

Антихолинергическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией

О.Д. Остроумова^{1,2}, К.К. Дзамихов¹, А.И. Кочетков¹, Т.М. Остроумова², Е.Ю. Эбзеева¹,
А.И. Андрианов¹, В.Б. Дашабылова¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка влияния антихолинергической нагрузки (АХН) на когнитивные функции (КФ) полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 330 пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ (медиана возраста 79 [72; 84] лет, 158 [51 %] женщин). Всем пациентам было проведено тестирование КФ с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog), теста построения маршрута (Trial Making Test), теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), теста вербальных ассоциаций (литеральные [буквы] и категориальные [животные] ассоциации), Бостонского теста именованного (Boston Naming Test, BNT), теста словесно-цветовой интерференции, теста Струпа (Stroop color-word conflict) и определена антихолинергическая нагрузка с помощью шкалы АХН (англ. Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB).

Результаты. По сравнению с пациентами, не принимающими препараты с АХН, у полиморбидных больных пожилого и старческого возраста с АГ с 2 и более баллов по шкале АХН зафиксированы статистически значимо более низкие итоговые баллы по MoCA-тесту (23 [21; 24,3] против 24 [22; 25] баллов соответственно, $p=0,042$) и по КШОПС (26 [24; 29] против 27,5 [25; 29] баллов соответственно, $p=0,015$), они затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута (217,5 [187,3; 246,3] против 204 [166,8; 247,3] сек соответственно, $p=0,038$). Разница между временем выполнения части В и части А теста построения маршрута у пациентов с 2 и более баллами по шкале АХН была статистически значимо больше, чем у пациентов с 0 баллов по данной шкале (141 [103,8; 168,5] против 124 [83,8; 162] сек соответственно, $p=0,034$). Возраст, пол, образование и структура сопутствующих заболеваний между группами не различались.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном влиянии АХН на КФ полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные функции, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, нежелательные лекарственные реакции, лекарственные средства с антихолинергической активностью, шкала антихолинергической нагрузки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticholinergic burden and the cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension

O. D. Ostroumova^{1,2}, K. K. Dzamikhov¹, A. I. Kochetkov¹, T. M. Ostroumova², E. Yu. Ebzeyeva¹,
A. I. Andrianov¹, V. B. Dashabylova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the effect of anticholinergic load (AHN) on cognitive functions (CF) in elderly and senile multimorbid patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. 330 patients aged 60 years and older with essential AH were included in the study (median age 79 [72; 84] years, 158 [51 %] of women). All the patients were underwent the assesment of CF using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Mini-Mental Status Scale (MMS), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-cog), Trial Making Test (TMT), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Verbal Association Test (literal (letter) and categorical (animal) associations), Boston Naming Test (BNT), Word-Color Interference Test, Stroop color-word conflict test. The anticholinergic load was determined using the anticholinergic load scale (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB).

Results. Compared with patients who do not take anticholinergic drugs, multimorbid elderly and senile hypertensive patients with 2 or more points on the ACB scale had significantly lower final scores on the MoCA test (23 [21; 24.3] versus 24 [22; 25] points, respectively, $p=0.042$) and on MMSE (26 [24; 29] vs. 27.5 [25; 29] points, respectively, $p=0.015$), they spent statistically more time completing part B of the TMT test (217.5 [187.3; 246.3] vs. 204 [166.8; 247.3] seconds, respectively, $p=0.038$). The difference between the execution time of part B and part A of the TMT test in patients with 2 or more points on the ACB scale was statistically significantly greater than in patients with 0 points on this scale (141 [103.8; 168.5] versus 124 [83.8; 162] sec, respectively, $p=0.034$). Age, gender, education, and the structure of concomitant diseases did not differ between the groups.

Conclusion. The results obtained indicate the adverse effect of anticholinergic burden on CF of multimorbid elderly and senile hypertensive patients and dictate the need to optimize pharmacotherapy in this category of patients.

KEYWORDS: cognitive function, cognitive impairment, arterial hypertension, adverse drug reactions, anticholinergic drugs, Anticholinergic Cognitive Burden Scale.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Успехи в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что, в свою очередь, привело к его «постарению» [1], и эта тенденция будет только нарастать, т.к., по прогнозам, доля лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции в 2050 г. будет составлять 21 % [1]. Это, в свою очередь, ведет к повышению распространенности ряда возраст-ассоциированных заболеваний, являющихся признанными факторами риска развития когнитивных нарушений (КН) – артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и др. [2–5]. У больных с КН возникают трудности с соблюдением лекарственных назначений и выполнением рекомендаций лечащего врача как в стационарных, так и в амбулаторных условиях: затрудняется применение лекарственных препаратов согласно прописанной схеме, снижается приверженность к приему лекарственных средств (ЛС) с узким терапевтическим диапазоном (высоким риском передозировок) или, наоборот, пропуска приема препаратов [6], что оказывает негативный эффект на продолжительность и качество жизни больных.

Помимо имеющихся у пожилых пациентов соматических заболеваний, оказывающих негативное влияние на когнитивные функции (КФ), причиной КН могут являться и определенные ЛС, в таком случае КН называют лекарственно-индуцированными (ЛИ) [7]. С развитием/усугублением КН ассоциировано применение многих ЛС, но наиболее известными являются ЛС с антихолинергической нагрузкой (АХН) [7]. При разработке алгоритмов снижения негативного влияния ЛС на когнитивные и психические функции, а также для минимизации риска развития других нежелательных реакций (НР) рекомендуется применение шкалы АХН (англ.: Anticholinergic Cognitive Scale – ACB) [8]. Шкала АХН представляет собой перечень ЛС, ранжированных по антихолинергической активности [8, 9].

В то же время результаты проведенных исследований о влиянии АХН на состояние КФ противоречивы [10, 11], что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования являлась оценка влияния АХН на КФ полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, одномоментное (поперечное), когортное.

Этические аспекты исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Критерии включения: пациенты обоего пола, 60 лет и старше; с эссенциальной АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. для пациентов, не принимающих

антигипертензивные препараты, и с любым уровнем АД для пациентов, принимающих медикаментозную антигипертензивную терапию) [5].

Критерии не включения: возраст пациентов < 60 лет; вторичная (симптоматическая) АГ; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м²; тяжелые сенсорные нарушения (слепота, глухота), препятствовавшие проведению исследования когнитивных функций; клинически значимые заболевания сердца (в т.ч. кардиогенный шок, недавно перенесенный [менее трех месяцев назад] инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада III степени без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз), печени (в т.ч. цирроз печени с асцитом); клинически значимое иммунологическое заболевание; онкологические заболевания; клинически значимые неврологические заболевания (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего года и транзиторная ишемическая атака в анамнезе менее 3 месяцев назад); уровень гемоглобина < 90 г/л.; психические заболевания и расстройства, кроме деменции; хирургическая операция (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих 6 месяцев [5].

В исследование были включены 330 пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, находившиеся на лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ» в период с 01 июля 2022 г. по 30 апреля 2023 г. Медиана среднего возраста у включенных пациентов составила 79 лет, женщин и мужчин было примерно поровну (51 % женщины и 49 % мужчины), 46,1 % пациентов имели высшее образование (табл. 1). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: ХСН I–III функционального класса (ФК) – в 71 % случаев, ХБП 3-й стадии – в 66,6 % случаев, ФП – в 50 % случаев. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в *таблице 1*.

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, было проведено исследование КФ с помощью ряда нейропсихологических тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA) [12], краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [13], шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog) [14], теста построения маршрута (син. тест последовательных соединений) – части А и В (Trial Making Test, part A, B) [15], теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST) [16], теста вербальных ассоциаций (литеральные [буквы] и категориальные [животные] ассоциации) [17], Бостонского теста именования (Boston Naming Test, BNT) [18], теста словесно-цветовой интерференции (теста Струпа – Stroop color-word conflict) [19].

У всех пациентов лекарственные назначения за период госпитализации были проанализированы на предмет антихолинергической активности с помощью шкалы антихолинергической нагрузки (АХН; англ. Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB) [20].

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов,
включенных в исследование

Параметр	Пациенты с АГ, n=330
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	79 [72; 84]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	168 (51%) / 162 (49%)
Наличие высшего образования, абс. (%)	152 (46,1%)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26,4 [23,6; 29,4]
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	146 [129; 162]
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [64; 95]
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	76 [55; 94]
Результаты лабораторных методов исследования, Ме [Q1; Q3]	
Гемоглобин, г/л	131,5 [119; 144]
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6; 5,4]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 6,4]
Креатинин, ммоль/л	98 [84,8; 13]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52,9 [42,6; 63,8]
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	
Фибрилляция предсердий	165 (50%)
ИБС: ПИКС	80 (24%)
ХСН ФК I–III NYHA	234 (71%)
ОНМК в анамнезе	76 (23%)
Сахарный диабет 2 типа	115 (35%)
Хроническая болезнь почек С3 стадии	220 (66,6%)
Анемия	38 (11%)
Ожирение I–III ст.	69 (21%)

Примечание: абс. – абсолютное число; Ме – медиана; Q1–25% процентиль; Q3–75% процентиль; АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С25 и С75), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (mean, М) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценка непараметрических показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от количества баллов по шкале АХН мы разделили включенных в исследование больных на 3 группы: 1-я группа – 0 баллов по шкале АХН (n=194), 2-я

группа – 1 балл по шкале АХН (n=82), 3-я группа – 2 балла и более по шкале АХН (n=54). Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от баллов по шкале АХН представлена в *таблице 2*.

Средний возраст, соотношение мужчины/женщины, количество пациентов с высшим образованием, уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении не различались между тремя группами (*табл. 2*). В структуре сопутствующих заболеваний выявлено одно статистически значимое различие: во 2-й группе было больше пациентов с ФП по сравнению с 1-й и 3-й группами (*табл. 2*). Во 2-й группе также были статистически значимо выше медиана уровня креатинина в крови и статистически значимо ниже СКФ по сравнению с соответствующими значениями этих показателей в 1-й группе (но количество пациентов с сопутствующей ХБП между этими группами не различалось) (*табл. 2*). Уровни гемоглобина, общего холестерина, глюкозы были сопоставимы у пациентов всех трех групп.

При анализе результатов тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест) обнаружено, что пациенты в 3-й группе (≥ 2 баллов по шкале АХН) имели статистически значимо более низкий итоговый балл по сравнению с таковым у пациентов из 1-й группы (0 баллов по шкале АХН) (*табл. 3*). Анализ результатов тестирования по КШОПС показал сходные результаты (*табл. 3*): пациенты 3-й группы имели статистически значимо более низкий итоговый балл по сравнению с пациентами 1-й группы. При анализе результатов теста построения маршрута обнаружено, что у пациентов из 3-й группы время выполнения части В, а также разница по времени выполнения между частью В и частью А, были статистически значимо больше по сравнению с пациентами из 1-й группы (*табл. 3*).

При оценке когнитивного статуса с помощью шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивной субшкалы (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog), Бостонского теста, теста вербальных ассоциаций, теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), теста словесно-цветовой интерференции Струпа статистически значимых различий между тремя группами пациентов с различным количеством баллов по шкале АХН не обнаружено.

Обсуждение

КН, в т. ч. тяжелые (деменция), часто встречаются у пациентов пожилого и старческого возраста и становятся все более признанной главной причиной снижения качества жизни и даже инвалидности этой возрастной категории больных [1, 6]. Особое внимание приковано к т. н. ЛИ КН, т. к. в этой ситуации при отмене ЛС-индуктора КН в подавляющем большинстве случаев являются обратимыми [7].

При разработке алгоритмов снижения негативного влияния ЛС на психические и когнитивные функции рекомендуется применение специальных шкал, среди которых наиболее известной и часто применяемой в клинической практике является шкала АХН [8, 9, 20]: она представляет собой список ЛС, ранжированных по антихолинергической активности (1–2–3 балла) [8, 9, 20].

Таблица 2

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от баллов по шкале АХН

Параметр	Группа 1, АХН 0 баллов, n=194	Группа 2, АХН 1 балл, n=82	Группа 3, АХН ≥2 балла, n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	79 [72; 84]	79 [71; 84,3]	80,5 [73,8; 85,3]	0,50	0,91	0,33	0,25
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	101 (52,1%) / 98 (50,5%)	41 (50%) / 41 (50%)	26 (48,1%) / 28 (51,9%)	0,86	0,79	0,86	0,65
Высшее образование, абс. (%)	92 (47,4%)	40 (48,8%)	20 (37%)	0,35	0,89	0,22	0,22
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	145 [128;161]	150,5 [133,5;167]	145 [131,5;160,3]	0,21	0,08	0,21	0,98
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	79 [62,8;94]	79,5 [64,8;94]	84,5 [68,8;98]	0,19	0,64	0,22	0,07
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	78 [58;95]	71,5 [52;90]	70,5 [54;94,3]	0,16	0,09	0,93	0,19
Сопутствующие заболевания, абс. (%)							
ФП	89 (45,9%)	52 (63,4%)	24 (44,4%)	0,019*	0,009*	0,035*	0,88
ХБП СЗ	123 (63,4%)	60 (73,2%)	37 (68,5%)	0,28	0,13	0,57	0,52
ОНМК в анамнезе	44 (22,7%)	21 (25,6%)	11 (20,4%)	0,78	0,64	0,54	0,85
ХСН ФК I-III NYHA	130 (67%)	63 (76,8%)	41 (75,9%)	0,10	0,12	1	0,25
ИБС: ПИКС	40 (20,6%)	24 (29,3%)	16 (29,6%)	0,17	0,12	1	0,19
Сахарный диабет 2 типа	71 (36,6%)	30 (36,6%)	14 (25,9%)	0,34	1	0,26	0,19
Анемия	18 (9,3%)	10 (12,2%)	10 (18,5%)	0,16	0,51	0,33	0,08
Ожирение I-III ст.	44 (22,7%)	16 (19,5%)	9 (16,7%)	0,83	0,63	0,82	0,45
Результаты лабораторных методов исследования, Ме [Q1; Q3]							
Гемоглобин, г/л	131 [120; 144]	133 [120; 143]	128 [116,8; 145,8]	0,62	0,88	0,51	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6; 5,4]	4,5 [3,6; 5,4]	4,3 [3,5; 6]	0,96	0,95	0,85	0,78
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 6,3]	5,8 [5; 6,8]	5,4 [4,9; 6,1]	0,20	0,24	0,09	0,28
Креатинин, ммоль/л	96 [84; 119]	104,5 [87,5; 136,3]	101 [84,8; 132,8]	0,09	0,034*	0,55	0,27
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54 [44,4; 66,1]	50,8 [41,3; 60,4]	49,6 [41,3; 61,1]	0,07	0,036*	0,96	0,13

Примечание: * – различия между группами статистически значимы; p₁₋₂₋₃ – значение достоверности различий для всех трех групп; p₁₋₂ – достоверность различий между первой и второй группами; p₂₋₃ – достоверность различий между второй и третьей группами; p₁₋₃ – достоверность различий между первой и третьей группами; АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); Ме – медиана; Q1 – 25 процентиль; Q3 – 75 процентиль.

Таблица 3

Результаты тестирования когнитивных функций у пациентов с АГ в зависимости от АХН

Параметр	Группа 1, АХН 0 баллов, n=194	Группа 2, АХН 1 балл, n=82	Группа 3, АХН 2 и более баллов, n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA тест)							
Среднее количество баллов, Ме [Q1; Q3]	24 [22; 25]	23 [21; 25]	23 [21; 24,3]	0,49	0,23	0,042*	0,13
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)							
Среднее количество баллов, Ме [Q1; Q3]	27,5 [25; 29]	27 [25; 29]	26 [24; 29]	0,37	0,11	0,015*	0,046*
Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	13 [10; 17]	14 [10; 17]	13,5 [10; 19]	0,78	0,63	0,84	0,53
Тест построения маршрута (Ме [Q1; Q3])							
Часть А, с	78,5 [66; 96]	87 [67; 96,3]	81,5 [68; 99]	0,69	0,39	0,66	0,82
Часть В, с	204 [166,8; 247,3]	204 [162; 233,3]	217,5 [187,3; 246,3]	0,13	0,48	0,038*	0,11
В-А, с	124 [83,8; 162]	117,5 [83; 160]	141 [103,8; 168,5]	0,10	0,29	0,034*	0,13

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; p₁₋₂₋₃ – значение достоверности различий для всех трех групп; p₁₋₂ – достоверность различий между первой и второй группами; p₂₋₃ – достоверность различий между второй и третьей группами; p₁₋₃ – достоверность различий между первой и третьей группами; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская когнитивная шкала); Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Препараты с антихолинергическими свойствами являются обратимыми и конкурентными ингибиторами рецепторов ацетилхолина [21]. Холинергические антагонисты действуют путем блокирования никотиновых или мускариновых рецепторов в центральной и периферической нервной системе. Они предотвращают связывание ацетилхолина со специфическими для него рецепторами, тем самым снижая холинергическую передачу. Большинство препаратов с антихолинергическими свойствами не являются рецептор-специфичными [21]. Следовательно, они могут действовать на любой тип рецептора, будь то мускариновый или никотиновый. Термин «антихолинергическая нагрузка» относится к кумулятивному эффекту от приема одного или нескольких препаратов с антихолинергическими свойствами [22].

Общепризнано, что связанное с возрастом снижение центральной холинергической активности делает пожилых людей особо восприимчивыми к негативному воздействию антихолинергических препаратов [8].

Мы оценили КФ у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ в зависимости от количества баллов по шкале АХН и обнаружили, что пациенты с 2 и более баллами по данной шкале по сравнению с пациентами с 0 баллов имели статистически значимо более низкие итоговые баллы по МоСА-тесту и КШОПС, а также затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута. Разница между временем выполнения части В и части А теста построения маршрута у пациентов с 2 и более баллами по шкале АХТ была статистически значимо больше, чем у пациентов с 0 баллами по данной шкале. При этом возраст, пол, образование не различались между группами, так же как и структура сопутствующих заболеваний. При этом количество пациентов с сопутствующей ФП, заболеванием, которое негативно влияет на состояние КФ, в группе 3 (2 и более баллов по шкале АХН) было даже статистически значимо меньшим, чем во 2-й группе (1 балл по шкале АХН) и в 1-й группе (0 баллов по шкале АХН).

МоСА-тест используется для диагностики умеренных КН и деменции и позволяет оценить внимание и концентрацию внимания, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию [12], его рекомендуют проводить с целью выявления сосудистых когнитивных нарушений [23], тогда как КШОПС традиционно используют при оценке нейродегенеративных КН (при болезни Альцгеймера) [13]. Тест построения маршрута проверяет различные исполнительные (управляющие функции) – скорость обработки информации, когнитивную гибкость, способность выполнять эффективное визуальное сканирование и др. [15, 24].

В более ранних наших работах мы уже констатировали тот факт, что у очень пожилых (80 лет и старше) пациентов с АГ, принимающих ЛС с АХН (1 и более баллов), в отличие от пациентов, не принимающих подобные препараты (0 баллов), наблюдалось более выраженное снижение КФ по следующим шкалам и тестам: КШОПС

(более низкий итоговый балл – 21 [18–23] и 22,5 [20–26] балла соответственно, $p=0,04$), Бостонский тест (меньшее количество названных картинок – 27 [25–30] и 30 [28–31] баллов соответственно, $p=0,014$), когнитивная субшкала ADAS-cog (более высокий итоговый балл – 16,7 [12–19,3] и 12,7 [11–14,6] балла соответственно, $p=0,03$) [10].

Вместе с тем имеются отдельные сведения, указывающие на неоднозначное влияние АХН на КФ пожилых пациентов [11]. Так, в кросс-секционном многоцентровом исследовании [11], в котором приняли участие 7351 пациент в возрасте 60 лет и старше (средний возраст $74,8 \pm 7,9$ лет [60–109 лет]), изучалось влияние антихолинергических препаратов на когнитивное функционирование. Для классификации лекарственной нагрузки на группы отсутствия АХН, низкой или умеренной/высокой АХН в данной работе применялась шкала АХН. Авторы установили, что глобальное когнитивное функционирование было статистически значимо лучше в группе больных с умеренным/высоким уровнем АХН, чем в группе пациентов без АХН (соответственно, z -показатели $-0,23 \pm 0,53$ против $-0,32 \pm 0,53$; $p < 0,001$). Глобальный показатель когнитивного функционирования у пациентов в группах с низкой и средней/высокой АХН по сравнению с пациентами в группе без АХН был выше на 0,064 пункта ($p=0,006$ и $p=0,12$ соответственно). Это исследование [11] демонстрирует, что АХН не всегда может приводить к отрицательным последствиям, в частности, в аспекте КН у пожилых пациентов. Полученные ассоциации авторы исследования объясняют возможным положительным влиянием антихолинергических препаратов на сопутствующие заболевания пожилых пациентов, благодаря чему минимизируется их отрицательный эффект на когнитивный статус [11].

Заключение

Результаты проведенного нами нейропсихологического тестирования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии АХН на КФ полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ. Полученные в настоящем исследовании результаты доказывают важность диагностики КН у пожилых пациентов с АГ, мониторинга фармакотерапии, в частности, оценки назначенных препаратов на предмет наличия антихолинергических эффектов, и своевременной коррекции медикаментозной терапии в случае наличия АХН 2 и более баллов по соответствующей шкале, т.к. ухудшение КФ может существенно повлиять на качество жизни пациента и снизить его приверженность к лечению.

Список литературы / References

1. Ушкалова Е. А., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К. и соавт. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 94–100. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

3. Soraci L., Corica F., Corsonello A. et al. Prognostic interplay of kidney function with sarcopenia, anemia, disability and cognitive impairment. The GLISTEN study. *European journal of internal medicine*. 2021; 93: 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.031>
4. Ganesan V., Sethuraman K., Sureshkumar et al. Platelet glycogen synthase kinase 3 β regulates plasma β amyloid and phosphorylated tau levels in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction; therapeutic role of erythropoietin. *J. Nephropathol*. 2023; 12 (4): e17238. <https://doi.org/10.34172/jnp.2022.17238>
5. Шаталова Н.А., Дзамиков К.К., Кочетков А.И. и др. Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Медицинский алфавит. 2023; (33): 50–56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.003>
6. Shatalova N.A., Dzamikhov K.K., Kochetkov A.I. et al. Cognitive function status in polymorbid patients with arterial hypertension, atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Medical alphabet*. 2023 (33): 50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.003>
7. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Концепция переходного когнитивного синдрома в структуре когнитивных нарушений у пожилых лиц: подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2022; (1–2): 25–33. Levin O.S., Chimagomedova A.S. The concept of transitional cognitive syndrome in the structure of cognitive disorders in the elderly: approaches to diagnosis and treatment. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2022; (1–2): 25–33. (In Russ.).
8. Остроумова О.Д., Куликова М.И., Остроумова Т.М. и др. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (3): 11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-11-18>
9. Ostroumova O.D., Kulikova M.I., Ostroumova T.M. et al. Drug-induced cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (3): 11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-11-18>
10. 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. Sychev D.A., Orekhov R.E. Anticholinergic load scale as a method of combatting polypragmasia in elderly and senile patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016; 25 (4): 81–84. (In Russ.).
11. Boustani M., Campbell N., Munger S. et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging. Health*. 2008; 4 (3): 311–320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
12. 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; 25 (3): 246–257. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257>
13. Ostroumova O.D., Kulikova M.I., Sychev D.A., Golovina O.V., Chernyaeva M.S. The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension. *«Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»)*. 2019; 25 (3): 246–257. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257>
14. Swami S., Cohen R.A., Kairalla J.A., Manini T.M. Anticholinergic Drug Use and Risk to Cognitive Performance in Older Adults with Questionable Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Analysis. *Drugs. Aging*. 2016; 33 (11): 809–818. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0400-3>
15. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
16. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975; 12 (3): 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
17. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 1984; 141 (11): 1356–64. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
18. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958; 8 (3): 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
19. Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company. Psychoanalytic Quarterly. 1958; 27: 592–594.
20. Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary. E. Strauss. Oxford: Oxford University Press. 2006. P. 1240.
21. Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S. (1983). The Boston Naming Test. Philadelphia, PA: Lea & Fibiger.
22. MacLeod C.M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol. Bull.* 1991; 109(2): 163–203. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.2.163>
23. Salahudeen M.S., Duffull S.B., Nishtala P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 31. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0029-9>
24. Mahmoudi R., Novella J.L., Laurent-Badr S., Boulahrouz S., Tran D., Morrone I., Jaïdi Y. Cholinergic Antagonists and Behavioral Disturbances in Neurodegenerative Diseases. *Int J. Mol. Sci.* 2023; 24 (8): 6921. <https://doi.org/10.3390/ijms24086921>
25. Tune L.E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 21: 11–4.
26. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006; 37 (9): 2220–2241. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>
27. Reitan R.M. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955; 19(5):393–4. <https://doi.org/10.1037/h0044509>

Статья поступила / Received 27.02.24

Получена после рецензирования / Revised 06.03.24

Принята в печать / Accepted 12.03.24

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Дзамиков Кантемир Каральбиевич, аспирант, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: kantemir.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8941-7018; eLibrary SPIN: 9603-5881

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1499-247X

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6573-4169

Дашабылова Виктория Баторовна, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: dash.victoriya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8926-6731

Андрянов Александр Игоревич, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: mailto:aleksandr.andrianov.95@mail.ru. ORCID: 0009-0005-4463-8844

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дзамиков К.К., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Андрянов А.И., Дашабылова В.Б. Антихолинергическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Медицинский алфавит. 2024; (13): 68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-68-73>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil.), professor, head at the Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi¹; Professor at the Dept of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Dzamikhov Kantemir K., 1st year graduate student of the Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi¹. E-mail: kantemir.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8941-7018; eLibrary SPIN: 9603-5881

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate professor of the Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi¹ E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

Ostroumova Tatiana M., PhD Med, assistant of the Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1499-247X

Ebzeyeva Elizaveta Yu., PhD Med, associate professor, associate professor of the Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru; Phone number 89255617737. ORCID: 0000-0001-6573-4169

Dashabylova Viktoriya B., MD, 2nd year resident of the Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi¹. E-mail: dash.victoriya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8926-6731

Andrianov Aleksandr I., 2nd year resident of the Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi¹. E-mail: aleksandr.andrianov.95@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4463-8844

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Dzamikhov K.K., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Ebzeyeva E. Yu., Andrianov A.I., Dashabylova V.B. Anticholinergic burden and the cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension. *Medical alphabet*. 2024; (13): 68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-68-73>