

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.8-009.186-02:615.217.34.03]-053.9

Ильина Е.С.¹, Бордовский С.П.², Польшина Н.И.², Никулин В.Э.², Горботенкова С.В.³, Богова О.Т.¹, Иванова Т.А.⁴, Лялина И.В.⁵, Сычев Д.А.¹

РОЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ В РАЗВИТИИ ПАДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия;

³ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», 109472, г. Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Диагностический центр № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», 109444, г. Москва, Россия;

⁵ФКУЗ «Главный клинический центр медицинской и социальной реабилитации Федеральной службы исполнения наказаний», 109428, г. Москва, Россия

В статье представлены собственные результаты изучения влияния антихолинергических свойств лекарственных средств (ЛС) на развитие падений пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) старческого возраста в условиях полипрагмазии. Суммарная антихолинергическая нагрузка рассчитывалась по шкале ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale). Наше исследование показало, что шкала ACB удобна и позволяет выявить назначение опасных ЛС, способных нарушать когнитивные способности у пациентов старших возрастных групп с ССЗ и приводит к падению.

Ключевые слова: пациенты старческого возраста; сердечно-сосудистые заболевания; антихолинергическая активность; суммарная антихолинергическая нагрузка; лекарственные средства; падения; шкала ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale).

Для цитирования: Ильина Е.С., Бордовский С.П., Польшина Н.И., Никулин В.Э., Горботенкова С.В., Богова О.Т., Иванова Т.А., Лялина И.В., Сычев Д.А. Роль применения лекарственных средств с антихолинергическими свойствами в развитии падений у пациентов старческого возраста. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018; 21 (1–2): 89–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-89-93>

Для корреспонденции: Ильина Екатерина Сергеевна, преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии. E-mail: katelina@mail.ru

Ilina E.S.¹, Bordovsky S.P.², Polshina N.I.², Nikulin V.E.², Gorbatenkova S.V.³, Bogova O.T.¹, Ivanova T.A.⁴, Lyalina I.V.⁵, Sychev D.A.¹

THE ROLE OF ANTICHOLINERGIC PROPERTIES OF DRUGS IN THE DEVELOPMENT OF FALLS IN PATIENTS OF SENILE AGE

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation;

³Hospital for veterans of wars № 2, Moscow, 109472, Russian Federation;

⁴Diagnostic Center № 3 of the Department of Health of Moscow City, Moscow, 109444, Russian Federation;

⁵Main Clinical Centre of Medical and Social Rehabilitation of the Federal Service of Execution of Punishments, Moscow, 109428, Russian Federation

The article presents own results of the effect of anticholinergic properties of drugs on the development of falls in senile cardiovascular disease (CVD) patients under conditions of polypharmacy. The total anticholinergic load was calculated according to the ACBS scale (Anticholinergic Cognitive Burden Scale). Our study showed the ACB scale to be convenient and allows us to identify designations of dangerous drugs that can disrupt cognitive abilities in CVD patients of older age groups, leading to a fall.

Key words: patients of senile age; cardiovascular diseases; anticholinergic activity; total anticholinergic load; drugs; falls; Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale.

For citation: Ilina E.S., Bordovsky S.P., Polshina N.I., Nikulin V.E., Gorbatenkova S.V., Bogova O.T., Ivanova T.A., Lyalina I.V., Sychev D.A. The role of anticholinergic properties of drugs in the development of falls in patients of senile age. *Mediko-sotsyal'naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2018; 21 (1–2): 89–93. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-89-93>

For correspondence: Ekaterina S. Ilina, MD, Lecturer of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Moscow, 125993, Russian Federation. Email: katelina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13 January 2018

Accepted 23 January 2018

Падения характерны для людей старших возрастных групп, являются серьёзной медико-социальной проблемой и могут зависеть от приёма лекарственных средств (ЛС). По данным ВОЗ, приём определённых ЛС является фактором риска падений у пожилых людей

[1]. Многочисленная патология (мультиморбидность), наблюдаемая у них, требует назначения большого количества ЛС, в то время как полипрагмазия (одновременное назначение более пяти ЛС) является фактором риска падений[2].

ВОЗ определяет падение как событие, в результате которого человек оказывается непреднамеренно лежащим на земле, полу или каком-либо другом более низком уровне. Ежегодно в мире происходит 37,3 млн падений, которые не являются смертельными, но имеют достаточно тяжёлые последствия, при которых требуется длительное лечение с проведением оценки ограничения жизнедеятельности (ОЖД), медико-социальной экспертизы и медико-социальной реабилитации. Такие падения являются причиной более чем 17 млн ДАЛИ лет жизни в инвалидности. Ежегодно падает каждый третий человек в возрасте 65 лет и старше, а в группе старше 90 лет ежегодная частота падений доходит до 60% и регистрируется более 1,5 млн переломов. Наиболее значительная часть падений у пожилых не приводит к тяжёлым травмам и переломам, но в 5–10% случаев падения заканчиваются переломом [1]. При этом наиболее часто поражаются позвонки (46%), на долю переломов шейки бедра приходится 19%, перелома лучевой кости – 15%, на остальные локализации – 19%. Ситуация с реабилитацией этих пациентов усугубляется ассоциированным с возрастом развитием остеопороза, кроме того, необходимо учитывать, что иммобилизация в результате падения способна провоцировать внезапную декомпенсацию имеющихся заболеваний, развитие пролежней, гипостатической пневмонии, тромбозов [1, 3, 4].

Первые сообщения о влиянии ЛС на развитие падения у пациентов были опубликованы в 80-е годы прошлого столетия. Наиболее скомпрометированными в этой зависимости явились ЛС, влияющие на угнетение функции ЦНС, причём самой высокой доказательной базой о способности вызывать падения у пожилых обладали антипсихотические препараты, антидепрессанты, наркотические анальгетики, снотворные и седативные ЛС [5–7]. В дальнейшем появились сообщения о взаимосвязи падений и приёма других ЛС, что привело к формированию группы ЛС, повышающих риск падения (ЛСПРП), в англоязычной литературе обозначаемых аббревиатурой FRIDs [8–11]. В настоящее время нет единой классификации ЛСПРП, разными авторами указываются психотропные, антигипертензивные, диуретические, антиглаукомные, гипогликемические глюкокортикостероиды (ГКС), противовоспалительные, антигистаминные ЛС. Причиной лекарственно-индуцированных падений может быть чрезмерная седация, нарушение координации, отрицательное влияние на аккомодацию, слабость из-за ортостатических реакций, синкопальные состояния, брадикардия, выраженная дегидратация. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) часто являются следствием антихолинергической активности принимаемых ЛС [12], которые способны негативно влиять на когнитивные свойства, что также приводит к повышению риска падений пожилых людей. Антихолинергическим потенциалом обладают многие ЛС, назначаемые пожилым пациентам. Помимо истинных М-холиноблокаторов (атропин, скополамин, ипратропиум бромид, оксibtинин), подобный эффект дают антипсихотические ЛС, антидепрессанты, антиаритмические (дизопирамид), антигистаминные (димедрол, хлорфенирамин) ЛС, миолитики [13].

Среди НЛР, свойственных ЛС с антихолинергическими эффектами, выделяют центральные (угнетающее действие на высшие функции ЦНС, такие как познавательные, память, работоспособность) и периферические (паралич аккомодации, тахикардия, замед-

ление перистальтики органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижение желудочной секреции, сухость слизистых оболочек, дизурия и задержка мочи, повышение потоотделения). Перечисленные НЛР у пожилого человека могут приводить к обострению и резкому ухудшению течения и прогноза имеющихся у него заболеваний. По этой причине необходимо просчитывать степень риска развития НЛР по уровню антихолинергического бремени (или антихолинергической нагрузки), так как большинство пациентов старших возрастных групп имеют несколько, порой взаимоотнояющихся заболеваний (мультиморбидность) и получают большое количество ЛС. Приём одного ЛС с антихолинергическим действием может не сказаться на общем самочувствии пациента и не иметь клинически значимых неблагоприятных последствий, однако при одновременном назначении нескольких ЛС с подобными эффектами могут развиваться весьма серьёзные НЛР [12, 14]. Для оценки антихолинергической нагрузки у пациентов старшего возраста используют метод определения антихолинергической активности плазмы и различные шкалы, позволяющие в баллах оценить суммарный уровень антихолинергической нагрузки, путём присвоения каждому из ЛС индекса антихолинергической активности. Метод определения антихолинергической активности плазмы не нашёл широкого применения в практике из-за высокой стоимости и низкой специфичности, не позволяющей индивидуализировать конкретное ЛС по опасности развития НЛР. В шкалах обычно указываются перечни ЛС, ранжированные по выраженности антихолинергической активности. Наиболее распространена Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACB), созданная Ancelin в 2006 г. и обновлённая в 2015 г., она была создана экспертами на основе суммарных данных антихолинергической активности плазмы обследуемых пациентов [15].

Общая антихолинергическая нагрузка по шкале ACB определяется путём идентификации всех антихолинергических лекарств, которые принимает пациент [16]. Наиболее распространённые ЛС из шкалы ACB представлены в табл.

Необходимо отметить, что у пациентов с тремя баллами по шкале ACB имеется, по крайней мере, одна центральная или периферическая антихолинергическая НЛР. При выявлении пациентов с высоким риском развития НЛР рекомендовано отменять ЛС с антихолинергической активностью.

Было установлено, что пациенты с оценкой по ACB более трёх имели высокий риск смертности. С. Fox и соавт. в 2011 г. установили, что увеличение антихолинергического бремени пациента на один балл приводит к увеличению риска смертности на 26% [16]. К. Richardson и соавт. в своём исследовании, проведённом в 2015 г., выявили зависимость между увеличением количества антихолинергических препаратов, принимаемых пожилыми пациентами, и повышением риска развития падения [17].

При прогнозировании риска развития НЛР следует учитывать, что в шкалу ACB включены не все ЛС с антихолинергической активностью и не учитывается индивидуальная восприимчивость пациента (возраст, массу тела, функции почек, сопутствующие заболевания) к антихолинергическим НЛР, но она позволяет прогнозировать развитие НЛР, связанных с кумулированием

Таблица 1

Шкала АСВ – Anticholinergic Cognitive Burden Scale, рейтинги ЛС

Уровень 1 – имеются потенциальные антихолинергические эффекты, о чём свидетельствуют экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами	Уровень 2 – антихолинергические НПР иногда отмечались при применении ЛС, как правило, в высоких дозах (клинические исследования)	Уровень 3 – явные антихолинергические НПР (клинические исследования) при назначении препаратов в средних дозах
Алпразолам	Амантадин	Атропин
Арипипразол	Препараты белладонны	Хлорфенирамин
Атенолол	Карбамазепин	Хлорпромазин
Бупропион	Тримеперидин	Клемастин
Каптоприл		Кломипрамин
Цетиризин		Клозапин
Хлорталидон		Дизопирамид
Циметидин		Доксепин*
Кодеин		Доксиламин
Колхицин		Гидроксизин
Дезлоратадин		Гиосциамин*
Диазепам		Метоклопрамид
Дигоксин		Нортриптилин*
Дипиридамол		Оланзапин
Фентанил		Пароксетин
Фуросемид		Перфеназин
Флувоксамин		Кветиапин
Галоперидол		Скополамин
Гидралазин		Тиоридазин
Гидрокортизон		
Изосорбид		
Левосетиризин		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Хинидин		
Ранитидин		
Рисперидон		
Теофиллин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

Примечание. * – препарат отсутствует в Государственном реестре ЛС. НПР – нежелательные побочные реакции.

антихолинергических эффектов, особенно в отношении когнитивных свойств пациентов старческого возраста.

Материал и методы

Нами было проведено фармакоэпидемиологическое исследование по изучению влияния ЛС на частоту падений у пациентов старческого возраста с мультиморбидностью и полипрагмазией. Мы проанализировали данные историй болезни 1132 пациентов старше 75 лет,

находившихся на лечении в кардиологических отделениях многопрофильного стационара в период с 2011 по 2016 г.

Учитывая, что ряд ЛС, обладающих антихолинергической активностью, способны повышать риск падения, мы провели аудит листа назначений с целью выявления частоты и количества назначения подобных ЛС согласно шкале АСВ. Падением, документально подтвержденным медицинским персоналом стационара, считали событие, в результате которого человек оказывается непреднамеренно лежащим на земле, полу или каком-либо другом более низком уровне, что соответствует определению ВОЗ [1]. Информацию о падении выявляли методом глобальных триггеров из дневников истории болезни, записей дежурного врача и консультантов, журнала экстренных вызовов специалистов, сделанных по экстренным показаниям рентгенологических исследований, дополнительно назначенных ЛС, а также отмены или корректировки дозировки ранее назначенных ЛС [18]. Данные пациентов, которые находились на лечении в многопрофильном стационаре в условиях кардиологического отделения, были разделены на две группы: испытавшие падение, зафиксированное медицинским персоналом (группа I – 160 человек) и группа сравнения, пациенты без случаев падения в анамнезе и в стационаре (группа II – 806 человек).

Каждый случай падения рассматривался нами как, возможно, лекарственно-индуцированный, а ассоциативная связь между фактом падения, как предиктора развития НПР, и получаемой фармакотерапией анализировалась по шкале Наранжо и Хорн-Ханстена. Из листа назначений каждого пациента был составлен перечень ЛС согласно их международным непатентованным названиям (МНН). Также в перечень были внесены все компоненты комбинированных ЛС, имеющих в своём составе несколько ЛС с различными МНН. Сформированный таким образом перечень получаемых ЛС был проанализирован на предмет выявления количества ЛС с антихолинергической активностью, которые в дальнейшем были проиндексированы по баллам и персонафицированно суммированы.

Результаты и обсуждение

Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, основному заболеванию. Количество сопутствующей патологии превалировало в группе I. Также было выявлено преобладание выраженности полипрагмазии у пациентов группы I (табл.2)

Среди часто встречающихся сопутствующих заболеваний, представленных в табл. 3, лидирующее положение занимают остеохондроз позвоночника с болевым синдромом, хронический бронхит, хронический пиелонефрит. Наше исследование показало, что частота встречаемости некоторых заболеваний, ассоциированных с повышенным риском падения, существенно выше в группе I, это касается анемии, глаукомы, атеросклероза со стенозом периферических сосудов, катаракты. Перечисленные заболевания входят в перечень факторов риска ВОЗ по падениям [1, 3, 4]. Хотелось бы отметить, что при наличии глаукомы у пациентов старческого возраста появляются два фактора риска падения – нарушение зрения и лечение офтальмологическими формами β-адреноблокаторов, которые способны вызывать системное снижение артериального давления и брадикардию. По этой причине ЛС с анти-

Характеристика пациентов кардиологического профиля старческого возраста

Показатель	Группа I 160 человек		Группа II 806 человек	
	мужчин 37	женщин 123	мужчин 287	женщин 471
Средний возраст, годы	86,27 ± 5,73	87,318 ± 4,99	84,63 ± 5,33	83,83 ± 4,71
Основное заболевание:				
ИБС	37	123	287	471
АГ	34	120	284	468
ЦВБ	37	123	287	471
Количество сопутствующих заболеваний	8,89 ± 2,60	8,50 ± 2,21	7,46 ± 1,50	7,18 ± 1,58
Количество фармакологических групп ЛС	4,77 ± 1,58	5,56 ± 1,86	5,43 ± 1,49	5,68 ± 1,63
Среднее число получаемых ЛС	9,36 ± 1,87	9,6 ± 2,7	8,36 ± 2,21	9,11 ± 2,45

холинергической активностью у пациентов с глаукомой особо опасны.

Нами были проанализированы ЛС из общего перечня получаемой фармакотерапии по степени антихолинергической активности, согласно шкале АСВ, выявили, что средний балл антихолинергической нагрузки у пациентов группы I достоверно больше, чем у пациентов группы II ($p \leq 0,01$) (табл. 4).

Рассчитанная нами антихолинергическая нагрузка в обеих группах показала, что использование ЛС с антихолинергической активностью было количественно сопоставимо, при этом в группе I выявлено большее назначение «тяжёлых» 3-балльных ЛС (табл. 5).

Ранжирование по суммарному баллу антихолинергической нагрузки у пациентов старческого возраста показало, что у пациентов группы I достоверно большее назначение ЛС с баллами 1, 2, 3, 4 (табл. 6).

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что шкала АСВ удобна и позволяет выявить назначения

опасных ЛС, способных нарушать когнитивные способности у пациентов старших возрастных групп с ССЗ, приводящих к падению.

В группе I, пациентов с падениями, произошедшими в стационаре, средний балл антихолинергической нагрузки был достоверно выше, чем в группе II пациентов без падения.

Использование 3-балльных ЛС, обладающих антихолинергической активностью, достоверно чаще приводило к падениям пациентов старческого возраста с ССЗ.

Ранжирование по суммарному баллу антихолинергической нагрузки у пациентов старческого возраста показало, что чаще приводят к падениям бремя антихолинергической нагрузки с количеством баллов 1, 2, 3, 4.

Лекарственный аудит с выявлением бремени антихолинергической нагрузки позволяет прогнозировать развитие НЛР, в том числе и лекарственно-индуцированных падений, связанных как с центральными эффектами ЛС (нарушение когнитивных способностей), так и с периферическими (нарушение зрения).

Выявление ЛС с высокой антихолинергической ак-

Таблица 3

Структура заболеваемости

Сопутствующие заболевания	Группа I абс / %	Группа II абс / %
Сахарный диабет 2-го типа	31 / 19,3	163 / 18,9
Глаукома	33 / 20,6	111 / 12,9
Хроническая болезнь почек	28 / 17,5	130 / 15,1
Хронический бронхит неуточнённый	84 / 52,5	358 / 41,6
Атеросклероз со стенозом периферических сосудов	25 / 15,6	57 / 6,7
Аденома простаты/доброкачественная гиперплазия предстательной железы	17 / 10,6	87 / 10,1
Хронический пиелонефрит	78 / 48,8	538 / 62,5
Остеохондроз позвоночника	154 / 96,2	746 / 92,6
Катаракта	59 / 36,9	238 / 27,6
Анемия	43 / 26,9	173 / 20,1
Язвенная болезнь	25 / 15,6	118 / 13,7

Таблица 4

Средний балл антихолинергической нагрузки у пациентов старческого возраста

	Число пациентов	Среднее	Стандартное отклонение	Достоверность различий между группами
Группа I	160	2,0563	1,57115	$p \leq 0,01$
Группа II	806	1,7221	1,43503	
Всего ...	966	1,7774	1,46289	

Таблица 5

Антихолинергическая нагрузка в исследуемых группах

Показатель	Группа I	Группа II	p
Общее количество ЛС с холинергической активностью	336	1661	
Число ЛС, назначенных пациентам, %			
1 балл	84,52	91,45	$\leq 0,05$
2 балл	6,55	3,9	$\leq 0,05$
3 балла,	8,9	3,5	$\leq 0,01$

Таблица 6

Суммарное количество баллов антихолинергической нагрузки у пациентов старческого возраста

Суммарные баллы	Группа I (160 человек) абс (%)	Группа II (806 человек) абс (%)	p
0	9 (5,63)	43 (5,33)	≥ 0,1
1	28 (17,5)	189 (23,45)	≤ 0,05
2	52 (32,5)	272 (35,61)	≤ 0,05
3	29 (18,3)	142 (17,62)	≤ 0,05
4 балла	21 (13,13)	8382 (10,17)	≤ 0,05
5	13 (8,13)	20 (4,71)	≥ 0,1
6	6 (3,75)	2 (2,48)	≥ 0,1
7	21 (1,25)	2 (0,25)	≥ 0,1

тивностью и суммарной антихолинергической нагрузкой у пациентов, входящих в группу риска по склонности к падениям, может стать мероприятием профилактики развития опасной НЛР. Выявленные при аудите ЛС с высоким антихолинергическим потенциалом необходимо отменять или снижать дозу. Данный клинико-фармакологический инструмент позволяет сделать фармакотерапию более безопасной и, следовательно, повысить качество жизни у пациентов пожилого и старческого возрастов с полипрагмазией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Падения. Информационный бюллетень ВОЗ. Август 2017 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/>
2. Baranzini F., Diurni M., Cecon F., Poloni N., Cazzamalli S., Costantini C. et al. Fall-related injuries in a nursing home setting: Is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Services Res.* 2009;9: 228.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Falls in older people. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/falls-in-older-people>
4. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. Community Health.2007. http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf.
5. Coutinho Ed Eda S., Silva S.D. Medication as a risk factor for falls resulting in severe fractures in the elderly. *Cad. Saude Publica.* 2002; 18: 1359–66.
6. Cumming R.G., Klineberg R.J. Psychotropics, thiazide diuretics and hip fractures in the elderly. *Med. J.* 1993; 158: 414–17.
7. Monane M., Avorn J. Medications and falls: causation, correlation, and prevention. *Clin. Geriatr. Med.* 1996; 12: 847–58.
8. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999; 47: 30–9.
9. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and Falls in Older People: a Systematic Review and Meta-Analysis: II. Cardiac and Analgesic Drugs. *JAGS.* 1999;47: 40-50.
10. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S.H. et al. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (4): 588-95.
11. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wiens M.O. et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 2009, 169: 1952-60. 10.1001/archinternmed.2009.357.
12. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Pollock B.G., Culp K.R. The Anticholinergic Drug Scale as measure of drug related anticholinergic burden: association with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46: 1481-6.
13. Salahudeen M.S., Duffull S.B., Nishtala P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 31.

14. Carrière I., Fourrier-Reglat A., Dartigues J.-F. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (14): 1317–24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.229
15. <http://www.agingbraincare.org/tools/abc-anticholinergic-cognitive-burden-scale>
16. Fox C., Richardson K., Maidment I. et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the Medical Research Council Function and Ageing Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59(8): 1477-83.
17. Richardson K., Bennett K., Maidment I.D. et al. Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015; 63(8): 1561-9.
18. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А. и др. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре. *Клиническая фармакология и терапия.* 2015. 24 (4): 55-62.

REFERENCES

1. Falls. Newsletter of the WHO. August 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/> (in Russian)
2. Baranzini F., Diurni M., Cecon F., Poloni N., Cazzamalli S., Costantini C. et al. Fall-related injuries in a nursing home setting: Is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Services Res.* 2009;9: 228.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Falls in older people. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/falls-in-older-people>
4. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. Community Health.2007. http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf.
5. Coutinho Ed Eda S., Silva S.D. Medication as a risk factor for falls resulting in severe fractures in the elderly. *Cad. Saude Publica.* 2002; 18: 1359–66.
6. Cumming R.G., Klineberg R.J. Psychotropics, thiazide diuretics and hip fractures in the elderly. *Med. J.* 1993; 158: 414–17.
7. Monane M., Avorn J. Medications and falls: causation, correlation, and prevention. *Clin. Geriatr. Med.* 1996; 12: 847–58.
8. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999; 47: 30–9.
9. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and Falls in Older People: a Systematic Review and Meta-Analysis: II. Cardiac and Analgesic Drugs. *JAGS.* 1999;47: 40-50.
10. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S.H. et al. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (4): 588-95.
11. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wiens M.O. et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 2009, 169: 1952-60. 10.1001/archinternmed.2009.357.
12. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Pollock B.G., Culp K.R. The Anticholinergic Drug Scale as measure of drug related anticholinergic burden: association with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46: 1481-6.
13. Salahudeen M.S., Duffull S.B., Nishtala P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 31.
14. Carrière I., Fourrier-Reglat A., Dartigues J.-F. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (14): 1317–24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.229
15. <http://www.agingbraincare.org/tools/abc-anticholinergic-cognitive-burden-scale>
16. Fox C., Richardson K., Maidment I. et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the Medical Research Council Function and Ageing Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59(8): 1477-83.
17. Richardson K., Bennett K., Maidment I.D. et al. Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015; 63(8): 1561-9.
18. Nazarenko G. I., Kleymenova E. B., Otdelenov V. A. et al. Use triggers of adverse events to identify adverse reactions with the use of medicines in the hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2015. 24 (4): 55-62. (in Russian)