

## АНАЛИЗ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кирилочев О.О.<sup>1,2</sup>, Умерова А.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, e-mail: kirilochev@gmail.com;

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань

Целью проведенного исследования явился анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля. Были применены два валидированных инструмента: шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale и специальный раздел перечня потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом», являющийся частью разработанных Американской гериатрической ассоциацией критериев Бирса. Частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами составила 68,63% и 44,55% в соответствии с первым и вторым инструментами. Медиана антихолинергической нагрузки, рассчитанной по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, у пожилых пациентов психиатрического профиля составила 2 балла с интерквартильным размахом от 0 до 4. Исходя из данной шкалы наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами с антихолинергическим потенциалом были тиоридазин, тригексифенидил, метопролол, амитриптилин, рисперидон, трифлуоперазин, галоперидол, каптоприл. Около половины пациентов (45,45%) имели суммарный балл, свидетельствующий о повышенном риске развития неблагоприятных лекарственных реакций. В соответствии с критериями Бирса наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами с антихолинергической активностью были тиоридазин, тригексифенидил, амитриптилин, трифлуоперазин. Применение указанных шкал с целью аудита лекарственных назначений представляет собой простой и доступный метод оценки рациональности фармакотерапии и профилактики развития антихолинергических побочных эффектов у пожилых пациентов при оказании психиатрической помощи.

Ключевые слова: лица пожилого возраста, антихолинергическая нагрузка, неблагоприятные лекарственные реакции, психические заболевания, безопасность фармакотерапии.

## AN ANALYSIS OF THE ANTICHOLINERGIC BURDEN IN ELDERLY PATIENTS WITH PSYCHIATRIC DISORDERS

Kirilochev O.O.<sup>1,2</sup>, Umerova A.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: kirilochev@gmail.com;

<sup>2</sup>Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan

The aim of this study was to evaluate the anticholinergic burden in elderly patients with psychiatric disorders. Two validated tools were used: Anticholinergic Cognitive Burden Scale and a special list of the American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (>65 years of age) called «Anticholinergic drugs with strong anticholinergic properties». The frequency of prescription of drugs with anticholinergic properties was 68.63% and 44.55% according to the former and the latter tools, respectively. The median anticholinergic load estimated using the Anticholinergic Cognitive Burden Scale in elderly patients with psychiatric disorders was 2 points (interquartile range 0-4). Based on this scale, the most commonly prescribed medications with anticholinergic properties were thioridazine, trihexyphenidyl, metoprolol, amitriptyline, risperidone, trifluoperazine, haloperidol, and captopril. About half of patients (45.45%) had a total score indicating a high risk of adverse drug reactions. According to the Beers criteria, the most commonly prescribed medications with anticholinergic properties were thioridazine, trihexyphenidyl, and amitriptyline. The use of these scales for the purpose of auditing drug prescriptions represents a simple and affordable method of assessment of the rationality of drug therapy and prevention of adverse drug reactions associated with anticholinergic medications in elderly patients receiving psychiatric care.

Keywords: elderly, anticholinergic burden, adverse drug reactions, mental disorders, drug safety.

Фармакотерапия пожилых пациентов отличается повышенным риском развития неблагоприятных лекарственных реакций и требует особых подходов для обеспечения высокого уровня ее безопасности. Данный аспект связан с такими причинами, как полипрагмазия, возрастное снижение функции элиминирующих органов, наличие сопутствующей патологии, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Одним из факторов, способных привести к осложнениям лечения пожилых больных, является применение лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом. Такой способностью обладают не только истинные холиноблокаторы, но и препараты из других фармакологических групп, способные проявлять ингибирующие свойства по отношению к ацетилхолину. Снижение функционирования этого медиатора может вызывать побочные реакции как со стороны центральной нервной системы – когнитивные нарушения [1], так и со стороны внутренних органов – расстройство аккомодации, запор, задержку мочи, сухость полости рта [2]. Пожилые пациенты чувствительны к антихолинергической активности лекарственных средств не только в силу перечисленных выше особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, но и в результате возрастного снижения содержания ацетилхолина в центральной нервной системе [3]. Изучение антихолинергической нагрузки у пожилых видится особенно важным в условиях психиатрического стационара в связи со способностью многих нейротропных лекарственных препаратов проявлять антихолинергические эффекты [4, 5], наличием когнитивных нарушений у больных с психическими заболеваниями [6], развитием и прогрессированием деменции на фоне холинолитической терапии [7]. Клинически значимым негативным аспектом антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов является увеличение риска падений [8], которые могут быть напрямую ассоциированы с применением как антипсихотических средств, так и антидепрессантов, проявляющих антихолинергические свойства [9].

Оценить антихолинергическую нагрузку, не прибегая к методикам терапевтического лекарственного мониторинга, то есть определением сывороточных концентраций исследуемых лекарственных препаратов, можно с помощью специальных валидированных шкал. Данные шкалы представляют собой перечни лекарственных средств, обладающих антихолинергической активностью, часть из которых градуирует препараты в зависимости от выраженности изучаемых свойств. Подобные инструменты просты в использовании, не несут дополнительных финансовых затрат и могут оказать существенную поддержку в принятии клинических решений с целью повышения безопасности фармакотерапии пожилых пациентов.

Целью нашего исследования явился анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля.

## Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 220 пациентов старше 65 лет, получавших медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара. Все пациенты имели в листах назначений 5 и более лекарственных препаратов, один из которых в соответствии с международной анатомо-терапевтическо-химической классификацией относился к категориям N05 (психолептики) и N06 (психоаналептики), что явилось критерием включения. Данный подход к дизайну исследования продиктован, прежде всего, стремлением оценить риски антихолинергических побочных эффектов у пожилых пациентов в условиях психиатрического стационара и полипрагмазии.

Для оценки антихолинергической нагрузки нами были использованы 2 инструмента. Первый – валидированная шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale [10, 11], состоящая из 99 лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами, разделенных на 3 уровня в зависимости от выраженности данных свойств. Препаратам первого уровня присваивается 1 балл ввиду наличия информации об антихолинергическом потенциале в экспериментальных условиях, препаратам второго уровня, имеющим данные по антихолинергической активности в клинических условиях при использовании в высоких дозах, – 2 балла. Лекарственные средства, проявляющие подобные свойства в средних терапевтических дозах, отнесены к третьему уровню с присвоением 3 баллов.

Второй инструмент – перечень потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет, разработанный Американской гериатрической ассоциацией (критерии Бирса), последний пересмотр которых состоялся в 2019 г. [12]. Используемый ограничительный список содержит 6 основных разделов, позволяющих проводить аудит лекарственных назначений на предмет безопасности фармакотерапии. Однако, учитывая поставленные в исследовании задачи, мы использовали только одну рубрику – «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом», в состав которой включены 53 лекарственных препарата.

Следует подчеркнуть, что оба инструмента носят рекомендательный характер. Наличие в листе назначений лекарственного препарата с антихолинергическими свойствами не является показанием к его отмене. Однако одновременное назначение нескольких подобных средств или высокий суммарный балл антихолинергической нагрузки должны настораживать врача в отношении возможных неблагоприятных лекарственных реакций.

Статистическая обработка была проведена без предварительного расчета размера выборки с оценкой нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова–Лиллиефорса и описания результатов при помощи значений медианы, а также

нижнего и верхнего квартилей при использовании программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, Версия 7.3.3.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование были включены 220 пациентов старше 65 лет, находящихся на стационарном лечении в психиатрическом учреждении. Распределение полов у исследуемой группы было следующим: 65 (29,55%) пациентов мужского пола, 155 (70,45%) – женского. Средний возраст 74,97 года ( $\pm 6,95$ ), среднее количество получаемых лекарственных препаратов – 8,19 ( $\pm 2,38$ ). Нозологическая характеристика исследуемой выборки представлена в таблице 1.

Таблица 1

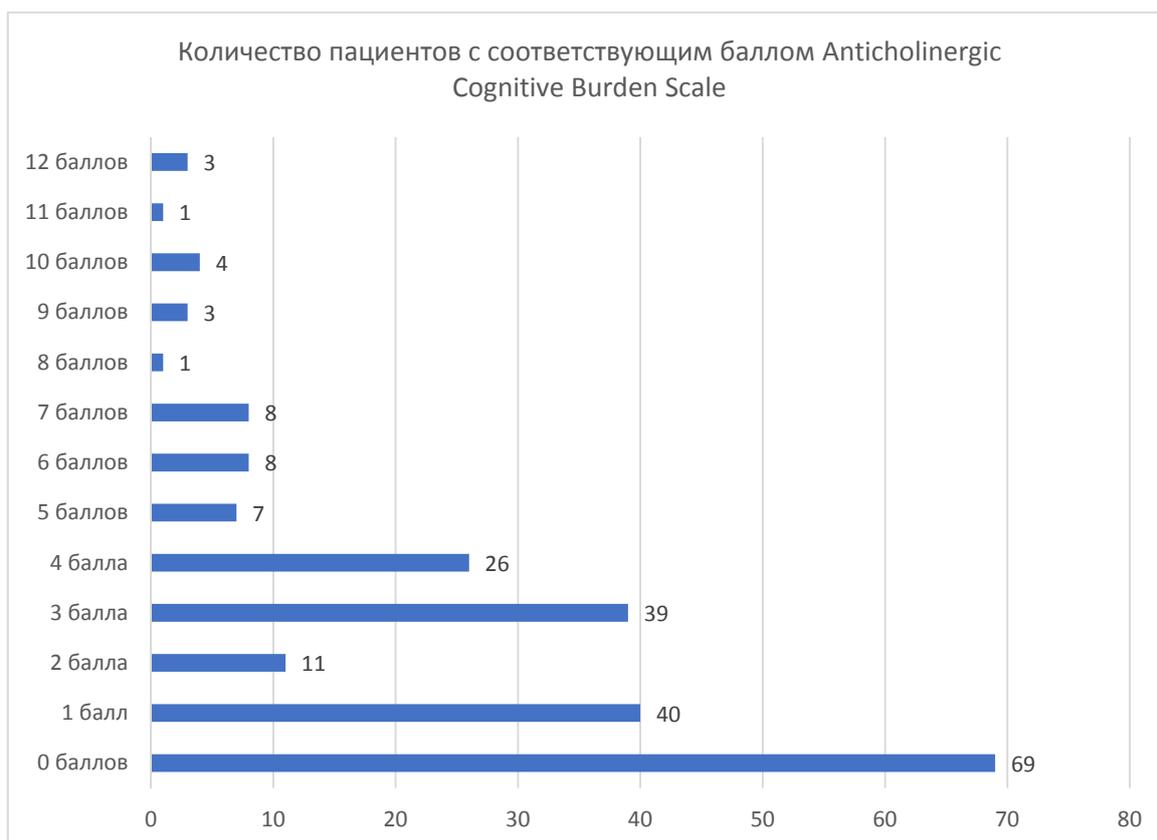
Нозологическая характеристика исследуемой выборки

Диагноз и соответствующий код МКБ	Количество пациентов, n (%)
F06 Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	85 (38,64%)
F02 Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	44 (20,00%)
F20 Шизофрения	44 (20,00%)
F01 Сосудистая деменция	32 (14,55%)
F25 Шизоаффективные расстройства	4 (1,82%)
F00 Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-†)	3 (1,36%)
F07 Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	3 (1,36%)
F03 Деменция, неуточненная	2 (0,91%)
F31 Биполярное аффективное расстройство	1 (0,45%)
F34 Устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства)	1 (0,45%)
F60 Специфические расстройства личности	1 (0,45%)

Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных назначений у пожилых пациентов психиатрического профиля с использованием шкалы антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale показал, что 151 пациент (68,63%) получал хотя бы один лекарственный препарат с антихолинергическими свойствами, в то время как 69 больных (31,37%) не имели подобных назначений. Всего пациентам было назначено 258

лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом: 111 назначений препаратов 1-го уровня, 8 препаратов 2-го уровня и 258 препаратов 3-го уровня антихолинергической нагрузки.

Для проведения анализа антихолинергической нагрузки с помощью инструмента Anticholinergic Cognitive Burden Scale каждому больному был присвоен балл. Распределение пациентов в зависимости от рассчитанного балла показано на рисунке.



*Анализ антихолинергической нагрузки в соответствии со шкалой Anticholinergic Cognitive Burden Scale*

Медиана антихолинергической нагрузки, рассчитанной по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, у пожилых пациентов психиатрического профиля составила 2 балла с интерквартильным размахом от 0 до 4, что оказалось сопоставимым с результатами, полученными в амбулаторной психиатрической практике [13].

Фармакоэпидемиологическая структура назначений лекарственных препаратов, обладающих антихолинергическими свойствами, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Фармакоэпидемиологическая структура назначений лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом на основании шкалы

### Anticholinergic Cognitive Burden Scale

Лекарственный препарат	Присвоенный балл	Количество пациентов	Процент от общего количества
тиоридазин	3	41	18,64%
тригексифенидил	3	40	18,18%
метопролол	1	38	17,27%
амитриптилин	3	21	9,55%
рисперидон	1	19	8,64%
трифлуоперазин	3	14	6,36%
галоперидол	1	13	5,91%
каптоприл	1	12	5,45%
хлорпромазин	3	8	3,64%
карбамазепин	2	7	3,18%
клозапин	3	7	3,18%
дигоксин	1	6	2,73%
флувоксамин	1	6	2,73%
нифедипин	1	5	2,27%
фуросемид	1	4	1,82%
кветиапин	3	3	1,36%
ранитидин	1	3	1,36%
изосорбид	1	2	0,91%
лоратадин	1	2	0,91%
оланзапин	3	2	0,91%
амантадин	2	1	0,45%
атенолол	1	1	0,45%
кломипрамин	3	1	0,45%
пароксетин	3	1	0,45%
перфеназин	3	1	0,45%

С клинической точки зрения по наличию в листах назначений лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом, равным определенному баллу по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, можно косвенно судить об антихолинергической нагрузке пациента. Если данная нагрузка равна 3 баллам и выше, можно говорить о ее клинической значимости и повышенном риске развития неблагоприятных лекарственных

реакций, если равна 1–2 баллам – о потенциальном риске антихолинергических эффектов, если равна 0 – об отсутствии риска. В нашем исследовании 100 пациентов (45,45%) имели 3 балла и более, 51 пациент (23,18%) – 1–2 балла и 69 пациентов (31,37%) – 0 баллов.

Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля также был проведен с помощью другого инструмента – одного из разделов критериев Бирса Американской гериатрической ассоциации «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом». На основании данной методики было выявлено, что 98 пациентам (44,55%) был назначен хотя бы один лекарственный препарат с антихолинергическими свойствами, 122 больным (55,45%) такие препараты назначены не были. Из 220 больных 73 пациента (33,18%) получали 1 лекарственный препарат с антихолинергическим потенциалом, 14 пациентов (6,36%) – 2 антихолинергических препарата, 9 пациентов (4,09%) – 3 антихолинергических препарата, 2 пациента (0,91%) – 4 антихолинергических препарата. Всего было зафиксировано 136 назначений лекарственных средств, обладающих антихолинергической активностью в соответствии с критериями Бирса 2019 г. Проведение фармакоэпидемиологического анализа медицинской документации позволило выявить структуру назначений лекарственных препаратов, что может иметь практическое значение для заблаговременного понимания роли отдельных лекарственных препаратов в общей антихолинергической нагрузке. Данная структура представлена в таблице 3.

Таблица 3

Фармакоэпидемиологическая структура назначений лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом на основании критериев Бирса

Лекарственный препарат	Количество пациентов	Процент от общего количества пациентов
тиоридазин	41	18,64%
тригексифенидил	40	18,18%
амитриптилин	21	9,55%
трифлуоперазин	14	6,36%
хлорпромазин	8	3,64%
клозапин	7	3,18%
оланзапин	2	0,91%
кломипрамин	1	0,45%
пароксетин	1	0,45%
перфеназин	1	0,45%

Как видно из таблицы 3, все зафиксированные лекарственные препараты с антихолинергической активностью относятся только к трем фармакологическим группам в соответствии с АТХ-классификацией: антипсихотические препараты, центральные холиноблокаторы, антидепрессанты, частота назначения которых среди всей выборки пациентов составила 33,18%, 18,18% и 10,45% соответственно.

Проведенный анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара, показал, что частота назначения лекарственных препаратов, выявленная с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale (68,63%) и критериев Бирса (44,55%), была сопоставима с литературными данными о распространенности применения подобных препаратов у пожилых больных, которая составила 66,2% и 41,8% [14, 15]. Полученная разница между двумя инструментами связана с методологией их разработки. В шкалу антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale включены все лекарственные препараты, проявляющие антихолинергические свойства как в экспериментальных условиях, так и в клинической практике. Именно данный аспект предопределил разделение препаратов на 3 уровня в зависимости от антихолинергического потенциала. Критерии Бирса же не градуируют антихолинергические средства по степени выраженности изучаемых нами свойств, а только определяют принадлежность к этой группе. Разработчики инструмента подчеркивают, что при его создании использовались несколько валидированных шкал, что позволило выделить только те лекарственные средства, которые обладают наиболее выраженной антихолинергической активностью. По-видимому, это также повлияло на итоговую антихолинергическую нагрузку, медиана которой при применении Anticholinergic Cognitive Burden Scale составила 2 балла при имеющихся литературных данных о клинической значимости нагрузки, равной 3 баллам и выше. Критерии Бирса, в свою очередь, предупреждают о повышении риска неблагоприятных лекарственных реакций при назначении антихолинергических препаратов из сформированного списка, особенно если одновременно назначаются несколько таких препаратов.

Исследование структуры лекарственных назначений выявило существенную роль препаратов для лечения нервной системы (Код N по АТХ-классификации) в формировании антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов. Бесспорно, данный аспект связан с типом оказания медицинской помощи – психиатрическая в условиях стационара. Однако анализ роли самих лекарственных средств показал, что в реальной клинической практике часто назначаются несколько таких препаратов в силу распространенности таких явлений, как антипсихотическая полипрагмазия, комбинирование антипсихотика и антидепрессанта, нередкое назначение центральных холиноблокаторов с целью купирования лекарственно-

индуцированных экстрапирамидных расстройств. Наличие в листе назначений нескольких препаратов из перечня Anticholinergic Cognitive Burden Scale или критериев Бирса у пожилых пациентов должно настораживать клиницистов в отношении вероятности развития побочных эффектов, что может являться сигналом к оптимизации фармакотерапии. В свою очередь, следует подчеркнуть, что высокая частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами в нашем исследовании может быть связана с критериями включения: наличие нейротропного препарата и полипрагмазия.

### **Заключение**

Применение шкал антихолинергической нагрузки с целью аудита лекарственных назначений представляет собой простой и доступный метод оценки рациональности фармакотерапии и профилактики развития антихолинергических побочных эффектов. Наиболее актуальным данный подход видится для пациентов пожилого возраста и при оказании психиатрической помощи ввиду повышенного риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у этой категории пациентов и в указанных условиях.

### **Список литературы**

1. Fallis A. Drugs with anticholinergic effects and risk of cognitive impairment, falls and all-cause mortality. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. vol. 53. no 9. P. 1689-1699. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
2. 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. Т. 25. № 4. С. 81-84.
3. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А, Бевз А.Ю. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12. № 1. С. 94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100.
4. Lee M.S., Kisely S., Zolotarev B., Warren A., Henderson J., George M. Anticholinergic burden in older inpatients on psychotropic medication: do we care? *Australas. Psychiatry*. 2017. vol. 25. no 6. P. 566-570. DOI: 10.1177/1039856217726687.
5. Рахимов К.Д., Акимбаева А.М., Зординова К.А., Гуламова Г.М. Доказательная фармакотерапия шизофрении (клинико-экономические аспекты) // *Современные проблемы науки и образования*. 2010. № 4. С. 137-156.
6. Trivedi J. Cognitive deficits in psychiatric disorders: Current status. *Indian Journal of Psychiatry*. 2006. vol. 48. no 1. P. 10. DOI: 10.4103/0019-5545.31613.

7. Jessen F., Kaduszkiewicz H., Daerr M., Bickel H., Pentzek M., Riedel-Heller S., Wagner M., Weyerer S, Wiese B., van den Bussche H., Broich K., Maier W. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2010. vol. 260. no S2. P. 111-115. DOI: 10.1007/s00406-010-0156-4.
8. Шалыгин В.А., Синицина И.И., Савельева В.А., Ильина Е.С., Сычев Д.А. Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых // *Клиническая фармакология и терапия*. 2020. Т. 29. № 1. С. 75-79. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-75-79.
9. Ruxton K., Woodman R.J., Mangoni A.A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. vol. 80. no 2. P. 209-220. DOI: 10.1111/bcp.12617.
10. Boustani M., Campbell N., Munger S., Maidment I., Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging health*. 2008. vol. 4. no 3. P. 311-320. DOI: 10.2217/1745509X.4.3.311.
11. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. 2012. NHS Milton Keynes Clinical Commissioning Group. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.miltonkeynesccg.nhs.uk/resources/uploads/ACB\\_scale\\_-\\_legal\\_size.pdf](http://www.miltonkeynesccg.nhs.uk/resources/uploads/ACB_scale_-_legal_size.pdf) (дата обращения: 21.09.2020).
12. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019. vol. 67. no. 4. P. 674-694. DOI: 10.1111/jgs.15767.
13. Шаронова С.С., Аникин Г.С., Сереброва С.Ю. Антихолинергическая нагрузка и межлекарственные взаимодействия у пациентов пожилого и старческого возраста в амбулаторной психиатрической практике // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018. № 2. С. 45-46. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10023.
14. Остроумова О.Д., Куликова М.И., Сычев Д.А., Головина О.В., Черняева М.С. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. 2019. Т. 25. № 3. С. 246-257. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257.
15. 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.