

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.2.12-008.331.1

Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией

О. Д. Остроумова^{1,2}, М. И. Куликова³,
Д. А. Сычев⁴, О. В. Головина^{4,5}, М. С. Черняева⁵

¹ Обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, Россия, 129226.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.04.19 и принята к печати 15.08.19.

Резюме

Актуальность. Проявлением поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) являются когнитивные нарушения и деменция, которые у больных старческого возраста определяют их качество жизни и автономность (независимость от окружающих). Однако остается неучтенным влияние различных лекарственных средств (ЛС) на состояние когнитивных функций этих пациентов, что может диктовать необходимость оптимизации фармакотерапии. **Цель исследования** — изучить влияние ЛС с антихолинергической (АХ) нагрузкой на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ. **Материалы и методы.** В исследование последовательно включены 74 пациента (77% женщин) в возрасте 80 лет и старше (медиана возраста 86 [82–89] лет) с эссенциальной АГ I–III стадии, находившиеся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. Критерии включения: пациенты с эссенциальной АГ I–III стадии, обоего пола; 2) возраст на момент включения в исследование — 80 лет и старше; наличие регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии. Основные критерии не включения: 1) возраст менее 80 лет; инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 месяцев; психические заболевания.

ния, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев; нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения. Каждому пациенту была проведена оценка когнитивного статуса, наличия депрессии, комплексная гериатрическая оценка, анализ медицинской документации. После определения количественного и качественного состава принимаемой лекарственной терапии был проведен ее анализ на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB). Для оценки когнитивных функций использовали следующие шкалы и тесты: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal — Cognitive Assessment, MoCA), Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT), тест литеальных и категориальных ассоциаций (Category fluency tests), тест на повторение цифр (Vexler's test, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV), тест «символы и цифры» (Digit symbol substitution test, DSST), тест запоминания слов (Word List Test, WLT), оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive, ADAS-cog). Симптомы депрессии оценивали с помощью укороченной версии гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS 15). **Результаты.** После анализа лекарственных назначений пациентов на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале ACB они были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, не принимающие ЛС с АХ нагрузкой ($n = 25$, 33,8%), 2-я группа — пациенты, принимающие ЛС с АХ нагрузкой ($n = 49$, 66,2%). При анализе когнитивных функций в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, в отличие от пациентов, не принимающих подобные препараты, наблюдалось более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам: MMSE (более низкий общий балл: 21 [18–23] и 22,5 [20–26] баллов соответственно, $p = 0,04$), узнаваемых картинок по Бостонскому тесту (меньшее количество названных картинок: 27 [25–30] и 30 [28–31] баллов соответственно, $p = 0,014$) и по когнитивной субшкале ADAS-cog (более высокий балл: 16,7 [12–19,3] и 12,7 [11–14,6] балла соответственно, $p = 0,03$). **Заключение.** У пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ прием ЛС с АХ нагрузкой ассоциирован с более выраженным снижением когнитивных функций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, старческий возраст, антихолинергические лекарственные препараты, шкала антихолинергической нагрузки (бремени), когнитивные функции, когнитивные нарушения, полипрагмазия, нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Остроумова О.Д., Куликова М.И., Сычев Д.А., Головина О.В., Черняева М.С. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):246–257. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257

The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension

O. D. Ostroumova^{1,2}, M. I. Kulikova³,
D. A. Sychev⁴, O. V. Golovina^{4,5}, M. S. Chernyaeva⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education named after A. I. Yevdokimov, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁵ Hospital for War Veterans № 2 Moscow Health Department, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 16 1st Leonova str., Moscow, Russia 129226.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 20 April 2019;
accepted 15 August 2019.

Abstract

Background. Cognitive impairment and dementia are the symptoms of brain damage in hypertension (HTN), which impair quality of life and autonomy, in particular, in elderly patients. However, the influence of various drugs on the cognitive functions remains unclear. **Objective.** To assess the effect of anticholinergic drugs on cognitive functions in hypertensive patients aged 80 years and older. **Design and methods.** We consistently included 74 patients (77% women) aged 80 years and older (median age 86 [82–89] years) with essential HTN stage I–III, who were admitted to the Department of Internal Diseases at the multidisciplinary hospital. Inclusion criteria were the following: patients with essential HTN stage I–III of both sexes; 2) age at the time of inclusion in the study — 80 years and older; regular antihypertensive therapy. The main non-inclusion criteria were the following: 1) age less than 80 years; myocardial infarction during the previous 3 months; mental illness, dependence on drugs or alcohol; acute cerebrovascular events during previous 6 months; non-compliance with the study protocol. Each patient underwent the assessment of cognitive status, depression, comprehensive geriatric evaluation. Medical records were studied. When medications were administered, the prescribed anticholinergic (AH) drugs were assessed by the scale of anticholinergic Cognitive Burden (ACB). The following scales and tests were used to evaluate cognitive functions: Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal-Cognitive Assessment (MoCA), the Boston naming test (Boston Naming Test (BNT), Category fluency tests, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV), Digit symbol substitution test (DSST), Word List Test (WLT), Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (ADAS-cog). Symptoms of depression were assessed using a shortened version of the geriatric Depression Scale (GDS 15). **Results.** Based on the AH burden (the ACB scale), the patients were divided into 2 groups: 1st group included patients who do not take drugs with AH burden ($n = 25$, 33,8%), 2nd group included patients taking drugs with AH burden ($n = 49$, 66,2%). Patients who took drugs with AH burden showed a more pronounced decrease in cognitive functions: MMSE (lower overall score: 21 [18–23] and 22,5 [20–26] points, respectively, $p = 0.04$), number of recognizable images on the Boston test (lower number of the images: 27 [25–30] and 30 [28–31], respectively, $p = 0.014$), and the cognitive adas-cog subscale (higher score, 16,7 [12–19,3] and 12,7 [11–14,6], respectively, $p = 0.03$). **Conclusion.** In HTN patients aged 80 years and older, therapy with AH burden is associated with the more profound decrease in cognitive functions.

Key words: hypertension, elderly age, anticholinergic medications, Anticholinergic Cognitive Burden Scale, cognitive functions, cognitive impairment, polypharmacy, adverse drug reactions

For citation: Ostroumova OD, Kulikova MI, Sychev DA, Golovina OV, Chernyaeva MS. The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):246–257. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257

Введение

Когнитивные функции — это высшие психические функции мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального (осознанного) познания мира. К ним относятся память, речь, праксис, гнозис, внимание, управляющие функции, социальный интеллект [1, 2]. Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases — DSM–V) [2], когнитивные расстройства (нарушения) — это снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [3]. Когнитивные нарушения делятся на недементные и дементные, под последними понимают снижение когнитивных функций в степени, препятствующей самостоятельному функционированию пациента

в повседневной жизни с последующим развитием эмоциональных и поведенческих расстройств. У пациентов пожилого и старческого возраста когнитивные функции под влиянием эндогенных и экзогенных факторов снижаются быстрее, что приводит к потере мобильности, повышению риска падений и бытовой травматизации [4].

Процесс передачи нервного импульса происходит в синапсе и осуществляется химическим путем с помощью медиаторов или электрическим путем посредством прохождения ионов из одной клетки в другую [5]. Ацетилхолин (АХ) принадлежит важная роль как медиатору центральной нервной системы (ЦНС): он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, поэтому изменения в его обмене 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. Синаптическая пластичность является важным процессом для нормального функционирования когнитивных функций (памяти, обучения и других) [6]. Снижение количества АХ или блокирование его рецепторов может привести к когнитивному дефициту [7], поэтому в настоящее время все больше привлекают внимание лекарственные средства (ЛС), угнетающие ацетилхолиновую систему, то есть ЛС с антихолинергическим эффектом. Антихолинергическими свойствами обладают как традиционные антихолинергические ЛС, так и препараты, которые не считаются антихолинергическими, но проявляют такую активность в экспериментальных или клинических исследованиях.

Антихолинергические лекарственные средства (греч. *anti* — против + *cholinum* + *ergon* — действие, влияние; синонимы: холинолитики, холиноблокаторы) предотвращают, ослабляют или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами, которые, ввиду высокого сродства к холинергическим рецепторам, попадая в организм, подменяют его собою. Холинорецепторы постганглионарных холинергических нервов (сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гладких мышц, эндотелия сосудов, экзокринных желез) обозначают как М-холинорецепторы (мускариночувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервномышечных синапсах — как N-холинорецепторы (никотиночувствительные) [8]. М- и N-холинорецепторы располагаются также и в разных отделах центральной нервной системы. В связи с этим основными эффектами препаратов с истинным АХ эффектом в отношении М-холинорецепторов являются: снижение тонуса ЖКТ, желчных протоков, желчного пузыря, мочевого пузыря, бронхов, мидриаз, тахикардия, улучшение атриовентрикулярной передачи, подавление секреции желез — пищеварительных, носоглоточных, бронхиальных, потовых, слезных. Основными эффектами, опосредованными работой препаратов с истинным АХ эффектом в отношении N-холинорецепторов, являются расширение кровеносных сосудов, снижение артериального и венозного давления, угнетение секреции слюнных желез, желудочных, снижение моторики ЖКТ, угнетение рефлекторных реакций на внутренние органы, ослабление скелетных мышц [8]. Влияние этой группы препаратов на структуры ЦНС связано, в том числе, и с их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого у возрастных пациентов в силу физиологических особенностей повышена. Основные центральные

эффекты связаны со снижением памяти, внимания, способности к обучению [9], а также с эмоциональным состоянием пациентов [10].

Кроме того, существует множество лекарственных препаратов с широким терапевтическим действием, обладающих антихолинергической активностью [11]. ЛС с антихолинергической активностью не относятся к классическим антихолинергическим ЛС, а лишь проявляют свою антихолинергическую активность в экспериментальных или клинических исследованиях. При этом назначение одного ЛС с антихолинергической активностью может не приводить к клинически значимым последствиям, но сочетание нескольких таких препаратов повысит антихолинергическую нагрузку, что спровоцирует клинические эффекты, характерные для антихолинергических ЛС.

Пациенты пожилого возраста, как правило, полиморбидны, что влечет за собой назначение большого количества ЛС. Скорость ответа на фармакотерапию у пожилых людей обусловлена не только индивидуальной чувствительностью, но и возрастной изменчивостью фармакокинетики и фармакодинамики, что делает их более чувствительными к антихолинергическим эффектам ЛС [12, 13]. Следовательно, при уже имеющихся предпосылках у пожилых людей к более быстрому развитию когнитивного дефицита прием препаратов с АХ активностью будет в значительной степени этому способствовать. Для оценки антихолинергической нагрузки на пациента пожилого и старческого возраста в клинической практике все чаще стали использовать шкалы, которые представляют собой списки ЛС, ранжированных по баллам антихолинергической активности. Эти шкалы позволяют распределить применяемые ЛС по выраженности антихолинергического действия, а сумма баллов дает представление об антихолинергической нагрузке на пациента [7, 14, 15]. Наиболее полной и широко используемой является Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB), которая доказала свою клиническую значимость и валидирована на пожилых пациентах [16]. В настоящее время растет интерес к изучению влияния ЛС с разной степенью АХ активности на состояние когнитивных функций пожилых пациентов, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — изучить влияние лекарственных препаратов с антихолинергической нагрузкой на когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

Пациенты. В исследование последовательно включены 74 пациента (77% женщин) в возрасте 80 лет и старше (медиана возраста 86 [82–89] лет) с эссенциальной АГ I–III стадии, находившиеся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. Критерии включения в исследование: пациенты с эссенциальной АГ I–III стадии, обоего пола; 2) возраст на момент включения в исследование — 80 лет и старше; наличие регулярной

медикаментозной АГТ. Основные критерии не включения: 1) возраст менее 80 лет; инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 месяцев; психические заболевания, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев; нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения.

Исходная характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатели	Все пациенты, n = 74
Возраст, годы	86,0 [82–89]
Количество женщин, абс. (%)	57/74 (77,03%)
Образование начальное / неполное начальное, абс. (%)	6/74 (8,3%)
Образование среднее / неполное среднее, абс. (%)	20/74 (27,8%)
Образование средне-специальное, абс. (%)	23/74 (31,9%)
Образование высшее / неполное высшее, абс. (%)	15/74 (20,8%)
Образование высшее + ученая степень, абс. (%)	8/74 (11,1%)
Курение, абс. (%)	0
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 [26,2–33]
Окружность талии мужчин, см	104 [92–114,75]
Окружность талии женщин, см	103 [98–113]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138 [128–155]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79 [70–84,5]
Частота сердечных сокращений, уд/мин	67,5 [61–76,5]
Ортостатическая гипотензия, абс. (%)	6/74 (8,3%)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	74/74 (100%)
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	37/53 (69,8%)
Стенокардия напряжения III ФК, абс. (%)	12/53 (22,6%)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	13/74 (17,6%)
ХСН I ФК, абс. (%)	8/65 (12,3%)
ХСН II ФК, абс. (%)	54/65 (83,1%)
ХСН III ФК, абс. (%)	3/65 (4,6%)
Сахарный диабет, абс. (%)	37 (50%)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	20/74 (27%)
Фибрилляция предсердий (постоянная форма), абс. (%)	14/74 (18,9%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)	16/74 (21,6%)
Креатинин, мкмоль/л	91,55 [79,5–102]
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² (Mean ± SD)	52,7 ± 11
СКФ (СКД-EPI) 59–45 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	37/72 (51,4%)
СКФ (СКД-EPI) 44–30 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	14/72 (19,4%)
СКФ (СКД-EPI) 29–15 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	3/72 (4,2%)
Общий холестерин, ммоль/л,	5,4 [4,7–6,0]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,61 [1,4–1,85]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,7–3,6]
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,3–6,9]
Гемоглобин, г/л	126,5 [114–134]
Гемоглобин менее 110 г/л, абс. (%)	10/72 (13,9%)

Примечания: данные представлены в виде медианы [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]; абс. — абсолютное число; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (коллаборация по хронической болезни почек); ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ФК — функциональный класс.

Методы исследования. Каждому пациенту была проведена оценка когнитивного статуса, наличия депрессии, комплексная гериатрическая оценка (КГО), анализ медицинской документации. После определения количественного и качественного состава принимаемой лекарственной терапии нами был проведен ее анализ на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале АСВ [16].

Для изучения когнитивных функций использовали следующие шкалы и тесты: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [17], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal-Cognitive Assessment, MoCA) [18], Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT) [19], тест лите-ральных и категориальных ассоциаций (Category fluency tests) [20], тест на повторение цифр (Vexler's test, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) [21], тест «символы и цифры» (Digit symbol substitution test, DSST) [22], тест запоминания слов (Word List Test, WLT) [23], оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive, ADAS-cog) [24]. Среди методик исследования мнестических процессов предпочтение отдано вербальным субтестам в связи с часто встречающимися нарушениями зрения у пациентов в возрасте 80 лет и старше.

Симптомы депрессии оценивались с помощью укороченной версии гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS 15) [25]. КГО включала в себя оценку физического, функционального и психического компонента, по следующим пунктам: анамнестические данные, антропометри-

ческие данные, функциональная активность, мобильность, кистевая мышечная сила (сила пожатия), симптомы депрессии [26].

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете Statistics 8. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 2-го и 75-го процентилей (C_{25} и C_{75}), для нормально распределенных параметров путем определения среднего значения (Mean) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критериев Шапиро–Уилка. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни, для нормально распределенных — Т-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ лекарственных назначений показал, что включенные в исследование пациенты получали от 3 до 14 ЛС одновременно (рис. 1), медиана — 7 [6–9]. Принимаемые пациентами ЛС суммированы в таблице 2.

После анализа лекарственных назначений пациентов на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале АСВ [16], они были разделены на две группы пациентов: 1-я группа — пациенты, не принимающие ЛС с АХ нагрузкой (25 больных, 33,8%), 2-я группа — пациенты, принимающие ЛС с АХ нагрузкой (49 больных, 66,2%) (табл. 3, 4).

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫМИ ПАЦИЕНТАМИ (n = 74)

Название лекарственного средства	Абсолютное число (%)
Ацетилсалициловая кислота	50 (67,6%)
Новые оральные антикоагулянты	11 (14,9%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	45 (61%)
Блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов	26 (35,1%)
Нитраты	7 (9,5%)
Альфа-блокаторы	5 (6,8%)
Бета-адреноблокаторы	49 (66,2%)
Другие антиаритмики (дигоксин)	1 (1,4%)
Антагонисты кальция	23 (31,1%)
Диуретики (все)	68 (91,9%)
Петлевые диуретики	24 (32,4%)
Тиазидные диуретики	50 (67,6%)
Антагонисты альдостерона	22 (29,7%)
Пероральные сахароснижающие препараты	19 (25,7%)
Инсулин	8 (10,8%)
Метаболические препараты, антиоксиданты	42 (56,8%)

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУПП

Группы Показатели	1-я группа (нет АХ нагрузки) n = 25	2-я группа (наличие АХ нагрузки) n = 49	p
Возраст, годы	85 [81–88]	86 [82–89]	0,340
Количество женщин, абс. (%)	16 (64 %)	41/49 (83,7 %)	0,070
Образование начальное / неполное начальное, абс. (%)	1 (4 %)	5/47 (10,6 %)	0,045
Образование среднее / неполное среднее, абс. (%)	4 (16 %)	16/47 (34 %)	
Образование средне-специальное, абс. (%)	7 (28 %)	16/47 (34 %)	
Образование высшее / неполное высшее, абс. (%)	10 (40 %)	5/47 (10,6 %)	
Образование высшее + ученая степень, абс. (%)	3 (12 %)	5/47 (10,6 %)	0,858
Курение, абс. (%)	0	0	–
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1 [24,6–30,6]	29 [27–33,3]	0,016
Окружность талии мужчин, см	99,5 [91–107]	111 [96,5–116,5]	0,223
Окружность талии женщин, см	99,5 [96–113]	104,5 [98,5–111,5]	0,126
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138 [128–149,5]	138,5 [128,8–157,3]	0,519
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78 [73,5–84,5]	81 [69,5–85,25]	0,963
Частота сердечных сокращений, уд/мин	67,5 [61–74,5]	68,75 [61–76,5]	0,684
Ортостатическая гипотензия, абс. (%)	2/25 (8 %)	4/48 (8,3 %)	0,965
Артериальная гипертензия, абс. (%)	25/25 (100 %)	49/49 (100 %)	1,00
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	13/15 (86,7 %)	24/34 (70,6 %)	0,233
Стенокардия напряжения III ФК, абс. (%)	2/15 (13,3 %)	10/34 (29,4 %)	0,233
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	3/25 (12 %)	10/49 (20,4 %)	0,372
ХСН I ФК, абс. (%)	2/22 (9,1 %)	6/43 (13,95 %)	0,575
ХСН II ФК, абс. (%)	20/22 (90,9 %)	34/43 (79,07 %)	0,233
ХСН III ФК, абс. (%)	0	3/43 (6,98 %)	0,209
Сахарный диабет, абс. (%)	8/25 (32 %)	29/49 (59,2 %)	0,030
Фибрилляция предсердий (все формы), абс. (%)	4/25 (16 %)	16/49 (32,7 %)	0,131
Фибрилляция предсердий (постоянная форма), абс. (%)	3/25 (12 %)	11/49 (22,5 %)	0,279
ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)	6/25 (24 %)	10/49 (20,4 %)	0,723
Креатинин, мкмоль/л	86,2 [78,5–98,7]	92,2 [80–102,6]	0,293
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² (Mean ± SD)	55,3 ± 10,9	51,5 ± 11	0,178
СКФ (СКД-ЕРІ) 59-мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	13/23 (56,5 %)	24/49 (49 %)	0,555
СКФ (СКД-ЕРІ) 44–30 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	3/23 (13,0 %)	11/49 (22,4 %)	0,350
СКФ (СКД-ЕРІ) 29–15 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	0	3/49 (6,1 %)	0,230
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [4–5,9]	5,4 [4,8–6,0]	0,343
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,41 [1,36–1,73]	1,69 [1,38–1,86]	0,461
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,2–3,7]	3,3 [2,9–3,6]	0,396
Глюкоза, ммоль/л	6 [5,1–6,9]	5,8 [5,3–6,8]	0,925
Гемоглобин, г/л	128 [114–142]	125 [110–133]	0,114
Гемоглобин менее 110 г/л, абс. (%)	1/23 (4,4 %)	9/49 (18,4 %)	0,114

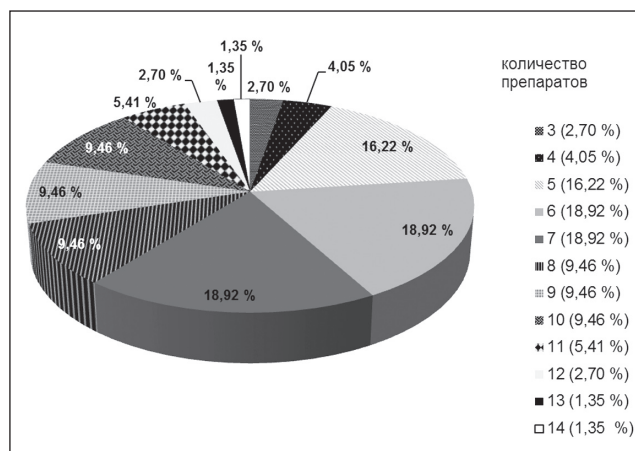
Примечания: данные представлены в виде медианы [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]; абс. — абсолютное число; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (коллаборация по хронической болезни почек); ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

У пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, был выше индекс массы тела, также у них чаще был диагностирован сахарный диабет 2-го типа (СД2) (табл. 3), соответственно, они чаще принимали пероральные сахароснижающие препараты (табл. 4). Кроме того, в группе пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, среднее количество принимаемых

ЛС было выше, чем в группе пациентов, не принимающих ЛС с АХ нагрузкой (табл. 4). Среди пациентов 1-й группы было больше лиц с высшим образованием (табл. 3).

В группе пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, более половины пациентов (31 пациент, 61,2 %) набрали один балл по шкале ACB, 30,6 %

Рисунок 1. Количество принимаемых лекарственных препаратов у обследованных пациентов в возрасте 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией



(15 пациентов) — 2 балла, 3 пациента (6,1%) — 3 балла и один пациент (2,1%) — 4 балла (метопролол 3 балла + фуросемид 1 балл). Среди больных, имевших 3 балла по шкале АСВ, 2 пациента принимали по 3 ЛС, имеющих 1 балл АХ нагрузки (метопролол + изосорбида динитрат + фуросемид и изосорбида динитрат + фуросемид + дигоксин), а один пациент принимал ЛС с АХ на-

грузкой в 3 балла (амитриптилин). Наиболее часто назначаемыми ЛС с АХ нагрузкой в 1 балл были: метопролол (81,6%), фуросемид (44,9%), изосорбида динитрат (12,2%), реже встречались варфарин (4,1%) и дигоксин (2,04%). Все пациенты с 2 баллами по шкале АСВ получали комбинации из двух препаратов с АХ нагрузкой в 1 балл, наиболее часто встречались комбинации: фуросемид + метопролол (11 пациентов, 73,3%), изосорбида динитрат + метопролол (2 пациента, 13,3%), варфарин + фуросемид (1 пациент, 6,7%), изосорбида динитрат + фуросемид (1 пациент, 6,7%).

При анализе когнитивных функций в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, в отличие от пациентов, не принимающих подобные препараты, наблюдалось более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам: MMSE (более низкий общий балл), узнаваемых картинок по Бостонскому тесту (меньшее количество названных картинок) и по когнитивной субшкале ADAS-cog (более высокий балл) (табл. 5). По всем остальным когнитивным шкалам наблюдалась тенденция в сторону более выраженного когнитивного снижения, однако результаты не достигли статистической значимости (табл. 5). При оценке

Таблица 4

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ ПАЦИЕНТАМИ
В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ**

Группы Показатели	1-я группа (нет АХ нагрузки) n = 25	2-я группа (наличие АХ нагрузки) n = 49	p
Среднее количество принимаемых препаратов, шт.	6 [5–7]	7 [6–9]	0,020
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	20 (80%)	30 (61,2%)	1,000
Новые оральные антикоагулянты, абс. (%)	2 (18,2%)	9 (18,4%)	0,983
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)	14 (56%)	31 (63,3%)	0,545
Блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, абс. (%)	10 (40%)	16 (32,7%)	0,007
Нитраты, абс. (%)	0	7 (14,3%)	0,051
Альфа-блокаторы, абс. (%)	2 (8%)	3 (6,1%)	1,000
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	8 (32%)	41 (83,7%)	1,000
Дигоксин	0	1 (2,04%)	0,475
Антагонисты кальция, абс. (%)	9 (36%)	14 (28,6%)	0,518
Диуретики (все), абс. (%)	21 (84%)	47 (95,9%)	0,081
Петлевые диуретики, абс. (%)	2 (8%)	22 (44,9%)	0,002
Тиазидные диуретики, абс. (%)	20 (80%)	30 (61,2%)	0,107
Антагонисты альдостерона, абс. (%)	2 (8%)	20 (40,8%)	0,005
Пероральные сахароснижающие, абс. (%)	1 (4%)	18 (36,7%)	0,003
Инсулин, абс. (%)	2 (8%)	6 (12,2%)	0,583
Прием сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, абс. (%)	3 (37,5%)	23 (79,3%)	0,028
Метаболические препараты, антиоксиданты, абс. (%)	13 (52%)	29 (59,2%)	0,556

**КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ АНТИХОЛИНЭРГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

Когнитивные шкалы	Нет АХ нагрузки, n = 25	Есть АХ нагрузка, n = 49	p
MMSE, баллы (Me (Min-Max))	22,5 [20–26]	21 [18–23]	0,040
MoCA, баллы (Mean ± SD)	19,9 ± 3,8	18,5 ± 4,7	0,200
Бостонский тест называния, баллы (Me (Min-Max))	30 [28–31]	27 [25–30]	0,014
Тест латеральных ассоциаций, баллы (Mean ± SD)	6,6 ± 3,4	6,0 ± 3,9	0,476
Тест категориальных ассоциаций, баллы (Me (Min-Max))	12 [8–14]	11 [8–15]	0,715
Тест на повторение цифр, баллы (Me (Min-Max))	8 [7–9]	7 [6–9]	0,141
Максимально длинный названный ряд в тесте на повторение цифр, баллы (Me (Min-Max))	5 [5–6]	5 [4–6]	0,187
Тест «символы и цифры», баллы (Me (Min-Max))	18 [15–23]	17 [11–22]	0,432
Тест запоминания слов, баллы (Mean ± SD)	15,7 ± 4,9	16,2 ± 3,7	0,620
Когнитивная субшкала ADAS-cog, баллы (Me (Min-Max))	12,7 [11–14,6]	16,7 [12–19,3]	0,030

Примечание: данные представлены в виде медианы [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]; АХ — антихолинэргический; MMSE — Mini-mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); ADAS-cog — Alzheimer's Disease Assessment Scale (оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера).

уровня депрессии статистически значимых различий по шкале GDS-15 в сравниваемых группах выявлено не было.

Учитывая, что между группами были выявлены статистически значимые отличия по количеству пациентов с СД2, мы провели анализ когнитивных функций в группах пациентов с наличием и отсутствием СД2 и не обнаружили статистически значимых различий между этими группами.

При анализе физического и функционального компонента КГО обнаружено, что скорость походки была ниже у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой (Me 0,4 [0,3–0,6] м/сек), чем в группе пациентов, не принимающих ЛС с АХ нагрузкой (Me 0,55 [0,4–0,7] м/сек, $p = 0,028$). Скорость походки — это хорошо зарекомендовавшая себя физическая функция, обладающая прогностической значимостью неблагоприятных последствий для здоровья и смертности [27, 28]. По данным разных авторов, нижняя граница показателя скорости походки, связанного с большей продолжительностью жизни и меньшими неблагоприятными последствиями для здоровья, колеблется в пределах 0,8–1 м/с, и чем выше этот показатель, тем лучше прогноз [29–31]. Снижение скорости походки может быть ранним предвестником снижения физической функции, развития инвалидности и потери независимости [32]. Статистически значимых различий по шкалам базовой функциональной активности (индекс Бартел, Activities of daily living, ADL), инструментальной функциональной активности (ин-

декс Лоутон, Instrumental activities of daily living, IADL), кистевой мышечной силы (сила сжатия) выявлено не было.

Таким образом, в результате нашего исследования можно заключить, что у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, отмечается более выраженное снижение когнитивных функций, причем статистически значимое снижение получено по шкалам MMSE, Бостонском тесте называния и когнитивной субшкале ADAS-cog. Полученные нами данные сопоставимы с результатами ряда зарубежных исследований. Так, N. L. Campbell и соавторы (2018) проанализировали данные 350 пациентов (средний возраст $71,2 \pm 5,1$ года), получающих первичную медицинскую помощь [33]. В среднем за 3,2 года наблюдения у пациентов с нормальными когнитивными функциями на исходном визите (по шкале MMSE) использование ЛС с АХ нагрузкой, оцененных по шкале ACB, увеличивало риск развития умеренных когнитивных нарушений — относительный риск (ОР) 1,15, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,31 ($p = 0,03$).

V. Dauphinot и соавторы (2017) в своем исследовании обследовали 473 пациентов (средний возраст $80,58 \pm 7,48$ года), наблюдавшихся в клинике памяти, и показали, что количество баллов по шкале антихолинэргической нагрузки ACB коррелирует с количеством баллов по шкале MMSE: чем больше баллов по шкале антихолинэргической нагрузки, тем меньше баллов по шкале MMSE [34].

В. Pfistermeister и соавторы (2017) провели анализ лекарственных назначений 89 579 пациентов (медиана возраста 82 (77–87) года), находившихся на лечении в гериатрическом отделении, и показали, что определяемая по шкале АСВ АХ нагрузка была значительно выше у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями, оцененными по шкале MMSE, в сравнении с пациентами без когнитивных нарушений ($p < 0,0001$) [35].

В исследовании I. Carrière и соавторы (2009) приняли участие 4128 женщин (средний возраст $73,8 \pm 5,2$ года) и 2784 мужчин (средний возраст $73,6 \pm 5,3$ года) [36]. Оценка когнитивных функций по шкале MMSE и уровень антихолинэргической нагрузки на ЛС по шкале АСВ оценивались на визите включения, через 2 года и через 4 года. В среднем за 3,5 года наблюдения было показано, что у пожилых пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, имеется повышенный риск прогрессирования когнитивных нарушений и развития деменции, более того, прекращение приема ЛС с АХ нагрузкой было ассоциировано со снижением этого риска ($p < 0,05$).

А. Коуата и соавторы (2014) в проспективном когортном исследовании 1429 пожилых женщин (средний возраст $83,2 \pm 3,3$ года) показали, что увеличение баллов по шкале АСВ на 1 единицу ассоциировано с ухудшением когнитивных функций (по шкале MMSE) при последующем наблюдении [37].

R. C. Shah и соавторы (2013), проанализировав данные 896 пациентов старше 65 лет (средний возраст $75,9 \pm 6,5$ года), показали, что у пожилых больных, начинающих принимать ЛС с АХ активностью, определяемую по шкале АСВ, происходит более выраженное ежегодное снижение когнитивных функций, оцененных по шкале MMSE, по сравнению с пациентами, которые не принимают ЛС с АХ нагрузкой [38]. Период наблюдения в этом исследовании составил в среднем 4,5 года.

С. Фок и соавторы (2011) обследовали 8334 пациентов (средний возраст $75,2 \pm 6,8$ года) и обнаружили, что применение ЛС с АХ нагрузкой, определяемой по шкале АСВ, было связано с более значительным снижением общего количества баллов по шкале MMSE — на 0,33 балла (95 % ДИ 0,03–0,64, $p = 0,03$), чем прием ЛС без АХ нагрузки. Наибольшее снижение интегрального показателя когнитивных функций наблюдалось в группе с исходным значением MMSE от 26 до 30 баллов.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений, так как при оценке базовых характеристик сравниваемых

групп было обнаружено, что у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, уровень образования был ниже, среднее количество принимаемых ЛС было выше, чем в группе пациентов, не принимающих ЛС с АХ нагрузкой, что могло оказать влияние на полученный результат.

Таким образом, полученные доказательства негативного влияния ЛС с АХ на когнитивные функции пациентов в возрасте 80 лет и старше с эссенциальной АГ I–III стадии диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у данной категории больных в аспекте исключения/минимизации АХ нагрузки. Внедрение в клиническую практику шкалы АХ нагрузки АСВ для аудита лекарственных назначений у пациентов старческого возраста как в условиях стационара, так и в условиях амбулаторно-профилактических учреждений позволит исключить назначение препаратов с АХ нагрузкой, что будет способствовать сохранению когнитивных функций пациентов, их функциональной активности, предотвратит потерю автономности и улучшит качество жизни этих пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Захаров В. В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-77> [Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2010;2(2):5–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-77>. In Russian].
2. The American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth ed. 947 p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Захаров В. В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016;1:22–31. [Zakharov VV. Cognitive impairment no dementia: classification, major causes, and treatment. Effective pharmacotherapy. Neurology. 2016;1:22–31. In Russian].
4. Greiner PA, Snowden DA, Schmitt FA. The loss of independence in activities of daily living: the role of low normal cognitive function in elderly nuns. Am J Public Health. 1996; 86 (1):62–66.
5. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М.: Мир, 2005. 314 с. [Shmidt R., Tevs G. Human physiology. M.: Mir, 2005. 314 p. In Russian].
6. Newman EL, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. Front. Behav. Neurosci. 2013;6:24. doi:10.3389/fnbeh.2012.00024
7. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. 224 с. [Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. St. Petersburg: CSC “Professiya”, 2016. 224 p. In Russian].

8. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 760 с. [Harkevich DA. Pharmacology. M.: GEOTAR-Media, 2015. 760 p. In Russian].
9. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4(3):311–320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
10. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции. 4-е издание. М.: МедПресс-Информ, 2014. 256 с. [Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia. 4th edition. M.: MedPress-Inform, 2014. 256 p. In Russian].
11. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 21):11–14.
12. de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):635–646.
13. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):601–610.
14. Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485–96. doi:10.1007/s00228-013-1499-3
15. Сычев Д. А., Орехов Р. Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(4):81–4. [Sychev DA, Orekhov RE. Anticholinergic cognitive burden scale. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016;25(4):81–84. In Russian].
16. Anticholinergic cognitive burden scale. *Aging Brain Care*. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
19. Kaplan E, Harold Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
20. Парфенов В. А., Захаров В. В., Преображенская И. С. Когнитивные расстройства. М., 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. Cognitive impairment. M., 2014. 192 p. In Russian].
21. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. N. Y.: Psychological Corporation, 1955.
22. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 2004. pp. 368–370.
23. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Belle G van, Fillenbaum G. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology* 1989;39:1159–1165.
24. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer’s disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356–1364.
25. Sheikh J I, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontologist*. 1986;5(1–2):165–173.
26. Клинические рекомендации. Старческая астения МКБ-10: R-54. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Москва, 2018, 106 с. [Clinical guidelines. Senile asthenia ICD-10: R-54. Russian Association of Gerontologists and Geriatrics. Moscow, 2018, 106 p. In Russian]. URL: http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf. Published 2018. Accessed April 01, 2019.
27. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162–1168. doi:10.1001/archinternmed.2012.2555
28. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(9):977–983. doi:10.1093/gerona/glr245.
29. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, Tykavsky FA et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1675–1680. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53501.x
30. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881–889.
31. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):314–322.
32. Windham BG, Griswold ME, Lirette S, Kucharska-Newton A, Foraker RE, Rosamond W et al. Effects of age and functional status on the relationship of systolic blood pressure with mortality in mid and late life: the ARIC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;72(1):89–94. doi:10.1093/gerona/glv162
33. Campbell NL, Lane KA, Gao S, Boustani MA, Unverzagt F. Anticholinergics Influence transition from normal cognition to mild cognitive impairment in older adults in primary care. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):511–519. doi:10.1002/phar.2106
34. Dauphinet V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Aug 1;9(1):58. doi:10.1186/s13195-017-0284-4
35. Pfistermeister B, Tümen T, Gaßmann KG, Maas R. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171353. doi:10.1371/journal.pone.0171353
36. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1317–1324. doi:10.1001/archinternmed.2009.229
37. Koyama K, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):423–429. doi:10.1093/gerona/glt192
38. Shah RC, Janos AL, Kline JE, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS et al. Cognitive decline in older persons initiating anticholinergic medications. *PLoS One*. 2013;8(5):e64111. doi:10.1371/journal.pone.0064111
39. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1477–83. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x

Информация об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»; профессор ка-

федры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0795-8225.

Куликова Мария Игоревна — студент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, e-mail: mariakulikova123@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-5107-8834;

Сычев Дмитрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4496-3680;

Головина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая терапевтическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», e-mail: olenka_golovina@list.ru, orcid.org/0000-0001-8579-7167;

Черняева Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», e-mail: Pilya.ru@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3091-7904.

Author information

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0795-8225;

Maria I. Kulikova, Student of A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: mariakulikova123@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-5107-8834;

Dmitry A. Sychev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4496-3680;

Olga V. Golovina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head, Department of Internal Diseases, Hospital for War Veterans № 2 of Moscow Health Department, e-mail: olenka_golovina@list.ru, orcid.org/0000-0001-8579-7167;

Marina S. Chernyaeva, MD, PhD, General Practitioner, Department of Internal Diseases, Hospital for War Veterans № 2 of Moscow Health Department, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3091-7904.