарушения (дегидратация, гипераммониемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипотиреоз, болезни почек, печеночная недостаточность, гипоксемия) также могут негативно влиять на когнитивные функции и должны быть исключены [12, 19, 20].

Лабораторные и инструментальные исследования у пациентов с КН должны включать: оценку функции щитовидной железы, уровня витамина B_{12}, развернутый анализ крови, анализ электролитного состава, компьютерную томографию/МРТ, исключение венерических заболеваний, ВИЧ, рентгенограмму грудной клетки, люмбальную пункцию, определение функции печени и почек, концентрации аммония в плазме, тесты на наличие в моче токсических веществ, тяжелых металлов, консультацию психиатра, электроэнцефалограмму [12, 19, 20].

Лечение

Лечение лекарственно-индуцированных КН предполагает прежде всего отмену препарата, который вызвал данную НПР, или снижение его дозы, когда полностью прекратить прием ЛС невозможно, с последующим контрольным тестированием когнитивных функций [3]. Если у ЛС имеется специальная лекарственная форма с замедленным высвобождением, целесообразно рассмотреть возможность ее применения, поскольку у таких форм пик концентрации препарата в сыворотке крови менее выражен и, следовательно, меньше риск развития побочных эффектов. Для коррекции возникших КН в ряде случаев могут потребоваться когнитивный тренинг и/или назначение специальной медикаментозной терапии [3].

Профилактика

Меры, которые необходимо использовать для снижения риска развития лекарственно-индуцированных КН, сводятся к следующему [3]: коррекция дозы ЛС у пациентов с нарушением функции печени или почек (согласно инструкции по применению препарата); использование минимально эффективных доз ЛС, постепенное титрование дозы ЛС; назначение альтернативных ЛС с минимальным риском развития КН; уменьшение общего числа принимаемых ЛС (стратегия борьбы с полипрагмазией); учет межлекарственного взаимодействия; мониторирование концентраций определенных ЛС в плазме крови.

При терапии такими ЛС, как антиконвульсанты и препараты лития, необходим постоянный контроль их концентрации в плазме крови для поддержания ее определенного значения. В исследовании E.T. Cirulli и соавт. [21], включавшем 158 здоровых добровольцев, у которых оценивали влияние топирамата на индукцию КН, наибольшее значение имела именно концентрация препарата в плазме крови – она различалась в 55 раз! КН на фоне лечения некоторыми препаратами не возникают, если их доза увеличивается постепенно. Это относится, например, к топирамату, терапия которым должна начинаться с малой дозы с постепенным ее титрованием до необходимой в течение 1–2 мес [22].

Следующая стратегия предотвращения развития лекарственно-индуцированных КН заключается в использовании препаратов с наименьшим риском их развития. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 2860 пациентов с эпилепсией наиболее выраженные побочные эффекты в виде КН были ассоциированы с приемом топирамата –18,5% (95% ДИ 1,78–7,49%) и фентоина – 11% (95% ДИ 1,08–3,77%), а наименьший риск развития КН был у больных, принимавших габапентин, прегабалин и карбамазепин [23].

Перед добавлением к лечению каждого нового ЛС следует обязательно проанализировать возможные межлекарственные взаимодействия и дополнительные фармакодинамические эффекты. Также очень важным направлением является борьба с полипрагмазией [24]. Одним из действенных инструментов предупреждения полипрагмазии служат шкалы антихолинергической нагрузки [24, 25]: Cornahan, USA (2006); Ancelin, France (2006); Han, USA (2008); Rudolph, USA (2008); Boustani, USA (2008); Ehrt Norway (2010); Sittironnarit, Australia (2011), а также шкала ACB (Anticholinergic Burden Scale) [26, 27], которая является самой распространенной. Эта шкала создана в 2008 г., обновлена в 2012 г. [24–28] и считается наиболее полной, так как содержит 500 ЛС, чаще всего назначаемых в системе медицинского обслуживания ветеранов Бостона. Каждое ЛС, входящее в список, обладает баллом в зависимости от степени антихолинергической нагрузки и, соответственно, нахождения в одной из трех шкал (табл. 2). Согласно шкале ACB, степень антихолинергической нагрузки подразделяется на умеренную (1 балл) и значительную (2 и 3 балла) [24–28].

Исследования выявили, что риск КН у пациентов, имеющих даже 1 балл по шкале ACB, повышается в 1,45 раза по сравнению с теми, у кого нет антихолинергической нагрузки [29]. В работе I. Carriere и соавт. [30] участвовали 6912 пациентов, 529 (7,5%) из которых принимали АХП, при этом

Таблица 2. *Рейтинг ЛС по шкале ACB [24–28]*

Уровень 1: имеются потенциальные антихолинергические свойства, выявленные в экспериментальных исследованиях по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами	Уровень 2: иногда отмечались антихолинергические НПР, как правило, при применении в высоких дозах (клинические исследования)	Уровень 3: явные антихолинергические НПР, вплоть до делирия, при применении в средних дозах (клинические исследования)
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Карбамазепин	Атропин
Атенолол	Меперидин	Гидроксизин
Бупропион	Препараты белладонны	Гиосциамин
Варфарин		Дезопирамид
Венлафаксин		Доксепин
Галоперидол		Доксиламин
Гидрокортизон		Кветиапин
Гидролазин		Клемастин
Дезлоратадин		Клозапин
Диазепам		Кломипрамин
Дигоксин		Метоклопрамид
Дипиридамол		Нортриптилин
Изосорбид		Оланзапин
Каптоприл		Пароксетин
Кодеин		Перфеназин
Колхицин		Скополамин
Левоцетиризин		Тиоридазин
Лоперамид		Хлопромазин
Лоратадин		Хлорфенирамин
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Ранитидин		
Рисперидон		
Теофиллин		
Триамтерен		
Фентанил		
Флувоксамин		
Фуросемид		
Хинидин		
Хлорталидон		
Цетиризин		
Циметидин		

6,9% больных одновременно получали 2 АХП, а 1,5% – 3. По данным однофакторного дисперсионного анализа с поправкой на возраст, образование и исходный когнитивный статус, у женщин выявлена статистически значимая ассоциация между приемом АХП и более низким баллом по Isaacs Set Test (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,16–1,86; p=0,002) и краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,00–1,60; p=0,05). По данным многофакторной логистической регрессии, у женщин обнаружены статистически значимые линейные связи между приемом АХП и более низким баллом по Isaacs Set Test (p=0,003), а у мужчин – по Benton Visual Retention Test – BVRT (p=0,01). Эти же результаты сохранились и после поправки на наличие заболеваний, для лечения которых были назначены АХП: у женщин – по шкале Isaacs Set Test (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,11–1,79; p=0,006), у мужчин – по BVRT (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,08–2,47; p=0,02).

У пациентов в возрасте 80 лет и старше с артериальной гипертензией, принимавших АХП, выявлен статистически значимо меньший балл по КШОПС (медиана, Me 21 [18–23] балл) по сравнению с аналогичной группой пациентов, не использовавших такие ЛС (Me 22,5 [20–26] балла), p=0,040 [31]. Подобные результаты были получены для бостонского теста называния (Me 27 [25–30] и 30 [28–31] слов соответственно; p=0,014) и теста Adas-cog (Me 16,7 [12–19,3] и 12,7 [11–14,6] балла соответственно; p=0,030). Особый интерес представляют данные о том, что у этих пациентов прием АХП, соответствующий даже 1 баллу по шкале антихолинергической нагрузки, ассоциирован с худшими результатами когнитивных тестов. Так, при делении пациентов на группы в зависимости от отсутствия антихолинергической нагрузки (1-я группа, Me среднего возраста 85 [81–88] лет) либо ее минимального наличия – 1 балл (2-я группа, Me среднего возраста 86,5 [83–89] года) были получены следующие результаты: пациенты 2-й группы называли статистически значимо меньшее количество слов в бостонском тесте называния (Me 27,5 [25–30] и 30 [28–31] слов соответственно; p=0,014). Суммарный балл по шкале Adas-cog у них также оказался статистически значимо выше, чем у пациентов 1-й группы (соответственно Me 17,7 [13,3–20,7] и 12,7 [11–14,6] балла; p=0,024) [31].

АХП ослабляют или прекращают взаимодействие ацетилхолина с мускариновыми рецепторами [24]. Известно, что холинергические рецепторы подразделяют на два типа – мускариновые и никотиновые [32]. Мускариновые рецепторы, в свою очередь, имеют пять подтипов, из которых наиболее изучены следующие: M1 – нейроны ЦНС, париетальные

клетки слизистой оболочки желудка, энтерохромаффинные клетки; М2 – кардиомиоциты; М3 – экзокринные железы, гладкие мышцы, эндотелий кровеносных сосудов. Несмотря на недостаточную изученность М4- и М5-рецепторов, известно, что в ЦНС имеются рецепторы всех пяти подтипов [32]. Ацетилхолину принадлежит важная роль и как медиатору ЦНС: он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, поэтому изменения в обмене ацетилхолина могут привести к нарушению функций головного мозга. Ацетилхолиновая система головного мозга напрямую связана с таким явлением, как синаптическая пластичность – способность синапса усиливать или снижать выделение нейромедиатора в ответ на увеличение или уменьшение его активности [32]. Синаптическая пластичность является важным процессом для нормального когнитивного функционирования (память, обучение и т. д.) [33].

Основные когнитивные НПР на фоне приема ЛС с антихолинергической нагрузкой связаны со снижением памяти, способности к планированию и решению проблем [34, 35], а также с эмоциональным состоянием пациентов [36]. У пациентов пожилого и старческого возраста необходимо снижать риск возможного негативного влияния на когнитивные функции. Именно поэтому применение в клинической практике шкалы антихолинергической нагрузки может значительно улучшить прогноз в отношении состояния когнитивных функций у таких пациентов.

Заключение

Таким образом, лекарственно-индуцированные КН могут возникать на фоне приема ряда ЛС разных групп. В связи с этим необходимо повышать информированность практикующих врачей, прежде всего неврологов, терапевтов, врачей общей практики, о факторах риска их развития, методах адекватной профилактики, ранней диагностики и коррекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захаров ВВ. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5-10.
[Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(2): 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-77
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Практическое руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. Practical guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.].
3. Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases. 3rd edition. Eurospan; 2018. 1200 p.
4. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):169-173. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-169
5 Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, et al. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia*. 1998;39(1):27-32. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01270.x
6. Ransom BR, Elmore JG. Effects of antiepileptic drugs on the developing central nervous system. *Adv. Neurol.* 1991;55:225-37.
7. Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Res.* 2015 Aug;114:89-97. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.04.016. Epub 2015 May 2.
8. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Nov 12;99(23):15089-94. Epub 2002 Nov 4.
9. Boggs JG. Elderly patients with systemic disease. *Epilepsia*. 2001;42(6):18-23. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.08007.x
10. Cai X, Campbell N, Khan B, et al. Chronic Anticholinergic Use and the Aging Brain. *Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):377-85. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.005. Epub 2012 Nov 22.
11. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev.* 2017 Jun;39(6):464-469. doi: 10.1016/j.braindev.2017.01.006. Epub 2017 Feb 13.
12. Lee M; American Society of Health-System Pharmacists. Basic skills in interpreting laboratory data. American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
13. Park HY, Park JW, Song HJ, et al. The association between polypharmacy and dementia: A nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One.* 2017 Jan 5;12(1):e0169463. doi: 10.1371/journal.pone.0169463. eCollection 2017.
14. Cattie JE, Letendre SL, Woods SP, et al; Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. *J Neurovirol.* 2014 Dec;20(6):561-70. doi: 10.1007/s13365-014-0265-3. Epub 2014 Oct 18.
15. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the initial approach to patients presenting with altered mental status. *Ann Emerg Med.* 1999 Feb;33(2):251-81.
16. Frucht S, Greene PE. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):156; author reply 156-7.
17. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychol Rev.* 2007 Dec;17(4):413-25. Epub 2007 Oct 18.
18. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):61-7.
[Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)] doi:10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
19. Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill; 2001.
20. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al; Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2542-54.
21. Cirulli ET, Urban TJ, Marino SE, et al. Genetic and environmental correlates of topiramate-induced cognitive impairment. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):e5-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03322.x. Epub 2011 Nov 16.
22. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9): 1167-78. doi: 10.1111/j.15281157.2000.tb00322.x
23. Javed A, Cohen B, Detyniecki K, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure*. 2015 Jul;29:34-40. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.013. Epub 2015 Mar 24.
24. Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Санкт-Петербург: Профессия; 2016. 224 с. [Sychev DA. *Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya* [Polypragmasia in clinical practice: problems and solutions]. Saint-

Petersburg: Professiya; 2016. 224 p.].
25. 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 Mar 25;15:31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9.
26. Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-320. doi:10.2217/1745509X.4.3.311
27. Campbell N, Maidment I, Fox C, et al. The 2012 update to the anticholinergic cognitive burden scale. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2013; 61(S1):142-143. doi:10.1111/jgs.2013.61.issue-s1
28. http://www.miltonkeynesccg.nhs.uk/resources/uploads/ACB_scale_-_legal_size.pdf
29. Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 23;161(8):1099-105.
30. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: The 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1317-24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.229.
31. Остроумова ОД, Куликова МИ, Сычев ДА и др. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):246-57. [Ostroumova OD, Kulikova MI, Sychev DA, et al. The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019; 25(3):246-257. (In Russ.)].
32. Шмидт Р, Тевс Г. Физиология человека. Москва: Мир; 2005. 314 с. [Shmidt R, Tevs G. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. Moscow: Mir; 2005. 314 p.].
33. Newman EL, Gupta K, Climer JR, et al. Cholinergic modulation of cognitive processing: Insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci*. 2012 Jun 13;6:24. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00024. eCollection 2012.
34. Risacher RS, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):721-32. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0580.
35. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, et al; AIBL research group. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: Results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8. doi: 10.1159/000325171. Epub 2011 Mar 9.
36. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции. 4-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2014. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii* [Diagnosis and treatment of dementia]. 4th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 256 p.].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.04.2020/29.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Куликова М.И. https://orcid.org/0000-0001-5107-8834.
Остроумова Т.М. https://orcid.org/0000-0003-1499-247X3.
Черняева М.С. https://orcid.org/0000-0003-3091-7904
Кочетков А.И. https://orcid.org/0000-0001-5801-3742
Парфенов В.А. https://orcid.org/0000-0002-1992-7960