

DOI 10.31718/2077-1096.21.1.188

УДК: 616-099-008.6-07-085:615.217.3:615.065

Савченко Р.Б.

КУМУЛЯТИВНИЙ ХОЛІНОЛІТИЧНИЙ ЕФЕКТ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Препарати з холінолітичними властивостями широко використовуються в клінічній практиці. Однак вони можуть викликати різноманітні накопичувальні побічні ефекти (сухість у роті, сонливість, розгубленість, накопичення залишкової сечі та ін.). Мета дослідження: аналітичний огляд літератури щодо причин, ускладнень та реабілітації хворих із кумулятивним холінолітичним ефектом. Матеріали та методи дослідження. Проведений аналітичний огляд літератури, що висвітлює ризики та переваги застосування холінолітичних препаратів. Результати. Антихолінергічні ліки становить третину від всіх ліків, призначених для літніх людей. Останні дані свідчать про за'зок тривалого вживання антихолінергічних препаратів з деменцією. Нові докази стосуються холінергічної системи в регуляції судин головного мозку, а також нейрозапаленні, вказуючи на те, що антихолінергічні препарати можуть сприяти абсолютному ризику та прогресуванню нейродегенеративних захворювань. Доведено, що понад 600 лікарських препаратів, які приймають літні пацієнти, несуть у собі так зване «антихолінергічне навантаження». Кількість ліків з антихолінергічними властивостями постійно збільшується, вони включають: антидепресанти, антигістамінні, протипаркінсонічні, антипсихотичні, спазмолітичні, мідріатичні засоби, препарати для лікування гіперактивного сечового міхура та цілий ряд інших. Висновки. В останні роки на фармацевтичному ринку спостерігається збільшення кількості лікарських препаратів з холінолітичною активністю, які можуть спричинити серйозні ускладнення, пов'язані з антихолінергічним навантаженням. Для оцінки антихолінергічного впливу лікарських засобів запропоновано декілька механізмів, що враховують кількість, дозу та ступінь холінолітичної активності препаратів. Обізнаність широкого медичного загалу щодо проблеми антихолінергічного навантаження і висока настороженість при призначенні препаратів з холінолітичними властивостями дозволяє попередити розвиток кумулятивного холінолітичного ефекту з важкими ускладненнями, зберегти життя і здоров'я пацієнтів.

Ключові слова: кумулятивний холінолітичний ефект, лікування, профілактика.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри урології з судовою медициною Української медичної стоматологічної академії: «Клініко-патогенетична характеристика ремоделювання сечових шляхів в осіб похилого і старечого віку» № держреєстрації: 0120U104459.

У другій половині минулого століття в медичну практику увійшов термін «кумулятивний холінолітичний ефект», який характеризує сумарні клінічні прояви декількох препаратів з різного ступеню антихолінергічної активності [1, 2, 3]. Вперше кумулятивний холінолітичний ефект описав V. Longo у 1966 р. [4]. Разом із тим, за останні півстоліття у зарубіжних джерелах інформації приводяться лише окремі випадки або аналізується обмежена кількість спостережень, а в доступній вітчизняній літературі мають місце лише поодинокі публікації з даної тематики.

За даними Американської асоціації центрів по боротьбі з отруєннями (AAPCC), смерть через передозування препаратів з холінолітичною активністю було зареєстровано у 51 випадках [5,6,7]. При цьому, лише у 2016 році в США було зареєстровано 2 159 032 випадків перенавантаження антихолінергічними препаратами [8]. Згідно звіту AAPCC за 2019 рік, кумулятивний холінолітичний ефект, при якому виникли показання до стаціонарного лікування, було зареєстровано у 5316 випадках, жоден з яких не призвів до летального результату. Однак, на думку науковців, реальні цифри ускладнень внаслідок так званого «антихолінергічного навантаження» можуть бути значно вищими [9].

На сьогодні відомо, що понад 600 лікарських препаратів, які приймають літні пацієнти, несуть у собі антихолінергічне навантаження [10]. При цьому, кількість ліків з антихолінергічними влас-

твостями постійно збільшується, включаючи антидепресанти, антигістамінні, протипаркінсонічні, антипсихотичні, спазмолітичні, мідріатичні препарати, для лікування гіперактивного сечового міхура та цілий ряд інших [11]. Важливим є розуміння ризику побічних ефектів тривалого застосування декількох із цих препаратів в терапевтичних цілях [12].

Нами проведений аналітичний огляд літератури, що висвітлює переваги та ризики застосування холінолітичних препаратів. Пошук джерел інформації проведений з використанням пошукової системи PubMed, Google Scholar, бази даних Scopus та Web of Science. Поєднувались такі терміни пошуку: холінергічна система, ацетилхолін, холінолітики, антихолінергічні препарати, антимускаринові препарати, холінергічні антагоністи, блокатори мускаринових рецепторів, холіноблокатори, антихолінергічне навантаження, кумулятивний холінолітичний ефект.

Холінергічна система. У холінергічній системі виділяють два основних класи рецепторів: нікотинний та мускариновий. Нікотинні рецептори - це лігандовані канали з дев'ятьма підтипами рецепторів, які опосередковують трофічну та нейропротекторну активність мозку [13]. Мускаринові рецептори - це метаболічні рецептори з п'ятьма підтипами рецепторів (M₁-M₅). Рецептори M₁, M₃ і M₅ активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Рецептори M₂ та M₄ гальмують вивільнення нейромедіаторів. Кожен з підтипів

рецепторів має прямий чи непрямий вплив на постсинаптичні нейрони [14].

M-холінорецептори розташовуються: M_1 – в ЦНС і в вегетативних гангліях (проте останні локалізуються поза синапсів); M_2 – основний підтип M-холінорецепторів в серці; M_3 – в гладких м'язах, в більшості екзокринних залоз; M_4 – в серце, стінці легеневої альвеол, ЦНС; M_5 – в ЦНС, в слинних залозах, райдужній оболонці, в мононуклеарних клітинах крові.

Мускаринові рецептори активують іонні канали та опосередковують широкий спектр постсинаптичних ефектів, включаючи інгібування підвищеної активності аденилатциклази, посилюючи відкриття калієвих каналів та збільшуючи внутрішньоклітинний транспорт кальцію. Таким чином, ці рецептори беруть участь у передачі та модуляції таких парасимпатичних ефектів, як скорочення гладкої мускулатури, розширення судин, зниження частоти серцевих скорочень, і підвищення секреції в залозах. Рецептори M_1 беруть участь в регуляції поведінки калієвих каналів, і в придушенні повільних, вольт-незалежних кальцієвих струмів. Рецептори M_2 беруть участь у формуванні брадикардії, скорочення гладкої мускулатури шлунка, сечового міхура і трахеї. Рецептори M_3 впливають на секрецію слини, звуження зіниць і скорочення жовчного міхура. Рецептори M_4 залучені в процеси регулювання деяких аспектів локомоторної активності (включаючи модуляцію ефекту дофаміну). Рецептори M_5 впливають на регуляцію сну, уваги, навчання і пам'яті. Менш важливими функціональними характеристиками даних рецепторів є участь в регуляції рухів кінцівок, анальгезії та регуляції температури тіла [15].

Ацетилхолін синтезується в холінергічних нейронах з ацетил-КоА та холіну за участю ферменту холін-ацетилтрансферази і є основним нейромедіатором холінергічної системи [16]. Ацетилхолін активує M-холінорецептори, але при швидкому масивному надходженні до току крові впливає також на H-холінорецептори (вегетативні ганглії, наднирники, скелетні м'язи) [17].

Як нейромедіатор, ацетилхолін транспортується і зберігається в досинаптичних пухирцях везикулярним транспортером ацетилхоліну і вивільняється в синаптичну щілину після досинаптичної деполаризації з подальшим зв'язуванням з до- або постсинаптичними рецепторами [18]. Активація ацетилхоліном периферичних M-холінорецепторів супроводжується такими проявами, як розширенням кровоносних судин, уповільненням серцевої діяльності, зниженням артеріального тиску, звуженням зіниць, посиленням перистальтики кишечника, посиленням скорочувальної здатності гладкої мускулатури бронхів, матки, жовчного міхура, сечового міхура, підвищенням секреції бронхіальних, слинних і потових залоз [19, 20]. Ацетилхолін ферментативно інактивується шляхом гідролізу холінесте-

разою, гальмування якого може бути використано з терапевтичними цілями [21].

Механізм кумулятивного холінолітичного ефекту.

До антихолінергічних препаратів відносять хімічні сполуки, механізм дії яких полягає в усуненні ефекту ацетилхоліну, блокуючи M-холінорецептори нейронів центрального і периферичного (вегетативного) відділів нервової системи. У периферичних відділах це холінореактивні системи клітин, які отримують іннервацію від постгангліонарних парасимпатичних нервів (серце, гладка мускулатура, залози) [22].

Лікарські препарати з первинними антихолінергічними властивостями (антагоністи холінергічних рецепторів) застосовуються в клінічній практиці при розладах дихання (бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легень), для усунення екстрапірамідних симптомів при хворобі Паркінсона, при гіперактивності сечового міхура та цілому ряді інших патологічних станів.

Інколи досить складно оцінити, проявляє той чи інший препарат антихолінергічну активність, оскільки багато хімічних сполук, механізм дії яких спрямований на інші рецептори, можуть впливати на мускаринові рецептори. Прикладом можуть бути безрецептурні «антигістамінні препарати», які напряму не використовуються для блокування мускаринових рецепторів, однак володіють певною антихолінергічною активністю [23].

У центральній нервовій системі холінергічні нейрони розташовуються хаотично, переважно у корі головного мозку, гіпокампі, смугастому тілі, ядрах Мейнерта, безіменній субстанції та ядрах ретикулярної формації мозкового стовбура. Вираженість кумулятивного холінолітичного ефекту збоку центральної нервової системи пов'язана із здатністю холінолітиків проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Важливо також, що місцем розташування синапсів, що містять M-рецептори, можуть бути як гальмівні, так і збуджуючі нейрони кори і базальних гангліїв [22]. Тому прояви блокади або активації M-рецепторів на поведінковому рівні можуть носити досить індивідуальний характер, їх вираженість і спрямованість залежать від конкретної хімічної структури того чи іншого препарату [24].

Встановлено, що кумулятивний холінолітичний ефект може розвинути як при передозуванні антихолінергічними препаратами, так і внаслідок патологічної реакції організму на терапевтичні дози. Розвиток ускладнень у літніх людей пов'язують з тривалим прийомом одного або декількох препаратів з різного ступеню холінолітичної активності [25].

До медичних препаратів з антихолінергічними властивостями відносять наступні класи ліків:

- Холінолітики: атропін, соліфенацин, толтеродин, оксибутенін;
- Антигістамінні: димедрол, цетиризин, лората-

дин, деслоратадин, левоцетиризин, ципрогентадин, бромфенірамін, хлорфенірамін, меклізін;
 – Антидепресанти: амітриптилін, амоксапін, кломіпрамін, дезипрамін, докsepін, іміпрамін, нортриптилін, протриптилін;
 – Бензодіазепіни: діазепам;
 – Антипаркінсонічні засоби: амантадин, леводопа, карбідopa, бенсеразид;
 – Снодійні: доксиламін;
 – Жарознижувальні: парацетамол, метамізол натрію;
 – Кортикостероїди: дексаметазон, гідрокортизон;
 – Антигіпертензивні: каптоприл, атенолол, метопролол, фуросемід, ніфедипін;
 – Антипсихотики: аміназин, пропазин, тіоридазин, дроперидол, клозапін, мезоридазин, оланзапін, кветіапін;
 – Спазмолітики: клідиніум, дицикломін, гіксамін, оксипутин, пропантелін;
 – Антималярійні препарати: мефлоквін;
 – Внутрішньовенні анестетики: кетанест, кетамін, пропофол;
 – Закис азоту і інгаляційні анестетики: галотан, енфлуран [26].

Більшість рослин з антихолінергічними властивостями належить до сімейства пасльонових, окремі види яких є продуктами харчування (картопля, томати, баклажани, перець), а також сировиною для виготовлення лікарських препаратів. Група алкалоїдів з холінолітичними властивостями (тропанові алкалоїди) включає атропін, гіосціамін і гіосцин (скополамін) і міститься майже у 2 тис. видів рослин. Основні види рослин, з яких виготовляють лікарські препарати: беладонна, мандрагора, дурман, бругмансія, блекота, люпин [27].

Літні люди, у яких має місце зниження холінергічних резервів організму, складають групу ризику відносно кумулятивного холінолітичного ефекту. Це пов'язано як із зменшенням продукції білків, необхідних для синтезу ацетилхоліну, так і внаслідок зменшення кількості ацетилхолінових рецепторів. Остання обставина відіграє важливу роль при наявності деменції (зокрема, при хворобі Альцгеймера), коли значно скорочується число холінергічних нейронів в базальних ядрах головного мозку. Асоційоване з віком зниження холінергічних резервів збільшує сприйнятливність до побічних ефектів антихолінергічного навантаження [28].

За даними A. Remillard et al. (1996), в одному із регіонів Канади майже у 25% випадків було зафіксовано призначення літнім пацієнтам холінолітичних препаратів в завищених або надмірних дозах. В цій когорті у 2-3 рази частіше спостерігали побічні прояви антихолінергічного навантаження [28]. Разом із тим, D.D. Gummin et al. (2020) вважають, що таких випадків має місце значно більше, тому як більшість пацієнтів з симптомами перенавантаження антихолінергічними препаратами не звертаються за медичною допомогою [9]. R. Hall et al. (2009 p.) звернули

увагу на таку причину розвитку кумулятивного холінолітичного ефекту у літніх людей, як очні краплі, що містять речовини з антихолінергічними властивостями [29]. O. Orhan et al. (2008) впевнені, що у більшості випадків антихолінергічні реакції бувають пов'язаними із застосуванням очних крапель на основі атропіну з високою концентрацією препарату [30]. Кумулятивний холінолітичний ефект з проявами гіперактивності зафіксовано у хворих, які перебували на штучному диханні, при тривалому вживанні високих доз седативних препаратів. При цьому, подальше перебування таких хворих на штучному диханні вимагало додаткової м'язової релаксації [30].

Призначаючи при урологічній патології, яка часто супроводжується гіперактивністю сечового міхура, холінолітики, слід приймати до уваги можливість прийому інших препаратів з холінолітичними властивостями. В ряді досліджень було показано, що від 10% до 60% літніх людей приймають хоча б один із таких препаратів, а від 7% до 17% кілька препаратів [29]. При цьому, з віком зростає схильність до накопичення в організмі хімічних сполук через гальмування обміну речовин (зниження кліренсу препаратів). F. Jacquia et al. (2015) звернули увагу на те, що у пацієнтів, які приймали препарати з високим рівнем антихолінергічного навантаження кількість залишкової сечі була вдвічі більшою [32].

Клінічна картина.

Внаслідок того, що М-холінолітики діють на центральні і периферичні холінергічні рецептори, клінічна картина антихолінергічного навантаження може складатися з патологічних ефектів як з боку центральної, так і периферичної (парасимпатичної) нервової системи, але частіше мають місце обидва види ускладнень.

Прояви кумулятивного холінолітичного ефекту з боку центральної нервової системи проявляються у двох формах – гіпоактивній та гіперактивній. Гіпоактивність проявляється змінами нервово-психічного стану, що варіюють в широких межах – від седації і легких когнітивних порушень до коми. Гіперактивність зазвичай асоціюється з дією атропіну і включає такі симптоми, як занепокоєння, страх, збудження, зорові і слухові галюцинації, порушення короткочасної пам'яті, делірій, гіпертермія центрального генезу, атаксія, конвульсії, міоклонус, судомні напади.

Прояви кумулятивного холінолітичного ефекту з боку периферичної нервової системи поділяється на низькопотенційну і високопотенційну антихолінергічну активність [33]. Проявами низькопотенційної антихолінергічної активності є сухість у роті, розмитість зору, запаморочення, рідше - психомоторні реакції, шлунково-кишкові розлади, порушення сечовипускання [34]. Для препаратів із високопотенційною антихолінергічною активністю характерно підвищення частоти та сили всіх проявів низькопотенційної активності, крім того дисфагія, сплутаність свідомості,

порушення когнітивної функції, депресія, дезорієнтація, делірій, запаморочення, головний біль, сонливість, серцева аритмія, запори, наростання кількості залишкової сечі. Часто кумулятивний холінолітичний ефект виникає через вживання декількох препаратів з різного ступеню антихолінергічної активності [35].

Діагностика.

Діагностика кумулятивного холінолітичного ефекту часто викликає значні труднощі, що пов'язано як з поліморфізмом проявів, так і з недостатньою обізнаністю клініцистів через відносно рідкість даної патології. Враховуючи тісний зв'язок між терапевтичним ефектом антихолінергічних препаратів і несприятливими побічними діями, кількісна оцінка сумарної антихолінергічної активності є необхідною складовою для обґрунтування показань до їх призначення [36].

Для оцінки антихолінергічного навантаження на пацієнта використовують два основні методи: визначення антихолінергічної активності плазми і різні шкали, що дозволяють розподілити препарати за ступенем вираженості холінолітичної дії і привласнити їм певне число балів. За допомогою першого методу можна кількісно оцінити холінолітичну активність всіх речовин (лікарські засоби і їх метаболіти, ендогенні речовини), що зв'язуються з М-холінорецепторами, однак недоліками методу є висока вартість і недоступність для широкої клінічної практики. Крім того, антихолінергічна активність плазми не завжди співпадає із вираженістю антихолінергічної дії на центральну нервову систему [37].

Бальна оцінка дає ймовірне уявлення про антихолінергічне навантаження на пацієнта кількох препаратів, розподілених за вираженістю холінолітичної активності. Шкали антихолінергічного ризику дають лікарям практичний інструмент для прогнозування побічних ефектів. Запропоновано декілька клінічних шкал для оцінки холінолітичного впливу лікарських засобів. Особливості кожної шкали зумовлені досліджуваною популяцією і метою, для якої вона була створена. Враховуючи, що антихолінергічні препарати мають різний накопичувальний ефект, ці інструменти спрямовані на оцінку сукупного антихолінергічного навантаження на окремого пацієнта [38].

Дослідженнями В.Н. Mulsant et al. (2003) показано зв'язок між антихолінергічною активністю плазми та індексом за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE). У пацієнтів, які приймали препарати з високою антихолінергічною активністю когнітивні розлади спостерігали у 13 разів частіше, ніж у пацієнтів, які приймали препарати з низькою антихолінергічною активністю [39]. Одним із інструментів для вимірювання периферичних антихолінергічних ефектів препаратів стала шкала ADS, створена R.M. Carnahan et al. (2006), яка класифікує властивості ліків за їх гострою антихолінергічною активністю, починаючи від 0 (найменша активність) до 3 (найбільша

активність) балів [37]. Ще одна 3-х бальна шкала антихолінергічного ризику (ARS), яка була запропонована L.J. Rudolph et al. (2008), дозволяє оцінити ризик гострих побічних ефектів (включаючи падіння, запаморочення, сплутаність свідомості, сухість у роті, сухість очей та запор), що генеруються антихолінергічними препаратами [38]. Іншим інструментом стала шкала АСВ, яка була запропонована для оцінки гострих когнітивних проявів антихолінергічного навантаження. При цьому, на думку Boustani et al. (2008), не існує ідеальної шкали, придатної для повної оцінки антихолінергічного навантаження, разом із тим, вони демонструють ефективність в клінічних умовах [34].

В останні роки набула популярності «Шкала антихолінергічного ефекту на когнітивну функцію (AEC/Medihex)» (2016), яка включає препарати з холінолітичною активністю, що частіше призначаються лікарями. При цьому, враховувались всі лікарські засоби з антихолінергічною активністю за винятком лікарських форм, що застосовуються в офтальмології, та інгаляційних препаратів. На підставі суми балів, відповідних кожному препарату, оцінюють кумулятивний холінолітичний ефект на конкретного пацієнта. Валідність запропонованої шкали доведена масштабними клінічними дослідженнями за участю літніх пацієнтів [40].

Профілактика, лікування.

Важливу роль у попередженні кумулятивного холінолітичного ефекту відіграє підвищення обізнаності медичного персоналу щодо проблеми антихолінергічного навантаження і висока настороженість при призначенні декількох препаратів з різного ступеню холінолітичними властивостями. На думку E.D. Broderick et al. (2020), при поліфармації слід усвідомлювати і уникати комбінації лікарських засобів, які можуть спровокувати кумулятивний холінолітичний ефект [41].

На сьогодні ми маємо обмежений арсенал лікарських засобів для усунення клінічних проявів антихолінергічного навантаження. Препарат із групи інгібіторів ацетилхолінестерази неостигмін метилсульфат (прозерин) при обмеженій ефективності збоку центральної нервової системи, за рахунок збільшення концентрації ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах виявився ефективним при периферичних симптомах [42]. Більш ефективними для усунення проявів кумулятивного холінолітичного ефекту виявились антихолінергічні препарати, що здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр – неостигмін та фізостигмін [43, 44]. Так, фізостигмін зменшує центральну і периферичну симптоматику через підвищення концентрації ацетилхоліну в місцях холінергічного обміну між центральною і периферичною нервовими системами [45].

Препарат нового покоління іпідакрин, фармакологічні властивості якого складаються із комбінації двох ефектів - блокади калієвої проникності клітинної мембрани та зворотнього пригні-

чення холінестерази, має стимулюючий вплив на процес збудження в пресинаптичних нервових волокнах і постсинаптичних м'язових утвореннях, стимулює М-холінорецептори, створюючи сприятливі умови для проведення збудження і подальшого скорочення м'язів. Крім того, підакрин посилює дію на гладкі м'язи не тільки ацетилхоліну, але й інших медіаторних речовин: адреналіну, серотоніну, гістаміну, окситоцину [46, 47].

Висновки

В останні роки на фармацевтичному ринку спостерігається збільшення кількості лікарських препаратів з холінолітичною активністю, які можуть спричинити серйозні ускладнення, пов'язані з антихолінергічним навантаженням. Для оцінки антихолінергічного впливу лікарських засобів запропоновано декілька механізмів, що враховують кількість, дозу та ступінь холінолітичної активності препаратів. Обізнаність широкого медичного загалу щодо проблеми антихолінергічного навантаження і висока настороженість при призначенні препаратів з холінолітичними властивостями дозволяє попередити розвиток кумулятивного холінолітичного ефекту з важкими ускладненнями, зберегти життя і здоров'я пацієнтів.

Література

- Hall EJ, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences; 2020. p. 577-593.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56(7):1333-41.
- Neelamegam M, Zgibor J, Chen H, O'rouke K, Bakour C, Rajaram L, et al. The Effect of Cumulative Anticholinergic Use on the Cognitive Function of Older Adults: Results from the Personality and Total Health (PATH) Through Life Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020; 75(9):1706-14.
- Longo VG. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacological Reviews*. 1966; 18(2):965-96.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, Shannon M, Lee S, Powers M. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 1998; 16(5):443-97.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, et al. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2001; 19(5):337-95.
- Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2004; 22(5):335-404.
- Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017; 55(10):1072-252.
- Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clinical Toxicology*. 2020; 58(12):1360-541.
- Simonson W. Anticholinergic properties of medications. *Geriatric Nursing*. 2016; 37(4):302-3.
- Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(21):11-4.
- Wang YC, Chen YL, Huang CC, Ho CH, Huang YT, Wu MP, et al. Cumulative use of therapeutic bladder anticholinergics and the risk of dementia in patients with lower urinary tract symptoms: a nationwide 12-year cohort study. *BMC geriatrics*. 2019; 19(1):1-9.
- Eglen RM. Overview of muscarinic receptor subtypes. *Muscarinic receptors*. 2012; 3-28.
- Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 117(2):232-43.
- Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*. 2006; 26(3):219-33.
- Sarter M, Parikh V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6(1):48-56.
- Moran SP, Maksymetz J, Conn PJ. Targeting muscarinic acetylcholine receptors for the treatment of psychiatric and neurological disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2019; 40(12):1006-20.
- Prado VF, Kolisnyk B, Gros R, Prado MA. Regulation of cholinergic activity by the vesicular acetylcholine transporter Neurobiology View project Neuromuscular alterations in a congenital myasthenic syndrome (CMS) mouse model View project. *Biochemical Journal*. 2013; 450:265-74.
- Verma S, Kumar A, Tripathi T, Kumar A. Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018; 70(8):985-93.
- Yeroshenko G. A. Analysis of meaningfulness of cross-correlation connections between morphometric indexes of major salivary glands of rats after stimulation. *World of Medicine and Biology*. 2012; 2(33):94-7.
- Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: A current perspective on use and safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2011; 10(5):751-65.
- Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JR. Anticholinergic drug burden tools/scales and adverse outcomes in different clinical settings: a systematic review of reviews. *Drugs & Aging*. 2018; 35(6):523-38.
- Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley - Cox J. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: A nested case - control study. *JAMA Internal Medicine*. 2019; 179(8):1084-93.
- Andre L, Gallini A, Montastruc F, Montastruc JL, Piau A, Lapeyre-Mestre M, et al. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *European journal of clinical pharmacology*. 2019; 75(12):1-14.
- Zhang XC, Farrell N, Haronian T, Hack J. Postoperative anticholinergic poisoning: concealed complications of a commonly used medication. *The Journal of emergency medicine*. 2017; 53(4):520-3.
- Duran CE, Azermay M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European journal of clinical pharmacology*. 2013; 69(7):1485-96.
- Soulaidopoulos S, Sinakos E, Dimopoulou D, Vettas C, Cholongitas E, Garyfallos A. Anticholinergic syndrome induced by toxic plants. *World Journal of Emergency Medicine*. 2017; 8(4):297
- Remillard AJ. A pharmacoepidemiological evaluation of anticholinergic prescribing patterns in the elderly. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1996; 5(3):155-64.
- Hall RCW, Chapman MJ. Anticholinergic syndrome: presentations, etiological agents, differential diagnosis, and treatment. *Clinical Geriatrics*. 2009; 17(11):22-8.
- Orhan O, Senoglu N, Bagcioglu E, Demirkan H. Central anticholinergic syndrome associated with atropine: case report. *Anatol J Clin Investig*. 2008; 2:45-6.
- Madden K, Hussain K, Tasker RC. Anticholinergic medication burden in pediatric prolonged critical illness: A potentially modifiable risk factor for delirium. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19(10):917.
- Jacquia F, Kisby C, Wu JM, Geller EJ. Impact of anticholinergic load on bladder function. *International Urogynecology Journal*. 2015; 26(4):545-9.
- Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2015; 15(1):1-14.
- 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; 4:311-20.
- Watanabe S, Fukatsu T, Kanemoto K. Risk of hospitalization associated with anticholinergic medication for patients with dementia. *Psychogeriatrics*. 2018; 18(1):57-63.
- Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski, RR, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2020; 87:103885. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.05.010>
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Gulp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug - related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 46(12):1481-6.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(5):508-13.
- 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.
40. Bishara D, Scott C, Stewart R, Taylor D, Harwood D, Codling D, et al. Safe prescribing in cognitively vulnerable patients: the use of the anticholinergic effect on cognition (AEC) tool in older adult mental health services. BJPsych bulletin. 2020; 44(1):26-30.
41. Broderick ED, Metheny H, Crosby B. Anticholinergic Toxicity. [Updated 2020 Nov 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534798/>
42. Bortnik DI, Dmytriiev DV. Tsentralnyi antykholinерhichnyi syndrom (CAS) v anesteziolohii: ohliad literatury [Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesiology: a narrative review]. Journal of perioperative medicine. 2019; 2(1):22-5. (Ukrainian)
43. Parisi P, Francia A. A female with central anticholinergic syndrome responsive to neostigmine. Pediatric neurology. 2000; 23(2):185-7.
44. Rasimas JJ, Sachdeva KK, Donovan JW. Revival of an antidote: bedside experience with physostigmine. Toxicology Communications. 2018; 2(1):85-101.
45. Arens AM, Kearney T. Adverse effects of physostigmine. J. Med. Toxicol. 2019; 15(3):184-91.
46. Oros MM. The use of parenteral forms of ipidacrine in the treatment of the central and peripheral nervous system diseases. International neurological journal. 2018; 100(6):23-6.
47. Sarychev LP, Starchenko II, Savchenko RB, Sarychev YV, Pustovoi HL. Kliniko-morfologichne obhruntuvannya likuvalnoi taktiky u khvorykh na dobroiakisnu hiperplaziiu peredmikhurovoi zalozy [Clinical and morphological justification of treatment tactics in patients with benign prostatic hyperplasia]. Urolohya. 2020; 94(3): 237-8. (Ukrainian)

Реферат

КУМУЛЯТИВНЫЙ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Савченко Р.Б.

Ключевые слова: коммулятивный холинолитический эффект, лечение, профилактика.

Препараты из холинолитическими свойствами широко используются в клинической практике. Однако они могут вызвать различные накопительные побочные эффекты (сухость во рту, сонливость, растерянность, накопления остаточной мочи и др.). Цель исследования: аналитический обзор литературы о причинах, осложнениях и реабилитации больных с коммулятивным холинолитическим эффектом. Материалы и методы исследования. Проведенный аналитический обзор литературы, освещающей риски и преимущества применения холинолитических препаратов. Результаты. Антихолинергические лекарства составляет треть от всех лекарств, предназначенных для пожилых людей. Последние данные свидетельствуют о связи длительного употребления антихолинергических препаратов с деменцией. Новые доказательства касаются холинергической системы в регуляции сосудов головного мозга, а также нейровоспалении, указывая на то, что антихолинергические препараты могут способствовать риску и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний. Доказано, что более 600 лекарственных препаратов, которые принимают пожилые пациенты, несут в себе так называемую «Антихолинергическую нагрузку». Количество лекарств с антихолинергическими свойствами постоянно увеличивается, они включают: антидепрессанты, антигистаминные, противопаркинсонические, антипсихотические, спазмолитические, мидриатические средства, препараты для лечения гиперактивного мочевого пузыря и целый ряд других. Выводы. В последние годы на фармацевтическом рынке наблюдается увеличение количества лекарственных препаратов с холинолитической активностью, которые могут вызвать серьезные осложнения, связанные с антихолинергической нагрузкой. Для оценки антихолинергического действия лекарственных средств предложено несколько механизмов, учитывающих количество, дозу и степень холинолитической активности препаратов. Осведомленность медицинской общественности по проблеме антихолинергической нагрузки и высокая осторожность при назначении препаратов с холинолитическими свойствами позволяет предупредить развитие коммулятивного холинолитического эффекта с тяжелыми осложнениями, сохранить жизнь и здоровье пациентов.

Summary

CUMULATIVE CHOLINOLYTIC EFFECT IN CLINICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

Savchenko R.B.

Key words: cumulative anticholinergic effect, treatment, prevention.

Anticholinergic agents are widely used in clinical practice. However, they can cause various cumulative side effects (dry mouth, drowsiness, confusion, residual urine accumulation, etc.). The purpose of the study is to perform an analytical review of the literature dedicated to causes, complications and rehabilitation of patients with cumulative anticholinergic effect. The analytical review of the literature highlights the risks and benefits of using anticholinergic drugs. Anticholinergic agents make up to one third of all medicines for the aged people. Recent data have proved the relationship between the long-term use of anticholinergics and dementia. New results relating to the cholinergic system in the regulation of cerebral vascularisation and in neuritis indicate that anticholinergics may contribute to the absolute risk and progression of neurodegenerative diseases. It has been proven that more than 600 drugs taken by aged patients carry the so-called "anticholinergic load". The number of drugs with anticholinergic properties is constantly increasing, they include: antidepressants, antihistamines, antiparkinsonian, antipsychotic, antispasmodic, mydriatic drugs, drugs for the treatment of overactive bladder and many others. Conclusions. The number of drugs that have anticholinergic activity and can cause complications associated with anticholinergic load is increasing. To assess the anticholinergic action of drugs, several methods have been proposed, taking into account the amount of dose and the intensity of anticholinergic activity of drugs. The research of the general medical community about the anticholinergic load problem and high alertness when prescribing drugs with anticholinergic properties can prevent the cumulative anticholinergic effect development and severe complications, and, thus, save the life and health of patients.