

# Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста

Аль-Раджави А.М.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>1,2</sup>, Ушкалова Е.А.<sup>1</sup>, Бутранова О.И.<sup>1</sup>, Переверзев А.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва

<sup>2</sup> — Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Аннотация.** *Актуальность.* Практика фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста характеризуется достаточно широким применением лекарственных средств с антихолинергическими свойствами. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что совокупная антихолинергическая когнитивная нагрузка коррелирует с риском развития нежелательных явлений и может служить фактором повышения частоты госпитализации в данной категории пациентов. *Цель.* Изучить распространённость назначения антихолинергических препаратов в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, проанализировать факторы, ассоциированные с антихолинергическим когнитивным бременем. *Методы.* Был проведён ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ данных медицинской документации 401 пациента  $\geq 65$  лет, проходившего лечение в стационарных учреждениях г. Москвы в период с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Антихолинергические препараты идентифицировались с использованием шкалы когнитивной антихолинергической нагрузки, Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) [Anticholinergic cognitive burden scale. Aging Brain Care. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research]. Статистический анализ включал бинарную логистическую регрессию для определения факторов, связанных с применением антихолинергических препаратов в исследуемой популяции. Данные представлены с использованием отношения шансов с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). *Результаты.* Анализ включал данные 401 пациента, средний возраст составил 77,4 ( $\pm 7,2$ ) года, 72,1 % были женщины, медиана (IQR) числа сопутствующих заболеваний на одного пациента — 3 (0-5), медиана числа лекарственных назначений на одного пациента — 2 (0-4). Наиболее распространённые патологические состояния включали хроническую сердечную недостаточность, гипертонию, цереброваскулярные заболевания, ишемическую болезнь сердца. Полипрагмазия наблюдалась у 36,7 % пациентов. Антихолинергическая нагрузка согласно шкале ACB была обнаружена у 41,9 % пациентов (ДИ 95 %: 41,1-42,7). Средний балл по шкале ACB составил  $0,71 \pm 0,06$  (IQR 1-7). Чаще всего отмечалось назначение следующих групп препаратов с антихолинергическими свойствами: сердечно-сосудистые лекарственные средства — 51,47 %, пероральные антикоагулянты — 23,4 %. Вероятность воздействия ACB составила 1,47 (ДИ 95 % = 1,33-1,63). Назначение препаратов с антихолинергической нагрузкой не было связано с увеличением частоты госпитализации (ОШ: 0,83,  $p=0,089$ ). Пациенты с баллом по шкале ACB, отличным от 0, имели более высокие показатели назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ПНЛС) (ОШ: 1,29,  $p=0,02$ ). Была выявлена ассоциация полипрагмазии с высокими показателями по шкале ACB ( $p=0,001$ ). Не было обнаружено связи антихолинергической нагрузки с пропуском назначения потенциально показанных пациенту ЛС (ППЛС), с возрастом и полом пациентов. *Выводы.* Анализ фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста продемонстрировал высокие показатели распространённости назначения препаратов с потенциальными антихолинергическими эффектами, согласно данным экспериментальных исследований по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами (группа препаратов уровня 1 по шкале ACB, оцениваемая в 1 балл). Не было выявлено ассоциации назначения антихолинергических препаратов с повышением риска госпитализаций и числом сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** антихолинергическая когнитивная нагрузка; пациенты пожилого и старческого возраста; полипрагмазия; фармакоэпидемиология

## Для цитирования:

Аль-Раджави А.М., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.85—94. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10076.

## Association of anticholinergic cognitive load with the appointment of potentially not recommended drugs and the frequency of hospitalization of elderly and senile patients

Al-Rajawi AM<sup>1</sup>, Zyryanov SK<sup>1,2</sup>, Ushkalova EA<sup>1</sup>, Butranova OI<sup>1</sup>, Pereverzev AP<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow

<sup>2</sup> — State Budgetary Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department», Moscow

<sup>3</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Abstract. Actuality.** The pharmacotherapy practice in elderly and senile patients is characterized by a widespread use of drugs with anticholinergic properties. Available data indicate that the combined anticholinergic cognitive burden correlates with the risk of adverse events and may serve as a factor in increasing the frequency of hospitalization in elderly patients. **Objective.** To examine the prevalence of anticholinergic medications and factors associated with anticholinergic cognitive burden in this study population. **Methods.** A retrospective pharmacoepidemiological analysis of medical records of 401 patients  $\geq 65$  years of age, hospitalized in Moscow in the period from 1st of June to 30th of December, 2017, was performed. Anticholinergic drugs were identified using Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) [Anticholinergic cognitive burden scale. Aging Brain Care. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research]. Binary logistic regression was applied to identify significantly the factors associated with anticholinergic medication use in the study population. Data were presented using odds ratios with 95 % confidence intervals. **Results.** Four hundred one patients were included in the analysis, with a mean age of 77.4 ( $\pm 7.2$ ) years, 72.1 % were female, the median (IQR) of comorbidities per patient was 3 (0-5), the median of the number of prescribed medications per patient was 2 (0-4). The most common pathological conditions included chronic heart failure, hypertension, cerebrovascular disease, coronary heart disease. Polypharmacy was observed in 36.7% of patients. according to the ACB scale, 41.9 % of patients were exposed to ACB-contributing medicines (95 % CI: 41.1-42.7). Mean ACB score was 0.71  $\pm$  0.06 (IQR 1-7). The most commonly prescribed ACB-contributing medications were cardiovascular agents — 51.47 %; and oral anticoagulants — 23.4 %. The odds of ACB exposure was 1.47 (CI 95 % = 1.33-1.63). The prescription of drugs with anticholinergic burden was not associated with an increase in the frequency of hospitalization (OR: 0.83,  $p = 0.089$ ). Patients with ACB $>0$  had higher levels of potentially inappropriate medications (PIMs) (OR: 1.29,  $p = 0.02$ ). An association of polypharmacy with high ACB scores was found ( $p = 0.001$ ). No association was observed between potentially prescribing omission (PPOs), age and gender with Anticholinergic burden (ACB). **Conclusions.** Pharmacotherapy analysis of elderly and senile patients showed high prevalence rates of prescribing drugs with potential anticholinergic effects of level 1 according to ACB scale). There was no association between prescribing anticholinergics with an increased risk of hospitalization and the number of concomitant diseases.

**Keywords:** anticholinergic cognitive load; elderly and senile patients; polypharmacy; pharmacoepidemiology

### For citations:

Al-Rajawi AM, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI, Pereverzev AP. Association of anticholinergic cognitive load with the appointment of potentially not recommended drugs and the frequency of hospitalization of elderly and senile patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:85—94. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10076.

### Актуальность

Увеличение продолжительности жизни населения является мировой тенденцией, что приводит к преобладанию в структуре патологии хронических заболеваний. Пациенты пожилого и старческого возраста характеризуются высокой степенью коморбидности, что обуславливает необходимость одновременного назначения лекарственных препаратов из различных групп. В гериатрической практике полипрагмазия является одним из критических факторов, способствующих возникновению побочных эффектов лекарственных средств и оказывающих непосредственное влияние на качество жизни пациентов, частоту госпитализаций и уровень смертности. В ряду часто назначаемых пациентам пожилого и старческого возраста препаратов важную нишу занимают лекарственные средства с антихолинергическими свойствами. В основном это препараты, обладающие свойствами антагонистов мускариновых рецепторов,

такие как анальгетики, спазмолитики и антипаркинсонические средства [1, 2]. Антихолинергические побочные эффекты характерны для антигистаминных, антиаритмических препаратов, антидепрессантов и ряда антипсихотических средств [3]. Опубликованные данные свидетельствуют о постепенном накоплении доказательств взаимосвязи между применением препаратов с антихолинергическими свойствами и повышением риска возникновения побочных эффектов лекарственных средств, а также повышением частоты госпитализаций в популяции пациентов пожилого и старческого возраста [4, 6].

Совокупная антихолинергическая когнитивная нагрузка является достаточно точным предиктором риска развития нежелательных явлений [7]. Нежелательные лекарственные явления, в том числе связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, имеют максимальный риск возникновения в случае полипрагмазии. Полипрагмазия, согласно данным опубликованных работ, может быть опреде-

лена как одновременный приём 5-9 препаратов, гиперполипрагмазия — как приём более 10 препаратов [8]. Мультиморбидность и полипрагмазия, являясь типичными для популяции пациентов пожилого и старческого возраста, обуславливают высокую вероятность воздействия антихолинергических препаратов, что может приводить к неблагоприятным исходам лечения вследствие повышенной уязвимости пациентов данной возрастной группы к побочным эффектам данных лекарственных средств [9, 10, 12]. Анализ потребления препаратов с антихолинергическими свойствами пациентами пожилого и старческого возраста является одним из значимых инструментов повышения безопасности фармакотерапии. Опубликованные исследования свидетельствуют, что указанные лекарственные средства способны увеличивать риски заболеваемости и смертности, повышать продолжительность пребывания в стационаре, а также приводят к функциональным нарушениям, прежде всего в когнитивной сфере [6, 11]. В гериатрической практике принципиальное значение имеют как периферические, так и центральные побочные эффекты антихолинергических средств [1, 3, 12]. Препараты с подобными характеристиками не должны назначаться в широкой практике пациентам пожилого и старческого возраста согласно данным Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS), обновлённым критериям Бирса (Beer's), критериям STOPP / START, перечня PRISCUS в Германии [13, 14]. Препараты с антихолинергическими свойствами способствуют повышению рисков госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста, увеличивая число нежелательных побочных реакций [15, 16].

Одним из наиболее информативных инструментов оценки общей антихолинергической нагрузки является шкала Антихолинергической когнитивной нагрузки (АСВ), которая классифицирует препараты в зависимости от выраженности антихолинергических свойств по трём категориям с присвоением счёта 1, 2, либо 3 балла [17, 18]. Адекватная оценка параметров антихолинергической нагрузки на пациента может предупредить лечащего врача о необходимости пересмотра схемы фармакотерапии для снижения риска побочных эффектов.

Критерии STOPP / START, включающие препараты, не рекомендованные для применения в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, были расширены в версии 2014 г. за счёт средств с антихолинергической активностью [19]. В практическом здравоохранении Российской Федерации в данный момент отсутствует достоверная информация о распространённости назначений препаратов с антихолинергическими свойствами в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Данные мировой практики демонстрируют результаты исследований, включавших пациентов в возрасте

65 лет и старше, с отсутствием стратификации в зависимости от методов лечения и структуры популяции пациентов. Опубликованные данные, в целом, показали неубедительные результаты с точки зрения оценки взаимосвязи назначения препаратов с антихолинергическими свойствами с полипрагмазией, ошибками фармакотерапии и возможными неблагоприятными исходами [20, 21], ряд исследований отмечает ассоциацию полипрагмазии либо ошибок фармакотерапии с повышением частоты госпитализаций или смертностью [20], другие работы демонстрируют отрицательный результат [21].

**Цели:** изучить распространённость назначения антихолинергических препаратов в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, проанализировать факторы, ассоциированные с антихолинергическим когнитивным бременем.

### Методы

Дизайн работы — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные медицинской документации пациентов  $\geq 65$  лет, проходивших лечение в двух стационарах г. Москвы (российском геронтологическом научно-клиническом центре (РГНКЦ) и в ГКБ № 24) в период с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Критерий включения — возраст  $\geq 65$  лет, включение осуществлялось последовательным образом. Итоговый анализ включал данные 401 пациента. Собирались социо-демографические данные, данные о фармакотерапии, предшествующей моменту госпитализации, данные о сопутствующей патологии, анамнестическая информация о частоте госпитализаций за период три года до момента включения в исследование. Статистический анализ осуществлялся на базе стандартизированной формы сбора данных (Microsoft Excel® 2016). Идентификация препаратов с антихолинергическими свойствами проводилась при помощи обновлённой версии шкалы Антихолинергической когнитивной нагрузки (АСВ) 2012 года [17, 18], распределяющей препараты по трём группам в зависимости от выраженности данных свойств. Препараты, которым присваивается 1 балл (уровень 1), характеризуются как имеющие потенциальные антихолинергические эффекты согласно экспериментальным исследованиям; препараты, оценивающиеся в 2 балла (уровень 2) — препараты, обнаруживающие антихолинергические нежелательные побочные реакции при использовании в высоких дозах согласно результатам клинических исследований; в 3 балла (уровень 3) — препараты, обнаруживающие явные антихолинергические нежелательные побочные реакции при использовании в средних дозах согласно результатам клинических исследований [17, 18]. На основании полученных данных производился расчёт антихолинергической нагрузки на пациента. Для

оценки коморбидности использовался расчёт индекса коморбидности Чарлсона.

Статистический анализ включал методы описательной статистики (характеристики исследуемой популяции). Категориальные данные представле-

ны в виде частот и процентов, непрерывные переменные представлены в виде медианы, с указанием межквартильного диапазона, IQR (25—75-й перцентиль). Критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки нормальности,  $\chi^2$  Пирсона применялся для

Таблица 1

Характеристики исследуемой популяции

Параметр	N, (%)	Среднее ( $\pm$ станд. откл.)	Медиана (IQR)
Женский пол	289 (72,1)		
Распределение пациентов по отделениям			
Кардиологическое отделение	227 (56,2)		
Терапевтическое отделение	130 (32,3)		
Неврологическое отделение	44 (10,9)		
Распределение пациентов по возрастным группам			
65-74	140 (34,9)		
75-84	189 (47,1)		
$\geq 85$	72 (18)		
Средний возраст	—	77,4 ( $\pm 7,2$ )	77 (72—82)
Частота госпитализации за период 3 года до момента включения в исследование			
1	254 (63,3)	1,6 ( $\pm 1,1$ )	
2	87 (21,7)		
$\geq 3$	60 (15)		
Полипругмазия до момента госпитализации	150 (37,4)		
Количество препаратов, принимаемых 1 пациентом	—	3,8 ( $\pm 2,6$ )	3(1-5)
Средний балл по шкале АСВ	—	0,71 ( $\pm 1,1$ )	0,00(0-1)
Пациенты с нулевым значением по шкале АСВ	233 (58,1)		
Пациенты с ненулевым значением по шкале АСВ			
С назначением препаратов уровня 1	100 (24,9)		
С назначением препаратов уровня 2	43 (10,7)		
С назначением препаратов уровня 3	25 (6,2)		
Число госпитализаций на одного пациента		1,6 ( $\pm 1,1$ )	
Сопутствующие заболевания.			
Количество хронических состояний	—	3,2 ( $\pm 2,93$ )	3 (0—5)
Значение индекса коморбидности Чарлсона			
3-5	211(52,7)	5,69 ( $\pm 1,8$ )	5(4-7)
$\geq 6$	190(47,3)		
Данные о сопутствующей патологии			
Артериальная гипертензия	131 (32,7)	—	—
Аритмия	11 (28,4)	—	—
Хроническая сердечная недостаточность	143 (35,7)	—	—
Ишемическая болезнь сердца	100 (24,9)	—	—
Цереброваскулярные заболевания	131 (32,7)	—	—
Миокардит	27 (6,7)	—	—
Артропатия	51 (12,7)		
Дегенеративные заболевания позвоночника	44 (11,)		
Энцефалопатия	45 (11,2)		
Варикозное расширение вен нижних конечностей	42 (10,5)		
Сахарный диабет	61 (15,2)	—	—

анализа подгрупп. Разница между средними значениями нормально распределённых переменных была определена с использованием *t*-критерия парных выборок (количество регулярных препаратов, общее количество препаратов) и *U*-критерия Манна-Уитни. Критерий суммы рангов Краскела-Уоллиса использовался для проверки существенной разницы между возрастными подгруппами. Отношение шансов (OR) рассчитывалось с использованием кросс-таблиц и оценок риска анализируемых параметров. Полиномиальный и двухфакторный логистический регрессионный анализ использовался для оценки статистически значимого влияния смешанных переменных, в качестве ковариат использовались возраст, пол, количество лекарственных препаратов и сопутствующие заболевания. Данные представлены с использованием ОШ с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Основная цель этого исследования состояла в проверке нулевой гипотезы, утверждающей отсутствие связи между полипрагмазией, антихолинергической нагрузкой, назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств, пропуском назначения потенциально показанных пациенту лекарственных средств, индексом коморбидности Чарлсона.

## Результаты

### Характеристики пациента

Характеристики исследуемой популяции (*n* — 401) приведены в табл. 1. Двести двадцать семь пациентов (56,7 %) были госпитализированы в кардиологическое отделение, сто тридцать (32,4 %) в терапевтическое отделение, сорок четыре (10,9 %) в неврологическое отделение. Средняя частота госпитализаций за период три года до момента включения в исследование составила 1,6 ( $\pm 1,1$ ), единственная госпитализация отмечалась у 63,3 % пациентов, у 21,7 % — две эпизода, у 15 % — три и более. Пациенты, включённые в исследование, имели медиану возраста 77 лет (IQR, 72—82) года, общий диапазон 65—94 года. 72,1 % пациентов составляли женщины. 44 % пациентов имели четыре и более хронических заболевания, среди которых преобладали хроническая сердечная недостаточность (35,7 %), ишемическая болезнь сердца (33,7 %), артериальная гипертензия (32,7 %), цереброваскулярные заболевания (32,7 %), аритмия (28,4 %) и сахарный диабет (15,2 %). Среднее число назначений препаратов на одного пациента составило  $3,5 \pm 0,14$ . У 37,4 % пациентов отмечалось назначение  $\geq 5$  лекарственных средств. Наиболее распространённые назначения включали антигипертензивные средства, антиагреганты, диуретики, гиполипидемические препараты и гипогликемические средства.

В версии шкалы АСВ 2012 г. приведено 98 препаратов, из них в практике российского здравоохранения

встречается 58. В исследуемой популяции пациентов было обнаружено назначение 15 препаратов с антихолинергическими свойствами. У 168 (41,8 %) пациентов было отмечено назначение препаратов, обладающих антихолинергическими свойствами. Средний балл по шкале АСВ составил  $0,71 \pm 0,06$  (IQR 1-7). У 6,2 % пациентов балл АСВ составил  $\geq 3$  ( $4,0 \pm 1,3$ , IQR 3-10). Наибольшее число назначений препаратов с антихолинергическими свойствами было отмечено в группе сердечно-сосудистых средств (58,2 %). Сердечно-сосудистые препараты с антихолинергическими свойствами, назначение которых было обнаружено в исследуемой популяции пациентов, включали атенолол, каптоприл, дигоксин, изосорбид, метопролол и нифедипин.

Таблица 2

**Препараты с антихолинергической нагрузкой, назначенные пациентам пожилого и старческого возраста (*n* — 168)**

Препарат с антихолинергическими свойствами согласно шкале АСВ	% назначений
атенолол	5,7
варфарин	13,4
диазепам	1,5
дигоксин	10,7
изосорбид динитрат	14,3
каптоприл	7,8
лоперамид	1,5
метопролол	12,4
нифедипин	12,4
теофиллин	1,5
фуросемид	10,2
карбамазепин	2
амитриптилин	3,5
хлорфенирамин	1,1
ранитидин	2

Большинство из назначенных препаратов с антихолинергическими свойствами относились к уровню 1 (95 %) по шкале АСВ, карбамазепин был единственным назначением уровня 2 (2,3 %), из назначений препаратов 3 уровня были отмечены амитриптилин и хлорфенирамин (3,3 %).

Анализ пациентов пожилого и старческого возраста, получавших препараты с антихолинергической нагрузкой, выполненный по подгруппам в зависимости от балла по шкале АСВ (0, 1,  $\geq 2$ ), обнаружил, что более высокий балл отмечался в популяции пациентов более пожилого возраста с большим числом сопутствующих заболеваний и большим числом лекарственных назначений. Необходимо отметить значительное повышение числа назначений ПНЛС у пациентов, получавших препараты с антихолинергической активностью.

Для анализа гендерных различий в исследуемой популяции пациентов пожилого и старческого возраста использовался метод Манна-Уитни. Мужчины в нашем исследовании были моложе женщин (в среднем  $75,7 \pm 6,9$  против  $78 \pm 7,2$  года,  $P = 0,002$ ), в мужской популяции отмечалось меньшее количество лекарственных назначений на одного пациента ( $3,3 (\pm 2,9)$  против  $4,0 (\pm 2,4)$ ,  $p = 0,003$ ) на фоне приблизительно равных значений индекса коморбид-

ности Чарлсона ( $5,6 (\pm 1,9)$  против  $5,7 (\pm 1,7)$ ,  $p = 0,3$ ). Явление полипрагмазии было максимально выражено в женской популяции, встречаясь у 41,9 % пациентов.

При выделении возрастных подгрупп было обнаружено 140 (34,9 %) пациентов в возрасте 65—74 лет, 189 (47,1 %) в возрасте 75—84 лет и 72 (18 %) в возрасте  $\geq 85$  лет. Абсолютное преобладание женского пола отмечалось во всех возрастных подгруппах, с максималь-

Таблица 3

**Характеристики исследуемой популяции пациентов в зависимости от балла по шкале АСВ**

Параметр	Балл по шкале АСВ — 0 (n=233)	Балл по шкале АСВ — 1 (n=100)	Балл по шкале АСВ $\geq 2$ (n=68)	p
Число госпитализаций за 3 года до включения в исследование, среднее ( $\pm$ станд. откл.)	1,7 (0,97)	1,7 (1,5)	1,6 (1,1)	0,7
Женский пол, (n, %)	171 (73,4)	72 (72)	46 (67,6)	0,7
Возраст, годы, среднее ( $\pm$ станд. откл.)	77 (6,6)	78 (7,6)	79 (8,2)	0,05
Среднее количество лекарственных препаратов на 1 пациента ( $\pm$ станд. откл.)	3 (2,0)	5 (2,5)	5,5 (2,9)	0,001
Среднее число ПНЛС среднее ( $\pm$ станд. откл.)	0,5 (1)	0,8 (1,3)	0,72 (1,0)	0,02
Среднее число ППЛС, среднее ( $\pm$ станд. откл.)	1,7 (1,5)	1,5 (1,5)	1,5 (1,18)	0,52
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение ( $\pm$ станд. откл.)	5,7 (1,7)	5,7 (1,7)	5,7 (2,2)	0,93
Среднее число сопутствующих заболеваний ( $\pm$ станд. откл.)	3,1 (2,7)	3,5 (2,9)	3,0 (3,4)	0,52
Артериальная гипертензия (n, %)	84 (36,1)	33 (33)	14 (20,6)	0,057
Ишемическая болезнь сердца (n, %)	63 (27)	24 (24)	13 (19,1)	0,403
Цереброваскулярные заболевания (n, %)	76 (32,6)	38 (38)	17 (25)	0,212
Инфаркт миокарда (n, %)	21 (9)	13 (13)	14 (20,6)	0,033
Аритмия (n, %)	57 (24,5)	33 (33)	24 (35,3)	0,111
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	66 (28,3)	44 (44)	33 (48,5)	0,001
Сахарный диабет (n, %)	25 (10,7)	22 (22)	14 (20)	0,004

Таблица 4

**Гендерные отличия в исследуемой популяции пациентов пожилого и старческого возраста (n — 401)**

Параметр	Мужской пол, n = 112	Женский пол, n = 289	p
Частота госпитализации, средняя ( $\pm$ станд. откл.)	1,4 (0,9)	1,7 (1,14)	0,007
Возраст, средний ( $\pm$ станд. откл.)	75,7 (6,9)	78 (7,2)	0,002
Среднее количество препаратов на 1 пациента ( $\pm$ станд. откл.)	3,3 (2,9)	4,0 (2,4)	0,003
% пациентов с полипрагмазией	29 (25,9)	121 (41,9)	0,03
Балл по шкале АСВ, среднее значение ( $\pm$ станд. откл.)	0,7 (1,1)	0,7 (1,1)	0,5
Среднее число потенциально неверных лекарственных назначений на 1 пациента (ПНЛС + ППЛС) ( $\pm$ станд. откл.)	0,7 (0,5)	0,8 (0,4)	0,1
Доля пациентов с потенциально неверными лекарственными назначениями (ПНЛС + ПУНЛС), %	31 (27,7)	103 (35,6)	0,04
Среднее значение ППЛС на 1 пациента ( $\pm$ станд. откл.)	1,7 (1,5)	1,5 (1,4)	0,3
Среднее значение ПНЛС ( $\pm$ станд. откл.)	0,5 (1,0)	0,7 (1,1)	0,1
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение ( $\pm$ станд. откл.)	5,6 (1,9)	5,7 (1,7)	0,3
Сопутствующая патология, среднее значение ( $\pm$ станд. откл.)	2,8 (2,9)	3,4 (2,9)	0,04

ным значением для возраста 85 лет и старше (80,6 %). Достоверное отличие наблюдалось при анализе значений баллов по шкале АСВ: у пациентов старше 85 лет показатели были максимальными ( $1,1 \pm 1,1$  против  $0,7 \pm 1,1$  для возрастной подгруппы 65—74 лет и  $0,6 \pm 1,1$  для пациентов 75—84 лет,  $p = 0,001$ ). Частота потенциально неверных лекарственных назначений не име-

ла отличий в зависимости от возрастной подгруппы. При анализе сопутствующей патологии было выявлено увеличение с возрастом доли пациентов с хронической сердечной недостаточностью (27,9 % в возрасте 65—74 лет против 38,9 % в возрасте старше 85 лет) и инфарктом миокарда (6,4 % в возрасте 65—74 лет против 25 % в возрасте старше 85 лет).

Таблица 5

Характеристики исследуемой популяции в зависимости от распределения пациентов по трём возрастным подгруппам

Переменные	65—74 года (n = 140)	75—84 года (n = 189)	≥85 лет (n = 72)	p
Женский пол (n, %)	85 (60,7)	146 (77,2)	58 (80,6)	0,001
Средняя частота госпитализации за период 3 года до включения в исследование, средняя (± станд. откл.)	1,8 (1,1)	1,6 (1)	1,5 (1,2)	0,09
Среднее число назначений на 1 пациента (± станд. откл.)	3,7 (2,6)	3,7 (2,5)	4,3 (2,7)	0,21
Среднее значение балла по шкале АСВ (± станд. откл.)	0,7 (1,1)	0,6 (1,1)	1,1 (1,1)	0,001
Число пациентов с потенциально неверными лекарственными назначениями (ПНЛС + ППЛС) (± станд. откл.)	0,8 (0,4)	0,8 (0,4)	0,8 (0,4)	0,2
Среднее значение ППЛС (± станд. откл.)	1,5 (1,4)	1,6 (1,5)	1,7 (1,4)	0,4
Среднее значение ПНЛС (± станд. откл.)	0,5 (0,8)	0,6 (1,2)	0,7 (1,2)	0,9
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение (± станд. откл.)	5,2 (1,5)	6,0 (1,8)	5,8 (1,9)	0,001
Среднее число сопутствующих заболеваний (± станд. откл.)	3,2 (2,9)	3,3 (2,8)	2,8 (3,0)	0,22
Артериальная гипертензия (n, %)	41 (29,3)	68 (36,0)	22 (30,6)	0,41
Сахарный диабет (n, %)	23 (16,4)	31 (16,4)	7 (9,7)	0,45
Ишемическая болезнь сердца (n, %)	40 (28,6)	49 (25,9)	11 (15,3)	0,1
Цереброваскулярные заболевания (n, %)	38 (27,1)	68 (36)	25 (34,7)	0,22
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	39 (27,9)	76 (40,2)	28 (38,9)	0,06
Инфаркт миокарда (n, %)	9 (6,4)	21 (11,1)	18 (25)	0,001

Таблица 6

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа для определения предикторов антихолинергической нагрузки в популяции пациентов пожилого и старческого возраста

Предиктор	Станд. ошибка	тест Вальда	Степ. своб.	p	ОШ	(95 % ДИ)	
						Верх.	Ниж.
Сопутствующая патология	-0,007 (0,036)	0,039	1	0,884	0,63	0,525	0,735
Пол	-0,161 (0,227)	0,503	1	0,478	0,851	0,746	0,957
Возраст	0,029 (0,016)	3,303	1	0,069	1,029	0,998	1,061
Полипругмазия	0,386 (0,051)	57,485	1	0,001	1,47	1,331	1,626
Число госпитализаций	-0,187 (0,11)	2,89	1	0,089	0,83	0,668	1,03
Индекс коморбидности Чарлсона	-0,001 (,061)	000	1	0,987	0,999	0,801	1,197
Артериальная гипертензия	-0,502 (,24)	4,335	1	0,037	0,605	0,485	0,725
Ишемическая болезнь сердца	-0,798 (0,323)	6,121	1	0,013	0,450	0,389	0,511
Хроническая сердечная недостаточность	0,842 (0,306)	7,569	1	0,006	2,322	2,115	2,529
Сахарный диабет	1,222 (0,346)	12,472	1	0,000	3,393	3,001	3,785

Как показано в табл. 6, бинарная логистическая регрессия, полипрагмазия, гипертония, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и диабет были тесно связаны с назначением препаратов с антихолинергической активностью. Однако назначенные препараты первого уровня, вызывающие низкие антихолинергические побочные реакции, не были связаны с увеличением частоты госпитализаций. Кроме того, увеличение потенциально не рекомендованных лекарственных средства (ПНЛС) и полипрагмазии было связано с увеличением общего АСВ.

### Обсуждение

Наше исследование было посвящено оценке распространённости назначения препаратов с антихолинергическими свойствами и определению предикторов антихолинергической нагрузки у пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационары г. Москвы. Проведённый анализ обнаружил назначение препаратов с антихолинергическими свойствами у 41,8 % пациентов. Этот показатель оказался ниже результатов, опубликованных *Weichert I, et al.* для госпитализированных пациентов (60,8 %) [23], но близким к данным других исследований [24, 25], оценивавших распространённость указанных назначений в общей популяции пациентов. Проведённое исследование продемонстрировало, что увеличение балла по шкале АСВ наблюдалось у пациентов старшего возраста, у пациентов старше 85 лет показатели были максимальными ( $1,1 \pm 1,1$  против  $0,7 \pm 1,1$  для возрастной подгруппы 65—74 лет и  $0,6 \pm 1,1$  для пациентов 75—84 лет,  $p = 0,001$ ). Увеличение с возрастом пациентов распространённости такой сопутствующей патологии, как хроническая сердечная недостаточность, отмеченное в нашем исследовании, согласуется с данными других авторов [26, 27]. По данным исследования *Salahudeen MS, et al.* (2015), распространённость воздействия антихолинергических препаратов в популяции пожилых пациентов варьировала от 22,8 до 55,9 % (при использовании различных шкал), многофакторный регрессионный анализ показал, что количественные оценки антихолинергического бремени по всем использованным шкалам были в значительной степени связаны с общим числом госпитализаций, с госпитализациями из-за падений, длительностью пребывания в стационаре и посещениями врачей общей практики ( $p < 0,001$ ), самыми сильными предикторами этих исходов были показатели антихолинергической нагрузки, возраст 85 лет и старше, женский пол и полипрагмазия. Отличием данного исследования был средний балл антихолинергической нагрузки  $0,33 \pm 0,61$ , что значительно меньше результатов, полученных в нашем исследовании ( $0,71 \pm 1,1$ ) [28].

Проведённое нами исследование продемонстрировало, что антихолинергическая нагрузка формировалась преимущественно из препаратов, относящихся к уровню 1 (95 %), лишь в 3,3 % случаев отмечалось назначение препаратов уровня 3. Похожие результаты, подтверждающие значимость препаратов со слабо выраженными антихолинергическими свойствами в общей величине антихолинергической нагрузки, были показаны в работе *Weichert I, et al.* [23].

В отличие от других исследований опубликованных *Lowry E, et al.*, и *Shuichi W, et al.* [15, 16], наши результаты показали, что величина антихолинергической нагрузки, выраженная в баллах по шкале АСВ, не влияет на риск повышения частоты госпитализации среди пожилых пациентов. Это может быть связано с различиями в дизайне исследования и характеристиках исследуемой популяции. Также у пациентов в этом исследовании был более низкий индекс коморбидности по Чарльсону, чем в этих исследованиях.

В нашей работе было установлено, что сочетание полипрагмазии и использования потенциально не рекомендованных лекарственных средств может выступать в качестве фактора риска увеличения частоты госпитализаций. Ранее опубликованные работы отмечали ассоциацию общего числа препаратов, используемых пожилыми пациентами, с величиной антихолинергической нагрузки [20, 22, 27].

Использование бинарной логистической регрессии позволило обнаружить, что, по данным нашего исследования, величина антихолинергической нагрузки не являлась значимым предиктором увеличения частоты госпитализации. Была отмечена положительная связь между полипрагмазией и величиной антихолинергической нагрузки. У пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет, отмечался более высокий показатель балла по шкале антихолинергической нагрузки (АСВ). Стоит отметить, что в настоящий момент имеются сообщения о том, что препараты с антихолинергическими свойствами обладают проаритмическим и проишемическим действием [30].

### Ограничения исследования

Ограниченный размер выборки не позволял анализировать все потенциальные прогностические ковариаты. Кроме того, используя для анализа данные медицинской документации пациентов, отражавшие анамнез до момента включения в исследование, мы не могли определить продолжительность использования антихолинергических средств и их дозу.



## Заключение

Проведённое фармакоэпидемиологическое исследование продемонстрировало высокий уровень распространённости назначений препаратов с антихолинергическими свойствами в популяции пациентов пожилого и старческого возраста (41,9 % пациентов (ДИ 95 %: 41,1-42,7)). Средний балл по шкале АСВ составил  $0,71 \pm 0,06$  (IQR 1-7). Вероятность воздействия АСВ составила 1,47 (ДИ 95 % = 1,33-1,63). Назначение препаратов с антихолинергической нагрузкой не было связано с увеличением частоты госпитализации (ОШ: 0,83,  $p = 0,089$ ). Пациенты с баллом по шкале АСВ, отличным от 0, имели более высокие показате-

тели назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ОШ: 1,29,  $p = 0,02$ ). Была выявлена ассоциация полипрагмазии с высокими показателями по шкале АСВ ( $p = 0,001$ ).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Участие авторов.** Аль-Раджави Али — проведение исследования, проведение расчётов, написание текста публикации; Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. — редактирование текста публикации; Бутранова О.И. — написание текста публикации, редактирование текста публикации; Переверзев А.П. — проведение исследования.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Аль-Раджави Али

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alirajawi4075@gmail.com

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

### Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

### Ушкалова Елена Андреевна

д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

### Бутранова Ольга Игоревна

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

### Переверзев Антон Павлович

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКЦ, член Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ), Москва

### Al-Ragawi Ali

*Corresponding author*

e-mail: alirajawi4075@gmail.com

Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

### Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

### Ushkalova Elena

MD, PhD, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the RUDN University, Moscow

### Butranova Olga

PhD, associated professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the RUDN University, Moscow

### Pereverzev Anton

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

PhD, Researcher of the Laboratory of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Member of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians (RAGG), Moscow

## Литература / References

1. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1333-41.
2. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci.* 2009;30:87-92.
3. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med.* 2000;93(9):457-62. pmid:11089480.
4. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2203-2210.
5. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676-682.
6. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. *Drugs Aging.* 2005;22:69-82.

7. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:2195-2201.
8. Hopcroft P, Peel NM, Poudel A, et al. Prescribing for older people discharged from the acute sector to residential aged-care facilities. *Intern Med J.* 2014;44:1034-7.
9. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD008165.
10. Block CK, Logue E, Thaler NS, et al. The interaction between medical burden and anticholinergic cognitive burden on neuropsychological function in a geriatric primary care sample. *Arch Clin Neuropsychol.* 2015;30(2):105-113.
11. Murray AM, Levkoff SE, Wetle TT, et al. Acute delirium and functional decline in the hospitalized elderly patient. *J Gerontol.* 1993;48:M181-6.
12. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225-33.

13. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-31.
14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.
15. Shuichi W, Takahide F, Kosuke K. Risk of hospitalization associated with anticholinergic medication for patients with dementia. *Psychogeriatrics.* 2018;18:57-63
16. Lowry E, Woodman R, Soiza R, et al. Drug burden index, physical function, and adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1584-1591.
17. Boustani M, Campbell N, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4(3):311-20.
18. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale—2012 Update. Available: [www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB\\_scale\\_-\\_legal\\_size.pdf](http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scale_-_legal_size.pdf).
19. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-218.
20. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, et al. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:170-5.
21. Pozzi C, Lapi F, Mazzaglia G, et al. Is suboptimal prescribing a risk factor for poor health outcomes in community-dwelling elders? The ICARE Dicomano study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:954-60.
22. Bhattacharya R, Chatterjee S, Carnahan RM, Aparasu RR. Prevalence and predictors of anticholinergic agents in elderly outpatients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:434-441.
23. Weichert I, Romero R, Tolonen J, Lebus C, et al. Anticholinergic medications in patients admitted with cognitive impairment or falls (AMiCI). The impact of hospital admission on anticholinergic cognitive medication burden. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Oct;43(5):682-694. doi: 10.1111/jcpt.12694. Epub 2018 May 4.
24. Rémillard AJ. A pharmacoepidemiological evaluation of anticholinergic prescribing patterns in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1996 May;5(3):155-64
25. Sujita WN, Sarah NH, Simon H, Prasad SN. Anticholinergic Component of the Drug Burden Index and the Anticholinergic Drug Scale as Measures of Anticholinergic Exposure in Older People in New Zealand: A Population-Level Study. *Drugs & Aging.* 2013;11:927-934.
26. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, et al. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:218-223.
27. Satabdi C, Sandhya M, Jeffrey TS, Rajender RA. Prevalence and Predictors of Anticholinergic Medication Use in Elderly Nursing Home Residents with Dementia. *Drugs and aging.* 2010;12:987-997.
28. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:85-90.
29. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168: 508-513.
30. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax.* 2013;68:114-116.
31. Jyrkka J, H Enlund, P Lavikainen, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 20(2011), pp. 514-522.