



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Антихолинергическая нагрузка у пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.А. Шаталова¹, С.В. Батюкина¹, М.С. Черняева, к.м.н.², А.И. Кочетков, к.м.н.¹, Е.Ю. Эбзеева, к.м.н.¹, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,3}

Адрес для переписки: Наталья Андреевна Шаталова, natalia.sh2018@gmail.com

Для цитирования: Шаталова Н.А., Батюкина С.В., Черняева М.С. и др. Антихолинергическая нагрузка у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-16-21

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста. Хроническая болезнь почек (ХБП) – одна из наиболее часто выявляемых сопутствующих патологий у пациентов с ФП. Существует множество исследований о снижении когнитивных функций у пациентов с ФП, однако патофизиологические механизмы когнитивных нарушений до конца не изучены. В частности, подобные нарушения могут быть обусловлены приемом антихолинергических средств.

Цель исследования – проанализировать лекарственные назначения у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП с позиции уровня антихолинергической нагрузки (АХН).

Материал и методы. Проанализировано 180 историй болезни пациентов с ФП и ХБП стадии С3а и пациентов с ФП и ХБП стадий С3б и С4 терапевтического отделения (первая и вторая группы соответственно) и 238 историй болезни пациентов с аналогичными заболеваниями кардиологического отделения (третья и четвертая группы) Госпиталя ветеранов войн № 2 г. Москвы. Для оценки АХН использовали шкалу АСВ (Anticholinergic Cognitive Burden Scale).

Результаты. В каждом отделении большинство пациентов имели общую сумму баллов 1 по шкале АХН (48 (49,5%) больных первой группы, 31 (38%) пациент второй группы, 64 (43,5%) пациента третьей группы, 26 (28,6%) больных четвертой группы). Пациентов с 2 баллами по шкале АСВ насчитывалось 38 (39%), 31 (38%), 64 (43,5%) и 26 (28,6%) соответственно. Наиболее часто назначаемыми препаратами с АХН были метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, варфарин и дигоксин как в монорежиме, так и в комбинации.

Вывод. Подавляющее большинство госпитализированных пациентов с ФП и ХБП в возрасте старше 65 лет получают препараты с антихолинергическим действием, что требует оптимизации фармакотерапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нежелательные лекарственные реакции, антихолинергическая нагрузка

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма, частота которого возрастает по мере старения западного населения [1]. При этом ФП считается одной из наиболее часто диагностируемых сердечных аритмий у пожилых людей [2]. Прогрессирующее увеличение возраста представляет один из самых сильных факторов риска развития ФП, а у больных с ФП пожилой и старческий возраст считают одним из самых сильных предикторов смертности, он является составной частью шкалы CHA2DS2-VASc [3].

В ряде исследований доказано влияние ФП на снижение когнитивных функций у пожилых людей и повышение риска развития деменции [4, 5]. Впервые взаимосвязь

между ФП и когнитивными нарушениями отмечалась в Роттердамском исследовании, проведенном в Нидерландах. Исследователи зафиксировали более чем двукратное увеличение распространенности деменции у пациентов с ФП в возрасте 55 лет и старше [6]. ФП диагностирована у 195 из 6584 пациентов, деменция – у 276, когнитивные нарушения – у 635 человек. В немецком исследовании с участием 122 пациентов с ФП без инсульта в анамнезе и 564 пациентов без ФП, прошедших тестирование когнитивных функций, у больных с ФП результаты соответствующих когнитивных тестов, характеризующих способность к обучению, память и исполнительные (управляющие) функции, были статистически значимо хуже [7].



О повышенном риске деменции, ассоциированной с ФП, сообщалось во вторичном анализе исследований ONTARGET и TRASCEND [8], финском исследовании сердечно-сосудистых факторов риска, старения и деменции (CAIDE) [9] и других работах [10].

Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие связь ФП с нарушением когнитивных функций, а также возникновением деменции, патофизиологические механизмы этой взаимосвязи требуют уточнения. Течение ФП нередко осложняется сопутствующей патологией. В частности, у пациентов с неклапанной ФП, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, широко распространена (26–32%) хроническая болезнь почек (ХБП) [11]. Согласно данным обсервационных исследований, ФП предрасполагает к развитию и прогрессированию ХБП. Так, у пациентов с ФП риск развития ХБП на 64% выше, чем у пациентов без ФП [12].

Снижение когнитивных функций у пациентов с ФП и ХБП может быть обусловлено приемом лекарственных средств (ЛС), блокирующих действие ацетилхолина в отношении М-холинорецепторов. Подобные средства называются антихолинэргическими [13].

Антихолинэргическая нагрузка (АХН) – кумулятивный эффект при назначении одного или нескольких средств с антихолинэргическими свойствами [13]. Обычно антихолинэргические препараты назначают пожилым больным, поскольку именно эти препараты используются для лечения многих возраст-ассоциированных заболеваний [14]. Типичными примерами являются ЛС, применяемые при инфекциях мочевыводящих путей, бронхиальной астме, эпизодах возбуждения, а также антагонист витамина К варфарин.

Поскольку холинэргическая система головного мозга играет важную роль в обучении, памяти и эмоциональной регуляции [15], имеются теоретические основания полагать, что использование антихолинэргических препаратов способно непреднамеренно усугубить психологические проблемы у пациентов данной возрастной когорты. Так, по данным ряда исследований, длительная АХН ассоциируется с ухудшением когнитивных функций, снижением физического статуса, повышением риска падений [16].

P. Hanlon и соавт. [17] провели количественную оценку АХН в большой когорте пациентов пожилого и среднего возраста с использованием десяти различных шкал АХН. Полученные результаты продемонстрировали, что использование антихолинэргических препаратов достаточно распространенное (8–18%) явление и АХН ассоциируется с развитием неблагоприятных исходов.

С учетом взаимосвязи между воздействием антихолинэргических средств и плохими клиническими исходами у пожилых лиц представляется целесообразной точная количественная оценка АХН для определения соотношения риска и пользы при назначении или отмене некоторых ЛС [18].

Существует множество шкал для количественной оценки АХН, в частности шкала антихолинэргических препаратов (ADS) [19], шкала антихолинэргической когнитивной нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB) [20], шкала антихолинэргического риска (ARS) [21]. Чаще применяется шкала ACB, где все ЛС распределены на четыре

категории – от отсутствия антихолинэргической активности (оценка – 0) до высокой антихолинэргической активности (оценка – 3). Баллы рассчитываются путем подсчета по каждому отдельному ЛС, которое принимает пациент, а затем их суммируют для получения общего балла.

Многие исследователи признают важность учета потенциальных рисков при назначении ЛС с центральными антихолинэргическими эффектами при оказании медицинской помощи пожилым пациентам, особенно при наличии у них когнитивных расстройств.

Исходя из сказанного, целью настоящего исследования стал анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП в аспекте уровня АХН.

Материал и методы

Проанализировано 180 историй болезни пациентов терапевтического отделения и 238 историй болезни пациентов кардиологического отделения Госпиталя ветеранов войн № 2 г. Москвы. Для анализа использовали шкалу антихолинэргической нагрузки ACB [20]. Критериями включения в исследование служили:

- 1) наличие ФП;
- 2) возраст пациента в период госпитализации – 65 лет и старше.

Сравнительная характеристика пациентов, получавших лечение в терапевтическом и кардиологическом отделениях, представлена в табл. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФП и ХБП, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении

Показатели	Группа 1: ФП + ХБП стадии С3а (n = 98)	Группа 2: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 82)
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	88 [82; 90]	88 [85; 91]
Женщины/мужчины, абс. (%)	80 (82)/18 (18)	70 (85)/12 (15)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	38 (39)	30 (37)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	55 (56)	46 (56)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	4 (4)	5 (6)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51,9 [48; 54,84]	36 [32; 41]
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, Ме [Q1; Q3]	7 [6; 8]	7,5 [6; 8]
CHA2DS2-VASc, балл, Ме [Q1; Q3]	6 [5; 7]	6 [5; 7]
Средний балл по HAS-BLED, Ме [Q1; Q3]	3 [3; 4]	3 [2,25; 3]
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	7 [6; 9]	8 [6; 9]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	98 (100)	82 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	21 (21)	26 (32)
Стенокардия II–III ФК, абс. (%)	82 (84)	71 (87)
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	98 (100)	82 (100)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	33 (34)	24 (29)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	11 (11)	9 (11)
Сахарный диабет, абс. (%)	24 (24)	32 (39)
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	17 (17)	9 (11)

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ФК – функциональный класс. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).



Пациенты терапевтического отделения были разделены на две группы (первую и вторую) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (расчет осуществлялся по формуле СКД-ЕП) [22]. Первую группу составили 98 пациентов (в частности, 18 мужчин (18%)) с ХБП стадии С3а (средний возраст – 88 [82; 90] лет), вторую – 82 пациента (в том числе 12 (15%) мужчин) с ХБП стадий С3б и С4 (средний возраст – 88 [85; 91] лет). По результатам анализа историй болезни пациенты кардиологического отделения были также разделены на две группы (третью и четвертую). В третью группу вошли 147 пациентов (в том числе 42 мужчины) с ХБП стадии С3а (средний возраст – 85 [78; 90] лет), в четвертую – 91 пациент

(в частности, 18 мужчин) с ХБП стадий С3б и С4 (средний возраст – 82 [88; 92] года).

Исходя из данных историй болезни, индекс коморбидности Чарлсон у пациентов первой группы терапевтического отделения составил 7, пациентов второй группы – 7,5, у пациентов третьей и четвертой групп кардиологического отделения – 6 и 7 соответственно. Медиана максимального количества назначенных препаратов в первой группе составила 7, во второй – 8, в третьей и четвертой – 8. Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программного пакета IBMSPSS Statistics Base 22.0.

Результаты

Терапевтическое отделение. Согласно результатам анализа, у пациентов первой и второй групп медиана АХН составила 1 [1; 2] балл (табл. 3). В первой группе пациентов с суммой баллов 1 по шкале АХН насчитывалось 48 (49,5%), во второй – 31 (38%). В первой группе наиболее часто назначаемым препаратом с АХН был метопролол (n = 35), за ним следовал фуросемид (n = 8). Во второй группе лидировал фуросемид (n = 15), второе место занимал метопролол (n = 14).

По шкале АХН пациентов с суммой баллов 2 в первой группе насчитывалось 38 (39%), во второй – 31 (38%). У пациентов обеих групп в листах назначений имела место комбинация двух препаратов с АХН 1 балл. Кроме того, в листах назначений чаще встречалась комбинация фуросемида и метопролола (19 (19%) пациентов в первой группе и 21 (26%) – во второй). На втором месте по частоте встречаемости в обеих группах оказалась комбинация фуросемида и изосорбида динитрата (6 (6%) и 7 (8,5%) пациентов соответственно).

Общий балл 3 по шкале АХН имел место у 6 (6%) пациентов первой и 6 (7%) пациентов второй группы. В первой группе 4 (4%) пациента получили комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата и 2 (2%) пациента – комбинацию фуросемида, изосорбида динитрата, галоперидола. Во второй группе 4 (4%) пациента использовали комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата, 1 (1,2%) пациент – комбинацию метопролола, фуросемида и дигоксина и 1 (1,2%) пациент – комбинацию фуросемида, изосорбида динитрата, галоперидола.

В первой группе, согласно листам назначений, выявлен один пациент с 4 баллами по шкале АХН. Ему была назначена комбинация из четырех препаратов с 1 баллом (метопролол + фуросемид + изосорбида динитрат + варфарин). Во второй группе оказались 2 (2,4%) пациента с 4 баллами по шкале АХН. В первом случае это была комбинация из четырех препаратов с 1 баллом (метопролол + фуросемид + изосорбида динитрат + варфарин), во втором – комбинация препарата с 1 баллом фуросемида и препарата с 3 баллами метоклопрамида.

Кардиологическое отделение. Медиана суммарного балла по шкале АХН в обеих группах составила 1 [1; 2] (табл. 4). С суммой баллов 1 по шкале АХН в третьей группе было 64 (43,5%) пациента, в четвертой – 26 (28,6%). По шкале АХН пациентов с общим баллом 2 в третьей группе было 33 (36%), в четвер-

Таблица 2. Характеристика пациентов с ФП и ХБП, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении

Показатели	Группа 1: ФП + ХБП стадии С3а (n = 147)	Группа 2: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 91)
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	85 [78; 90]	82 [88; 92]
Женщины/мужчины, абс. (%)	105 (71,4)/42 (28,6)	73 (80,2)/18 (19,8%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	61 (42)	36 (40)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	73 (49)	45 (49,5)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	13 (9)	10 (11)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52 [48; 56]	39 [31; 42]
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, Ме [Q1; Q3]	6 [6; 8]	7 [6; 8]
CHA2DS2-VASc, балл, Ме [Q1; Q3]	5 [5; 6]	6 [5; 7]
Средний балл по HAS-BLED, балл, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 3]	3 [3; 3]
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	7 [6; 9]	7 [6; 9]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	147 (100)	90 (99)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	47 (32)	43 (47)
Стенокардия II–III ФК, абс. (%)	117 (79)	80 (88)
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	146 (99)	91 (100)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	33 (22)	35 (38)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	20 (14)	19 (21)
Сахарный диабет, абс. (%)	37 (25,2)	23 (25)
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	23 (15,6)	14 (15,4)

Таблица 3. Сравнительная характеристика АХН у пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении

Показатели	Группа 1: ФП + ХБП стадии С3а (n = 98)	Группа 2: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 82)
АХН, балл, Ме [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
Количество пациентов с 0 баллов по шкале АХН, абс. (%)	5 (5,1)	11 (13,4)
Количество пациентов с 1 баллом по шкале АХН, абс. (%)	48 (49,5)	31 (38)
Количество пациентов с 2 баллами по шкале АХН, абс. (%)	38 (39)	31 (38)
Количество пациентов с 3 баллами по шкале АХН, абс. (%)	6 (6)	6 (7)
Количество пациентов с 4 баллами по шкале АХН, абс. (%)	1 (1)	2 (2,4)



той – 37 (25%), суммарным баллом 3 по шкале АХН – 15 (10,2%) и 12 (13,2%) соответственно. С суммарным баллом 4 по шкале АХН в каждой группе насчитывалось по два пациента (1,4 и 2,1% соответственно).

Пациентам третьей группы с суммарным баллом 1 из препаратов с антихолинергической активностью чаще назначали метопролол – 39 (26,5%), а также фуросемид – 20 (13,6%). В четвертой группе на первом месте оказался фуросемид (13 (14,2%) пациентов), далее следовал метопролол (12 (13%) больных).

У пациентов обеих групп с общим баллом 2 лидировала комбинация метопролола и фуросемида (оба ЛС по 1 баллу по шкале АХН): 18 (12,2%) пациентов третьей группы, 19 (21%) – четвертой. На втором месте в третьей группе оказалась комбинация фуросемида и метопролола. В четвертой группе назначалась комбинация фуросемида и изосорбида динитрата.

У пациентов обеих групп с суммарным баллом 3 по шкале АХН наиболее часто назначаемой комбинацией препаратов с антихолинергической активностью стала комбинация метопролола, фуросемида и изосорбида динитрата (6 (4%) пациентов третьей группы, 7 (7,7%) – четвертой). Второе место в третьей группе заняла комбинация фуросемида, метопролола и варфарина (1 (2%) пациент), в четвертой – комбинация метопролола, фуросемида и дигоксина (3 (3%) пациента).

Суммарный балл 4 по шкале АХН имел место у двух пациентов в каждой группе. В третьей группе один пациент получал комбинацию метопролола, фуросемида, дигоксина, варфарина, другой – комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата, дигоксина. В четвертой группе один пациент принимал препарат с 3 баллами по шкале АХН – клемастин в сочетании с метопрололом с 1 баллом по шкале АХН, другой – комбинацию метопролола, фуросемида, дигоксина, варфарина.

Обсуждение

Одним из важнейших этапов прогноза возникновения нежелательных реакций является использование шкал оценки АХН [19, 23]. Шкала АХН АСВ считается наиболее распространенной и наиболее полной. При ее разработке учитывалась информация о почти 500 ЛС, которые чаще всего назначаются в Системе медицинского обслуживания ветеранов Бостона. Каждому ЛС, поименованному в списке, присуждаются баллы в зависимости от степени АХН. ЛС помещают в одну из трех шкал, различающихся по силе и наличию/отсутствию у данного ЛС клинических проявлений антихолинергической активности.

Согласно шкале АХН, степень АХН подразделяется на умеренную (1 балл) и значительную (2 и 3 балла).

Препараты с умеренными антихолинергическими эффектами проявляют антихолинергическую активность (плазма крови) или сродство к мускариновым рецепторам *in vitro*. Тем не менее в ходе исследований влияние на когнитивные функции не установлено. У ЛС со значительной степенью АХН выявлено клинически значимое влияние на когнитивные функции: согласно результатам исследований, риск развития когнитивных нарушений у пациентов, имеющих хотя бы 1 балл по шкале АСВ, в 1,45 раза выше, чем у тех, у кого АХН нет [24].

Таблица 4. Сравнительная характеристика АХН у пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении

Показатели	Группа 3: ФП + ХБП стадии С3а (n = 147)	Группа 4: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 91)
АХН, балл, Ме [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
Количество пациентов с 0 баллов по шкале АХН, абс. (%)	27 (18,4)	21 (23)
Количество пациентов с 1 баллом по шкале АХН, абс. (%)	64 (43,5)	26 (28,6)
Количество пациентов с 2 баллами по шкале АХН, абс. (%)	37 (25)	33 (33)
Количество пациентов с 3 баллами по шкале АХН, абс. (%)	15 (10,2)	12 (13,2)
Количество пациентов с 4 баллами по шкале АХН, абс. (%)	2 (1,4)	3 (3,3)

Помимо препаратов, классифицируемых как антихолинергические, в шкалу АСВ входят ЛС, обладающие холинолитическими свойствами, но не классифицируемые как таковые. Например, преднизолон, теофиллин, дигоксин, нифедипин, ранитидин, дипиридамол, кодеин, каптоприл характеризуются холинолитическими свойствами [25].

Как показало наше исследование, большинство пациентов обеих групп в каждом отделении имели 1 балл по шкале АХН. У пациентов с количеством баллов > 1 обычно в листе назначений имела место комбинация из нескольких препаратов с 1 баллом по шкале АХН. Важно обращать внимание на препараты со слабым антихолинергическим потенциалом при назначении и обзоре ЛС. Результаты ряда исследований также указывают на высокую частоту назначения низкопотенциальных антихолинергических препаратов, особенно ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, у пожилых пациентов [26, 27]. Кумулятивный антихолинергический эффект, ассоциированный с более высокими баллами по шкалам АХН, связан с повышенным риском госпитализаций и смертности [28, 29].

В нашем исследовании наиболее часто назначаемыми препаратами как в терапевтическом, так и в кардиологическом отделении были преимущественно препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, дигоксин, варфарин. Данные препараты назначались как в монорегиме, так и в комбинации. Как уже отмечалось, каждый из этих препаратов имеет 1 балл по шкале АХН.

Fr. Erolı и соавт. [30] в ходе экспериментального исследования полипрагмазии на взрослых самках мышей отметили, что применение более пяти препаратов, одним из которых является метопролол, влечет за собой значительное снижение когнитивных функций. У лабораторных животных наблюдалось значительное ухудшение распознавания объектов и контекстуальной памяти, связанной со страхом, а также значительное снижение определенных белков, участвующих в путях, необходимых для консолидации этих типов воспоминаний, по сравнению с животными, находившимися на стандартной диете.



K.L. Lanctôt и соавт. (2014) [31] оценивали когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших препараты с АХН. По результатам исследования, около 50% пациентов принимали метопролол или атенолол, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывающие антиадренергическое действие, но не продемонстрировавшие заметного связывания с мускариновыми рецепторами *in vitro*. Бета-блокаторы были исключены из шкалы АСВ, чтобы выяснить, остается ли предполагаемый антихолинергический риск значимым предиктором когнитивных функций. Основные анализы были повторены с использованием шкалы в модели, которая также контролировала использование метопролола или атенолола. Увеличение по шкале АСВ на одну единицу замедлило выполнение тестов ТМТ-А и ТМТ-В на 4 и 10 секунд соответственно. В этой модели применение метопролола или атенолола ассоциировалось с худшими результатами тестов ТМТ-А ($\beta = 0,224$; $p = 0,006$), ТМТ-В ($\beta = 0,217$; $p = 0,009$) и названия животных ($\beta = -0,221$; $p = 0,007$).

М.-Р. Fortin и соавт. (2017) [32] провели анализ назначений препаратов с АХН на амбулаторном этапе у пациентов пожилого возраста: 50% испытуемых ($n = 67$) был рекомендован как минимум один препарат с АХН, а 16% ($n = 21$) – два и более. Самыми распространенными в данном исследовании препаратами с АХН были

сердечно-сосудистые (фуросемид, гидрохлоротиазид, дигоксин), антидепрессанты (пароксетин, сертралин, флуоксетин) и спазмолитические ЛС (оксибутина гидрохлорид). Количество препаратов с антихолинергическими свойствами, которые принимали пациенты, ассоциировалось со снижением производительности при выполнении заданий, оценивающих вербальную память ($p < 0,05$). Батареи нейропсихологических тестов выявили статистически значимое неблагоприятное влияние применения препаратов с антихолинергической активностью на эпизодическую вербальную память. Взаимосвязи АХН с результатами тестирования других когнитивных функций не установлено.

Заключение

Назначение медикаментозной терапии пациентам с полиморбидной патологией требует тщательного подхода. Важно соблюдать осторожность при назначении препаратов с АХН, поскольку неправильный выбор препарата значительно увеличивает риск возникновения нежелательных реакций. Сказанное особенно актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, когда вопрос сохранности когнитивных функций стоит максимально остро. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sumeet S.C., Rasmus H., Kumar N., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129 (8): 837–847.
2. Gerald V.N., Helen V., Jay L., Kathy L.S. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am. J. Cardiol*. 2009; 104 (11): 1534–1539.
3. Gregory Y.H.L. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS₂ score=1]: Simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (4): 683–685.
4. Graff-Radford J., Madhavan M., Vemuri P., et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging. *Alzheimers Dement*. 2016; 12 (4): 391–398.
5. Washida K., Kowa H., Hamaguchi H., et al. Validation of the R2CHADS2 and CHADS2 scores for predicting post-stroke cognitive impairment. *Intern. Med*. 2017; 56 (20): 2719–2725.
6. Ott A., Breteler M.M., Bruyne M.C., et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study. Stroke*. 1997; 28 (2): 316–321.
7. Stefan K., Christian O., Thomas D., et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur. Heart J*. 2008; 29 (17): 2125–2132.
8. Marzona I., O'Donnell M., Teo K., et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012; 184 (6): 329–336.
9. Rusanen M., Kivipelto M., Levälähti E., et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J. Alzheimers Dis*. 2014; 42 (1): 183–191.
10. Nan L., Tze-Fan C., Chia-Jen L., et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation – a nationwide population-based cohort study. *Int. J. Cardiol*. 2015; 199: 25–30.
11. Proietti M., Deirdre A.L., Lip G.Y.H. Chronic kidney disease, time in therapeutic range and adverse clinical outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: observations from the SPORTIF trials. *EBioMedicine*. 2016; 8: 309–316.
12. Stefil M., Nabrdalik K., Lip G.Y.H. Renal disease and atrial fibrillation. *Card. Electrophysiol. Clin*. 2021; 13 (1): 95–112.
13. Сычев Д.А., Орехов Р.Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (4): 81–84.
14. Moore A.R., O'Keefe S.T. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999; 15 (1): 15–28.
15. Van Waarde A., Ramakrishnan N.K., Rybczynska A.A., et al. The cholinergic system, sigma-1 receptors and cognition. *Behav. Brain Res*. 2011; 221 (2): 543–554.
16. Risacher S.L., McDonald B.C., Tallman E.F., et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol*. 2016; 73 (6): 721–732.



17. Hanlon P, Quinn T.J., Gallacher K.I., et al. Assessing risks of polypharmacy involving medications with anticholinergic properties. *Ann. Fam. Med.* 2020; 18 (2): 148–155.
18. Byrne C.B., Walsh C., Cahir C., et al. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open.* 2018; 8 (7): e022500.
19. Boustani M., Campbell N., Stephanie M., et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Health.* 2008; 4 (3): 311–320.
20. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46 (12): 1481–1486.
21. James R.L., Salow M.J., Michael C.A., McGlinchey R.E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (5): 508–513.
22. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.
23. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016.
24. Han L., McCusker J., Cole M., et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161 (8): 1099–1105.
25. Mintzer J., Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J. R. Soc. Med.* 2000; 93 (9): 457–462.
26. Green A.R., Reifler L.M., Boyd C.M., et al. Medication profiles of patients with cognitive impairment and high anticholinergic burden. *Drugs Aging.* 2018; 35 (3): 223–232.
27. Richardson K., Fox C., Maidment I. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 2019; 367: l6213.
28. Gnjidic D., Hilmer S.N., Hartikainen S., et al. Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's disease: a national population cohort study. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e83224.
29. Mate K.E., Kerr K.P., Pond D., et al. Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs Aging.* 2015; 32 (2): 159–167.
30. Erol F., Johnell K., Latorre-Leal M., et al. Long-term exposure to polypharmacy impairs cognitive functions in young adult female mice. *Ageing (Albany NY).* 2021; 13 (11): 14729–14744.
31. Lanctôt K.L., O'Regan J.B., ScSchwartz Y. Assessing cognitive effects of anticholinergic medications in patients with coronary artery disease. *Psychosomatics.* 2014; 55 (1): 61–68.
32. Fortin M.P., Rouch I., Dauphinot V., et al. Effects of anticholinergic drugs on verbal episodic memory function in the elderly: a retrospective, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2011; 28 (3): 195–204.

Anticholinergic Load in Patients with Atrial Fibrillation

N.A. Shatalova¹, S.V. Batyukina¹, M.S. Chernyaeva, PhD², A.I. Kochetkov, PhD¹, Ye.Yu. Ebzeeva, PhD¹, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Hospital for War Veterans № 2

³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical

Contact person: Natalia A. Shatalova, natalia.sh2018@gmail.com

Relevance. Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequent cardiac arrhythmias among elderly people. Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common comorbidities in patients with AF. There are many studies on cognitive decline in patients with AF, but the pathophysiological mechanisms of cognitive impairment have not been fully studied. One of the reasons may be taking anticholinergic drugs.

The purpose of the study was the analysis of drug prescriptions in patients over 65 years of age with AF and CKD in terms of the level of anticholinergic load (ACL).

Material and methods. 238 case histories of the cardiology department and 180 case histories of patients of the therapeutic department of the Veterans of Wars Hospital № 2 in Moscow were analyzed. In each department, patients were divided into 2 groups: patients with AF in combination with CKD C3a and patients with AF in combination with CKD C3b and C4. The Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) was used to assess ACL.

Results. In each department, the largest number of patients had a total score of 1 on the AHN scale (48 people (49.5%) in group 1, 31 (38%) in group 2, 64 people (43.5%) in group 3, 26 people (28.6%) in group 4).

The number of patients with 2 points on the ACB scale was 38 (39%), 31 (38%), 64 (43.5%) and 26 (28.6%), respectively, in groups 1, 2, 3 and 4. The most commonly prescribed drugs with ACL were metoprolol, furosemide, isosorbide dinitrate, warfarin and digoxin, both in monotherapy and in combination.

Conclusion. The vast majority of hospitalized patients with AF and CKD over the age of 65 receive drugs with anticholinergic action, which dictates the need to optimize pharmacotherapy.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, adverse drug reactions, anticholinergic burden