

Zespół antycholinergiczny *Anticholinergic syndrome*

Paweł W. Królik¹, Ewa Rudnicka-Drożak²

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Streszczenie

Wstęp. Zespół antycholinergiczny (ACS: *anticholinergic syndrome*) rozwija się w wyniku blokowania neurotransmisji cholinergicznej na poziomie ośrodkowych receptorów muskarynowych przez leki o działaniu antycholinergicznym. Objawia się niepokojem, zaburzeniami orientacji, mowy i widzenia, pobudzeniem aż do zaburzeń świadomości i stanów majaczeniowych włącznie. W skrajnych sytuacjach może rozwinąć się wstrząs kardiogeny i ostra niewydolność oddechowo-krażeniową. Często współlistnieje z obwodowymi objawami antycholinergicznymi takimi jak sucha, zaczerwieniona, rozpalona skóra, suche błony śluzowe jamy ustnej i gardła, tachykardia, upośledzona motoryka jelit, zaparcia, retencja moczu, zaburzenia widzenia. Osoby starsze są bardziej wrażliwe, w porównaniu z młodszymi grupami pacjentów, na antycholinergiczną aktywność leków ze względu na zależne od wieku zmiany w ich metabolizmie i wydalaniu, zwiększoną przepuszczalność bariery krew-mózg i zmniejszoną transmisję za pośrednictwem acetylocholino w mózgu (mniejsza liczba neuronów i receptorów cholinergicznych). Jednocześnie leki o większym lub mniejszym działaniu antycholinergicznym są stosowane przez 8% do nawet 37% pacjentów w podeszłym wieku (wg innych danych jest to grupa 20-50% pacjentów). Zespół antycholinergiczny rozwija się często nie w wyniku działania pojedynczego leku o silnym wpływie antycholinergicznym, ale wielu leków o różnym stopniu aktywności antycholinergicznej. Obraz kliniczny ACS jest zmienny. Stan psychiczny pacjenta bardzo często szybko pogarsza się, co może prowadzić do nieprawidłowego rozpoznania i paradoksalnego włączenia lub zwiększenia dawki już stosowanego leku przeciwpsychotycznego o silnym potencjale antycholinergicznym. Leczenie ACS w większości przypadków jest objawowe. Należy przede wszystkim natychmiast odstawić leki działające antycholinergicznie. Objawy ACS ustępują zazwyczaj w ciągu kilkunastu godzin lub kilku dni. Jednak, według niektórych autorów tylko 20% pacjentów powraca do pełnego zdrowia po epizodzie majaczenia, który rozwinął się w przebiegu ACS. **Opis przypadku.** W artykule omówiony został przypadek 74-letniej pacjentki, u której wystąpiły objawy stanu majaczeniowego w przebiegu ACS indukowanego stosowaniem dwóch leków o słabym potencjale antycholinergicznym: trazodonu i wenlafaksyny. Wg ACB (*Anticholinergic Congenitive Burden Scale*) najczęściej stosowanej spośród 7 skal oceniających leki ze względu na ryzyko ich niekorzystnego działania antycholinergicznego, obydwa leki należą do grupy o małej aktywności antycholinergicznej (1 pkt w skali od 0 do 3 pkt, gdzie 0 oznacza brak, 1 pkt niewielką, 2 pkt umiarkowaną a 3 pkt bardzo wyraźną aktywność antycholinergiczną). Skumulowany efekt antycholinergiczny (wynoszący 2 pkt) okazał się wystarczająco duży do wywołania stanu majaczeniowego. Pomimo silnego pobudzenia, nie zdecydowano się z obawy przed wzrostem obciążenia antycholinergicznego, na podanie leków przeciwpsychotycznych. Po odstawieniu trazodonu i wenlafaksyny i wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych w ciągu 2 dni stan pacjentki zdecydowanie poprawił się. Ustąpiły ośrodkowe (majaczenie) i obwodowe objawy antycholinergiczne. Po wykonaniu panelu badań diagnostycznych i wykluczeniu dodatkowego, somatycznego tła ostrych zaburzeń poznawczych, pacjentka wypisana została do domu. *Geriatrics* 2018; 12: 49-60.

Słowa kluczowe: zespół antycholinergiczny, majaczenie, ludzie starsi

Abstract

Background. The anticholinergic syndrome (ACS) develops as a result of blocking cholinergic neurotransmission at the level of central muscarinic receptors by anticholinergic drugs. It manifests with anxiety, disturbances of orientation, speech and vision, excitation up to the disturbances of consciousness and delirious states inclusive. In extreme situations, cardiogenic shock and acute failure of respiratory and circulatory may develop. It often coexists with peripheral anticholinergic symptoms such as dry, reddened, burning skin, dry mouth and throat mucous membranes, tachycardia, impaired intestinal motility, constipation, urinary retention, blurred vision. Elderly people are more sensitive to anticholinergic drug activity compared to younger groups due to age-related changes in their metabolism and excretion, increased blood-brain barrier permeability and reduced transmission via acetylcholine in the brain (fewer neurons and cholinergic receptors). At the same time drugs with higher or lower anticholinergic activity are used by 8% to as many as 37% of elderly patients (according to other data it is a group of 20-50% of patients). The anticholinergic syndrome often develops not as a result of a single drug with a strong anticholinergic effect, but many drugs with varying degrees of anticholinergic activity. The clinical condition of ACS is variable. The mental state of the patient very often deteriorates rapidly, which may lead to incorrect diagnosis and paradoxical inclusion or increase of the dose of an already used antipsychotic drug with a strong anticholinergic potential. ACS treatment is in most cases symptomatic. First of all, anticholinergic drugs should be stopped immediately. Symptoms of ACS usually disappear within a dozen hours or a few days. However, according to some authors, only 20% of patients return to full health after an episode of delirium, which developed in the course of ACS. **Case report.** The article discusses the case of 74-year old female patient who develop symptoms of delirium in the course of ACS induced by the use of two drugs with weak anticholinergic potential: trazadone and venlafaxine. According to ACB (*Anticholinergic Congenitive Burden Scale*), the most commonly used among the 7 scales that evaluate drugs due to the risk of their anticholinergic adverse effects, both drugs belong to the group with low anticholinergic activity (1 point on a scale of 0 to 3 points, where 0 means none, 1 point small, 2 points moderate and 3 points very pronounced anticholinergic activity). The cumulative anticholinergic effect (amounting to 2 points) proved to be large enough to induce delirium state. Despite the strong stimulation, it was not decided because of fear of the intensification of the anticholinergic burden, to treat the patient with antipsychotic drugs. After discontinuing trazadone and venlafaxine and compensating for electrolyte disturbances, the patient's condition improved significantly within 2 days. Central (delirium) and peripheral anticholinergic symptoms resolved. After making the panel of diagnostic tests and exclusion of an additional, somatic background of acute cognitive impairment, the patient was discharged home. *Geriatrics 2018; 12: 49-60.*

Keywords: anticholinergic syndrome, delirium, older people

Wstęp

Leki o działaniu antycholinergicznym są często stosowane przez starszych pacjentów. Wykazano, że 33% osób z demencją i 23,4% bez zaburzeń poznawczych używa na stałe leków o aktywności antycholinergicznej [1]. Najczęściej są to trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki antyhistaminowe pierwszej generacji oraz leki przeciwmuskarynowe w nietrzymaniu moczu. W jednym z badań leki z wymienionych grup stanowiły 90% całej ekspozycji antycholinergicznej. Najczęściej stosowanymi w poszczególnych grupach były doksepina, chlorfeniramina i oksybutynina [2]. Korzyści wynikające z zażywania leków z aktywnością antycholinergiczną mogą być często przeważone

przez zbyt duże ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w tym rozwój zespołu antycholinergicznego (ACS). Wiadomo, że osoby starsze są bardzo wrażliwe na antycholinergiczne działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym. Wiadomo również, że leki antycholinergiczne są związane z upośledzeniem funkcji poznawczych i zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju otępienia z chorobą Alzheimera włącznie [2]. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych występują u 80% osób starszych stosujących przewlekle i u 35% pacjentów, którzy nie używają leków antycholinergicznych [3]. Mechanizmy, które do tego prowadzą nie są wyjaśnione. Podaje się hipotezy o zaburzeniu transmisji cholinergicznej w okresie przed rozwo-

jem choroby Alzheimera (*pre-dementia stage*) i/lub nasileniu neuroinfekcji w wyniku zakłócenia przeciwwzpalnego działania unerwienia cholinergicznego [4]. Ryzyko rozwoju demencji może utrzymywać się pomimo przerwania leczenia [2]. Problem toksyczności i dysfunkcji poznawczych wynikający ze stosowania u osób starszych leków o aktywności antycholinergiczej pozostaje nadal niedoceniany. Świadczy o tym min. fakt, że coraz większa liczba takich substancji jest dostępna dla pacjentów bez recepty (OTC, *over the counter*) [3]. Ze względu na ryzyko rozwoju otępienia, a także ostry negatywny wpływ na funkcje poznawcze w przebiegu zespołu antycholinergicznego powinno unikać się stosowania u osób starszych leków antycholinergiczych wykazujących działanie ośrodkowe [4]. W przypadku wystąpienia zaburzeń poznawczych, szczególnie majaczenia, należy bezwzględnie odstawić leki o nawet niewielkiej, udowodnionej aktywności antycholinergiczej.

Opis przypadku

Pacjentka 74-letnia K.J. skierowana została do szpitala w trybie pilnym, przywieziona przez zespół ratownictwa medycznego. Od tygodnia rodzina obserwowała pogorszenie kontaktu z chorą, nielogiczna w swoich wypowiedziach, zdezorientowana, nie poznawała bliskich. Wieczorem, w dniu poprzedzającym przyjęcie, wystąpiły omamy wzrokowe, pacjentka była bardzo niespokojna. Rodzina negowała uraz głowy. Nie występowała gorączka, ani inne objawy infekcji. Nie była też, według opinii najbliższych, leczona psychiatrycznie (pacjentka od 20 lat pracuje i mieszka za granicą). Na SOR konsultowana przez neurologa. Nie stwierdzono niedowładów kończynowych, odchyłań w badaniu nerwów czaszkowych, afazji, nie występowały objawy oponowe ani patologiczne. Badanie tomografii komputerowej głowy nie wykazało nieprawidłowości. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczną hyponatremię Na 122 mmol/l (poziom potasu w normie), leukocytozę WBC 16,4 G/l z wysokim poziomem neutrofilii 14,1 G/l i płytek krwi 578 G/l (parametry zapalne: CRP i PCT w normie). Podwyższony był poziom glukozy 9,5 mmol/l oraz oznaczone dwukrotnie wartości troponiny I 0,10 ng/ml (wartość odcięcia dla ostrego zespołu wieńcowego wynosi 0,12 ng/ml, w zapisie EKG tachykardia zatokowa). Prawidłowe były próby wątrobowe, wskaźniki funkcji nerek i tarczycy oraz równowaga kwasowo-zasadowa (RKZ). Konsultujący pacjentkę

psychiatra wysunął podejrzenie depresji z nałożonym majaczeniem. Chora nie została przyjęta na oddział psychiatryczny, wskazano na konieczność wyrównania hiponatremii i dalszą diagnostykę somatycznych przyczyn majaczenia. Skierowana została na oddział geriatryczny. Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnim, zdezorientowana co do czasu, miejsca i własnej osoby, spowolniała psychoruchowo, nielogiczna, nastrój był obojętny, afekt osłabiony. Kontakt słowny całkowicie zaburzony, wypowiadała pojedyncze, niezwiązane ze sobą słowa. Wykonywała proste polecenia wspomagane gestem.

Zebrano dokładny wywiad od córek pacjentki. Chora przed tygodniem została wypisana z oddziału kardiologii szpitala klinicznego (dostarczono kartę informacyjną). Diagnozowana przez dwa tygodnie z powodu uczucia szybkiego kołatania serca (pomimo terapii beta-blokerem: acebutolol 100 mg/d) oraz okresowego „zamierania” serca. W ambulatoryjnie wykonanym holterze ekg występowały epizody zahamowania zatokowego z 2350 ms pauzami w godzinach porannych oraz napadowy częstoskurcz nadkomorowy z akcją serca ok. 150/min. Ze względu na złą kontrolę ciśnienia tętniczego (RR 140-150/90-100 mmHg) przy użyciu inhibitora konwertazy angiotensyny (perindopril 10 mg/d), włączono dodatkowo indapamid 2,5 mg/d z amlodypiną 10 mg/d uzyskując stopniowo jego normalizację. W kontrolnym holterze po odstawieniu beta-blokera, poza blokiem AV I°, nie obserwowano innych zaburzeń rytmu. Ze względu na zgłaszane przez chorą uczucie szybkiego bicia serca w godzinach wieczornych, włączony został propafenon w dawce 3 x 150 mg/dobę bez zadowalającego efektu. W zapisie holtera ekg pojawiły się ponownie epizody zahamowania zatokowego oraz częstoskurczu nadkomorowego. Ostatecznie podjęto decyzję o odstawieniu propafenonu i nie włączaniu innych leków antyarytmicznych. Kolejne 3-dniowe badanie holterowskie wykazało występowanie bloku AV I°, pojedynczych, zablokowanych pobudzeń przedsionkowych ze skróceniem odstępu PQ w pierwszym pobudzeniu przewidzianym, przy braku korelacji między zapisem holterowskim a objawami zgłaszanymi przez pacjentkę. Badania laboratoryjne, ECHO serca, RTG kl. piersiowej, USG j. brzusznej i tarczycy nie wykazywały istotnych nieprawidłowości (w ECHO łagodna niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, wielkość jam serca i kurczliwość w normie). W trakcie hospitalizacji pacjentka zgłaszała

uczucia niepokoju, napięcia i lęku. Konsultujący chora psychiatra rozpoznał zaburzenia lękowo-depresyjne. Zlecił kontynuowanie stosowanego już od 3 miesięcy trazodonu (Trittico CR) w dawce 75 mg/dobę wieczorem oraz włączył dodatkowo wenlafaksynę (Efectin ER) w dawce 75 mg/dobę rano. Pacjentka wypisana została ze szpitala. Już następnego dnia wieczorem była niespokojna i zdezorientowana. Rano objawy minęły. Po 5 dniach po raz pierwszy trafiła wieczorem na SOR (brak dokumentacji). Była pobudzona, przestała rozpoznawać bliskich. Następnego dnia stan pacjentki poprawił się i wróciła do domu. Po raz drugi trafiła na SOR 2 dni później.

Przy przyjęciu na oddział geriatryczny chora była niespokojna, zdezorientowana, nielogiczna. Skóra sucha i ciepła, śluzówki jamy ustnej również były suche. Temperatura ciała wynosiła 36,8°C. Akcja serca miarowa 120/min, tony czyste, nad polami płucnymi obustronnie szmer pęcherzykowy. Ciśnienie tętnicze wynosiło 170/95 mmHg. Brzuch był miękki, nie bolesny, perystaltyka jelit bardzo cicha. Wyczuwalny był niewielki opór w podbrzuszu nad spojeniem łonowym.

Rozpoczęto wyrównywanie hyponatremii 0,9% r-rem soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Po 60 min u pacjentki wystąpił atak padaczki przerwany podaniem 5 mg diazepamu *iv*. Wykonane w drugim dniu hospitalizacji RTG kl. piersiowej było prawidłowe. W USG jamy brzusznej stwierdzono drobny 3 mm polip w części trzonowej pęcherzyka żółciowego oraz przepełniony, sięgający pępka pęcherz moczowy (bez zastojów moczu w UKM). Założono cewnik Foleya do pęcherza moczowego. Diureza dobową wynosiła 1800 ml, mocz był czerwony, białko występowało w ilości 0,93 ‰, aceton +, w osadzie moczu erytrocyty świeże pokrywały całe pole widzenia. Posiew moczu był ujemny. W kolejnych dniach wyrównano hyponatremię (Na 122 → 124 → 126 → 129 → 131 → 136 mmol/l). Kontrolne badania poziomu glukozy, morfologii i TnI były prawidłowe. Nie występowały problemy z oddawaniem moczu. Krwimocz ustąpił. W kontrolnym USG jamy brzusznej bez zalegania moczu w pęcherzu moczowym. Wykonane w 6. dobie pobytu badanie TK jamy brzusznej nie wykazało nieprawidłowości. Wynik badania ginekologicznego był również prawidłowy. W EKG rytm zatokowy miarowy 80/min, RR 130/80 mmHg. Chora w drugiej dobie pobytu była jeszcze raz konsultowana przez psychiatrę. Nie zdecydowano się jednak na włączenie zleconej w dawce 100 mg/dobę perazyny. Stan

pacjentki stopniowo poprawiał się. Ustąpiły objawy majaczeniowe. Chora była prawidłowo zorientowana, spokojna i zrównoważona. Nie występowały deficyty poznawcze i neurologiczne. Pacjentka nie pamiętała momentu przyjęcia do szpitala. Po 7 dniach pobytu, w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem stosowania tylko leków hipotensyjnych wypisana została do domu.

Omówienie

Zespół antycholinergiczny rozwija się w wyniku blokowania ośrodkowej transmisji cholinergicznej przez substancje (u osób starszych są to przede wszystkim leki) będące antagonistami acetylocholino. Skumulowany efekt przyjmowania często kilku leków o właściwościach antycholinergicznych (DACEs, *drugs with anticholinergic effects*), określane jako obciążenie antycholinergiczne (*anticholinergic drug burden*), może negatywnie wpływać na funkcje poznawcze, zmniejsza sprawność fizyczną i zwiększa ryzyko upadku [5,6]. Jest też silnym, niezależnym predyktorem śmiertelności u osób starszych [7-9].

Acetylocholina jest naturalnym agonistą receptorów muskarynowych. Ich pięć podtypów od M1 do M5 jest obecnych w całym organizmie, pośrednicząc w odrębnych reakcjach fizjologicznych w zależności od lokalizacji i rodzaju receptora. W mózgu obecne są wszystkie, chociaż najważniejsze to podtypy M1 i M2 związane z procesami poznawczymi, głównie funkcją uwagi, pamięci i uczenia się. Zablockowanie receptora M1, który stanowi 40-50% wszystkich receptorów muskarynowych w mózgu oraz receptora M2 przez leki antycholinergiczne (można je nazwać antagonistami receptora muskarynowego), wywołuje ośrodkowe objawy antycholinergiczne. Objawy ACS są związane z hamowaniem transmisji acetylocholino przede wszystkim w przodomózgowiu, korze mózgowej, hipokampie i ciele prążkowym. Pojawiają się kłopoty z koncentracją, nielogiczny tok myślenia, niepokój, drażliwość, zaburzenia orientacji, dyzartria, omamy (najczęściej wzrokowe), pobudzenie lub dysforia, senność oraz zaburzenia świadomości, najczęściej majaczenie, ale również sopor lub śpiączka. Może rozwinąć się ośrodkowa niewydolność oddechowa oraz niewydolność serca. Mogą też wystąpić objawy wynikające z obwodowego blokowania receptorów muskarynowych: suchość błon śluzowych i skóry (skóra zaczerwieniona i rozpalona), hipertermia, tachykardia z hipotonią ortostatyczną i zwiększonym ryzykiem upadków (rozszerzenie obwodowych naczyń

krwionośnych), zaburzenia widzenia, światłowstręt (rozszerzenie źrenic), retencja moczu, upośledzenie motoryki jelit z zaparciami i niedrożnością porażenną włącznie.

Majaczenie jest najpoważniejszym powikłaniem zespołu antycholinergicznego. Zawsze pogarsza rokowanie, wiąże się z wydłużeniem pobytu w szpitalu i wzrostem śmiertelności. Podstawowym objawem są fluktuacje stanu psychicznego z nagłą zmianą stanu świadomości i funkcji poznawczych (zaburzona uwaga, pamięć i komunikacja językowa). Występuje dezorganizacja toku myślenia, zaburzenia orientacji allo-, rzadziej autopsychicznej oraz percepcji wzrokowej (halucynacje), zmiany aktywności psychomotorycznej, odwrócenie dobowego rytmu snu i czuwania. Majaczenie może przybrać postać hiperaktywną z pobudzeniem, objawami wytwórczymi i zaburzeniami wegetatywnymi, hipoaktywną ze spowolnieniem, czasem stuporem i zaburzeniami poznawczymi lub mieszaną [10]. Występując ogólnie u 10-25% hospitalizowanych starszych pacjentów, majaczenia są związane z 40% śmiertelnością [12].

Leczenie ośrodkowego zespołu antycholinergicznego jest objawowe. Należy przede wszystkim odstawić leki działające antycholinergicznie. Swoista odtrutka, czyli fizostygmina (odwracalny inhibitor acetylocholinoesterazy), z powodu wielu działań niepożądanych jest stosowana wyjątkowo rzadko. Szczególnie niebezpieczna jest zagrażająca życiu bradykardia, ale może też wywołać skurcz oskrzeli, bóle brzucha, wymioty i biegunkę, nadmierne ślinienie się i łzawienie. Fizostygmina może być zastosowana, gdy występują ciężkie zaburzenia oddychania lub zaburzenia świadomości nieodpowiadające na inne sposoby leczenia. Podawana powoli przez 3-5 min. dożylnie dawka 1-2 mg, może zostać powtórzona po 40 min. W czasie oraz po podaniu leku należy monitorować zapis ekg oraz podstawowe funkcje życiowe [11,12].

Objawy uboczne działania leków antycholinergicznycych często postrzegane jako „nieuniknione” (*unavoidable*) lub jako normalna część procesu starzenia się i choroby, mogą być dla starszych pacjentów bardzo niebezpieczne. Jeden z najczęściej występujących objawów, jakim jest suchość błon śluzowych jamy ustnej może prowadzić do problemów stomatologicznych, poważnych infekcji dróg oddechowych, kłopotów z właściwym odżywianiem się i komunikacją z otoczeniem. Zmniejszona perystaltyka jelit sprzyja zaparciom, wywołuje ból i konieczność

używania środków przeczyszczających. Zatrzymanie moczu prowadzi do infekcji dróg moczowych oraz konieczności cewnikowania chorego. Spowodowane rozszerzeniem źrenic zaburzenia widzenia zwiększają ryzyko powstania jaskry z wąskim kątem przesączania oraz ryzyko upadków. Upadki są natomiast jedną z głównych przyczyn hospitalizacji, długoterminowej instytucjonalizacji i śmierci osób starszych. Stosowanie leków antycholinergicznycych wiąże się z 45% wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych [9]. Nawet łagodne zaburzenia poznawcze zmniejszają niezależność oraz jakość życia, ograniczają codzienną aktywność oraz prowadzą do zwiększenia kosztów leczenia i obciążeń opiekuńczych. Należy też zwrócić uwagę na tzw. błędne koło (*vicious circle*) niewłaściwego stosowania leków antycholinergicznycych. Przykładem mogą być zaparcia występujące często u starszych osób z demencją, wywołujące dyskomfort i ból oraz nasilające ich niepokój. Włączenie nowych lub zwiększenie dawki już stosowanych leków przeciwpsychotycznych o istotnym potencjale antycholinergicznym, nie tylko nie przynosi poprawy, ale wręcz przeciwnie nasila atonię jelit i pogłębia zaburzenia poznawcze.

Jeżeli chodzi o profilaktykę otępienia, należy bezwzględnie unikać leków antycholinergicznycych o działaniu ośrodkowym, które są bardzo istotnymi predyktorami upośledzenia funkcji poznawczych (znacznie gorsze wyniki w zakresie prędkości przetwarzania i wydajności psychomotorycznej, pamięci wzrokowej, koncentracji, uwagi, konstrukcji wzrokowo-przestrzennych, umiejętności językowych, rozwiązywania problemów), zwiększają ryzyko wystąpienia otępienia z dowolnej przyczyny z chorobą Alzheimera włącznie, mogą też wywołać ostre stany majaczeniowe [2-5,12]. Stosowanie terapii lekowych, które pogarszają funkcje poznawcze (leki antycholinergiczne), jest szczególnie niewskazane u osób z już istniejącymi deficytami kognitywnymi, na które nakładają się związane z wiekiem zmiany metabolizmu leków (min. zmniejszony metabolizm wątrobowy i wydalanie nerkowe), zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg (szczególnie w chorobach neurodegeneracyjnych i cukrzycy) oraz zmniejszona transmisja za pośrednictwem acetylocholino w mózgu (mniejsza liczba neuronów i receptorów cholinergicznycych), prowadzące do zwiększonej wrażliwości na centralne antycholinergiczne działania niepożądane leków [12]. Szczególnie niewskazane jest ich stosowanie w połą-

czeniu z terapią inhibitorami cholinesterazy. W tym przypadku korzyści poznawcze uzyskane dzięki inhibitorom cholinesterazy mogą zostać wyeliminowane przez działanie leków antycholinergicznym [2,3,14,15]. Pomimo to, prawie 30% osób z otępieniem mieszkających w swoich domach i 60% pensjonariuszy ośrodków opieki długoterminowej otrzymywało inhibitor cholinesterazy i równocześnie co najmniej jeden lek antycholinergiczny [14]. Ponadto w 77% przypadków leki antycholinergiczne nie zostały odstawione po rozpoczęciu terapii inhibitorami cholinesterazy [16].

Osoby starsze ≥ 65 r.ż. przyjmują średnio od 3 do 8 leków, co powoduje, że stanowiąc 15% populacji zażywają 40% wszystkich przepisywanych leków. Blisko połowa chorych stosujących 6 i więcej leków otrzymała je od 3 różnych lekarzy. Błędy w farmakoterapii geriatrycznej stanowią przyczynę hospitalizacji 12% pacjentów w wieku > 70 r.ż. i 20% w wieku > 80 r.ż. [17]. Wysokie obciążenie antycholinergiczne wynika często z połączenia kilku leków, a nie wpływu pojedynczego leku o dużej aktywności antycholinergicznej (27% pacjentów stosujących leki antycholinergiczne stosuje ich kilka) [1,2]. Jest to szczególnie ważne dla neurologów, psychiatrów oraz urologów, którzy zostali zdefiniowani, jako ci specjaliści, których pacjenci są w największym stopniu narażeni na wpływ leków o istotnej aktywności antycholinergicznej. Wykazano też, że większa liczba lekarzy zapewniających opiekę osobie starszej, była związana z większym ryzykiem obciążenia lekami antycholinergicznymi [14].

Chociaż wpływ antycholinergiczny pojedynczego leku jest bardzo ważny, oszacowanie skumulowanego obciążenia wszystkich przepisanych leków, może zdecydowanie dokładniej przewidzieć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [18]. W jednym z badań 23% wyników ARS (*Anticholinergic Risk Scale*) wynoszących ≥ 2 pkt u osób starszych mieszkających w swoich domach składało się wyłącznie z kombinacji pozornie „bezpiecznych” leków, którym przypisano 1 pkt w 3-punktowej skali ryzyka antycholinergicznego. 60% osób w z wynikiem ≥ 2 pkt przyjmowało co najmniej 2 leki antycholinergiczne. Najczęściej zapisywana była tolterodyna, amitryptylina, trazodon i quetiapina. Ryzyko obciążenia antycholinergicznego (ARS ≥ 2 pkt) rosło w ciągu roku o 4% wraz z wizytą u każdego kolejnego lekarza. U osób mieszkających w domach opieki długoterminowej ryzyko antycholinergiczne było zdecydowanie większe (29% pacjentów miało wynik ARS ≥ 3 pkt, podczas gdy u osób

mieszkających w swoich domach ARS ≥ 3 pkt miało 12% pacjentów). Najczęściej zapisywany był trazodon, quetiapina, risperidon i olanzapina [14]. Aktualne badania pokazują, że leki, które mają już potencjalnie bezpieczniejszą alternatywę takie jak amitryptylina czy oksybutynina, należą nadal do 10 najczęściej zapisywanych leków antycholinergicznym osobom z demencją. Również leki przeciwpsychotyczne, takie jak: risperidon, quetiapina i olanzapina są często zapisywane, szczególnie pacjentom w domach opieki długoterminowej, pomimo ostrzeżeń o zwiększonym ryzyku niekorzystnych zdarzeń naczyniowo-mózgowych i śmiertelności u chorych z otępieniem. Stosowanie olanzapiny i trazodonu wiąże się m.in. z podwojeniem ryzyka upadku [9]. W sytuacjach, gdy bezpieczniejsze alternatywy terapeutyczne mogą nie być dostępne, należy stosować najniższą skuteczną dawkę i przerwać leczenie, jeżeli nie przynosi ono efektu [2].

Istnieje kilka skal opartych na subiektywnych opiniach ekspertów, które są wykorzystywane w badaniach i praktyce klinicznej w celu ilościowego określenia obciążenia antycholinergicznego i przewidzenia ryzyka wystąpienia ośrodkowych antycholinergicznym działań niepożądanych (tabela I). Nie ma jednak standaryzowanego konsensusu. Żadna z metod nie została ujednolicona i nie ma zgody co do sposobu definiowania ekspozycji na antycholinergiczny efekt działania leku. Opinie ekspertów mają charakter subiektywny, w rezultacie istnieją duże różnice między opublikowanymi listami. Na przykład quetiapina wg skali ACB ma wysoką, wg CrAS umiarkowaną, natomiast wg ARS i AAS niską aktywność antycholinergiczną. Większość skal nie uwzględnia zmienności w dystrybucji leków w mózgu osób starszych, działania na poszczególne podtypy receptorów muskarynowych, możliwości wywołania efektów synergistycznych lub antagonistycznych, rozwoju tolerancji oraz wpływu dawki i drogi podania leku. We wszystkich całkowite obciążenie antycholinergiczne określa się przez sumowanie wyniku każdego leku, wychodząc z bardzo uproszczonego założenia, że efekty antycholinergiczne różnych leków są addytywne w sposób liniowy. Oceniane działania niepożądane obejmują głównie zaburzenia funkcji poznawczych i sprawności fizycznej, ograniczenia podstawowych i złożonych czynności życia codziennego, zawroty głowy i upadki, majaczenia, hospitalizacje, długość hospitalizacji oraz śmiertelność. Ogólnie w zależności od aktywności

antycholinergiczną klasyfikują one leki do czterech kategorii od nieznannej (0 pkt) do wysokiej (3 pkt) [19]. Skala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden Scale*), a następnie ARS (*Anticholinergic Risk Scale*) są

skalami najczęściej używanymi. Siedem skal oceniających działanie antycholinergiczne łącznie 195 leków zostało w 2015 r. zebranych przez Salahudeena i wsp. w złożoną referencyjną skalę ocen (tabela II).

Tabela I. Skale oceniające aktywność antycholinergiczną leków [19]

Table I. Overview of included anticholinergic rating scales [19]

Opinia ekspertów	Nazwa	Liczba ujętych leków (N)
Carnahan USA, 2006	ADS skala (0-3) Anticholinergic Drug Scale	117
Ancelin France, 2006	ABCskala (0-3) Anticholinergic Burden Classification	27
Han USA, 2008	CrASskala (0-3) Clinician-rated Anticholinergic Score	60
Rudolph USA, 2008	ARSskala(0-3) Anticholinergic Risk Scale	49
Boustani USA, 2008	ACBskala (0-3) Anticholinergic Cognitive Burden Scale	88
Ehrt Norway, 2010	AASskala(0-4) Anticholinergic Activity Scale	99
Sittironnarit Australia, 2011	ACLskala(0-3) Anticholinergic Loading Scale	49

0 pkt = brak aktywności antycholinergicznej, 1 pkt = mała aktywność antycholinergiczna, 2 pkt = umiarkowana aktywność antycholinergiczna, 3 pkt = duża aktywność antycholinergiczna

Tabela II. Złożona referencyjna skala klasyfikująca 195 leków o aktywności antycholinergicznej [19]

Table II. A composite rating scale to categorise anticholinergic activity 195 medicines [19]

WYSOKA	UMIARKOWANA	NISKA
Aceprometazine (n = 1)		
Acepromazine (n = 1)		
	<i>Alimemazine</i> (trimeprazine) (n = 1)	<i>Alimemazine</i> (n = 1)
<i>Alprazolam</i> (n = 1)		<i>Alprazolam</i> (n = 4)
	<i>Alverine</i> (n = 1)	<i>Alverine</i> (n = 1)
	<i>Amantadine</i> (n = 2)	<i>Amantadine</i> (n = 2)
Amitriptyline (n = 7)		
Amoxapine (n = 2)		
		Ampicillin (n = 1)
		Aripiprazole (n = 1)
		Asenapine (n = 1)
		Atenolol (n = 2)
Atropine (n = 5)		
		Azathioprine (n = 1)
	Baclofen (n = 2)	
<i>Belladonna</i> (n = 2)	<i>Belladonna</i> (n = 1)	
		Benazepril (n = 1)
Benzatropine/ benztropine (n = 4)		
		Betaxolol (n = 1)
		Bisacodyl (n = 1)
		Bromocriptine (n = 1)
Brompheniramine (n = 2)		
		Bupropion (n = 2)

		Captopril (n = 2)
	<i>Carbamazepine</i> (n = 2)	<i>Carbamazepine</i> (n = 1)
		carbidopa (n = 3)
Carbinoxamine (n = 2)		
Carisoprodol (n = 1)		
		Cefamandole (n = 1)
		Cefoxitin (n = 1)
		Celecoxib (n = 1)
		Cephalothin (n = 1)
	<i>Cetirizine</i> (n = 3)	<i>Cetirizine</i> (n = 1)
		Chlordiazepoxide(n = 2)
Chlorphenamine/ chlorpheniramine (n = 6)		
Chlorpromazine(n = 4)		
		Chlorthalidone/ chlortalidone (n = 2)
	<i>Cimetidine</i> (n = 2)	<i>Cimetidine</i> (n = 1)
		Citalopram (n = 2)
Clemastine (n = 2)		
		Clidinium (n = 1)
		Clindamycin (n = 1)
Clomipramine (n = 3)		
		Clonazepam (n = 2)
<i>Clorazepate</i> (n = 1)		<i>Clorazepate</i> (n = 2)
<i>Clozapine</i> (n = 3)	<i>Clozapine</i> (n = 1)	
	<i>Codeine</i> (n = 1)	<i>Codeine</i> (n = 4)
<i>Colchicine</i> (n = 1)		<i>Colchicine</i> (n = 1)
		Cortisone (n = 1)
	<i>Cyclobenzaprine</i> (n = 1)	<i>Cyclobenzaprine</i> (n = 1)
		Cycloserine (n = 1)
		Cyclosporine (n = 1)
<i>Cyproheptadine</i> (n = 2)	<i>Cyproheptadine</i> (n = 2)	
Darifenacin (n = 2)		
<i>Desipramine</i> (n = 2)	<i>Desipramine</i> (n = 2)	
		Desloratadine (n = 1)
		Dexamethasone (n = 1)
Dexchlorpheniramine (n = 2)		
		Dextromethorphan (n = 1)
		Diazepam (n = 5)
Dicyclomine (n = 3)		
		Digitoxin (n = 1)
<i>Digoxin</i> (n = 1)		<i>Digoxin</i> (n = 4)
		Diltiazem (n = 1)
Dimenhydrinate (n = 2)		
Diphenhydramine (n = 4)		
		Dipyridamole (n = 2)
	<i>Disopyramide</i> (n = 1)	<i>Disopyramide</i> (n = 1)
		Divalproex sodium (n = 1)
		Domperidone (n = 1)
	Dothiepin/dosulepin (n = 1)	
Doxepin (n = 5)		
Doxylamine (n = 1)		
Emepronium (n = 1)		
		Entacapone (n = 1)
		Escitalopram (n = 1)
		Estazolam (n = 1)
		Famotidine (n = 1)
		Fentanyl (n = 2)
Fesoterodine (n = 1)		

	Fexofenadine (n = 2)	
Flavoxate (n = 2)		Fluoxetine (n = 4)
Fluphenazine (n = 2)		Fluphenazine (n = 1)
		Flurazepam (n = 1)
		Fluticasone-salmeterol (n = 1)
		Fluvoxamine (n = 4)
Furosemide (n = 1)		Furosemide(n = 2)
		Gentamicin (n = 1)
		Guaifenesin (n = 1)
	Haloperidol(n = 1)	Haloperidol(n = 2)
Homatropine (n = 1)		
		Hydralazine (n = 2)
	Hydrocodone (n = 1)	
		Hydrocortisone (n = 2)
Hydroxyzine (n = 4)		
Hyoscyamine (n = 3)		
		Iloperidone (n = 1)
Imipramine (n = 6)		
Ipratropium (n = 1)		
		Isosorbide (n = 2)
		Ketotifen (n = 1)
		Ketorolac (n = 1)
		Ketotifen (n = 1)
		Levocetirizine (n = 1)
Levomepromazine(n = 3)		
		Lithium (n = 1)
	Loperamide(n = 1)	Loperamide (n = 4)
	Loratadine (n = 1)	Loratadine (n = 3)
		Lorazepam (n = 1)
	Loxapine (n = 2)	
		Lumiracoxib (n = 1)
Maprotiline (n = 1)		
Meclizine/meclizine (n = 3)		
	Meperidine (n = 2)	
		Metformin (n = 1)
	Methadone (n = 1)	
		Methocarbamol (n = 2)
		Methotrexate (n = 1)
	Methotrimeprazine (n = 2)	
		Methylprednisolone (n = 1)
		Metoclopramide (n = 2)
		Metoprolol (n = 2)
		Midazolam (n = 1)
		Mirtazapine (n = 1)
	Molindone (n = 2)	
		Morphine (n = 3)
		Naratriptan (n = 1)
		Nefazodone(n = 1)
	Nefopam (n = 1)	
		Nifedipine (n = 2)
		Nizatidine (n = 1)
Nortriptyline (n = 3)	Nortriptyline(n = 2)	
Olanzapine (n = 1)	Olanzapine(n = 2)	Olanzapine (n = 2)
Opipramol (n = 1)		
Orphenadrine (n = 4)		
		Oxazepam (n = 2)
	Oxcarbazepine (n = 2)	

<i>Oxybutynin</i> (n = 5)	<i>Oxybutynin</i> (n = 1)	
		<i>Oxycodone</i> (n = 3)
		<i>Paliperidone</i> (n = 1)
		<i>Pancuronium</i> (n = 1)
<i>Paroxetine</i> (n = 1)	<i>Paroxetine</i> (n = 3)	<i>Paroxetine</i> (n = 2)
<i>Perphenazine</i> (n = 2)	<i>Perphenazine</i> (n = 1)	<i>Perphenazine</i> (n = 1)
		<i>Phenelzine</i> (n = 1)
		<i>Phenobarbital</i> (n = 1)
	<i>Pimozide</i> (n = 2)	
		<i>Piperacillin</i> (n = 1)
		<i>Pramipexole</i> (n = 1)
		<i>Prednisolone</i> (n = 1)
		<i>Prednisone</i> (n = 2)
	<i>Prochlorperazine</i> (n = 3)	<i>Prochlorperazine</i> (n = 1)
<i>Procyclidine</i> (n = 1)		
	<i>Promazine</i> (n = 1)	
<i>Promethazine</i> (n = 3)		
<i>Propantheline</i> (n = 2)	<i>Propantheline</i> (n = 1)	
<i>Propiverine</i> (n = 1)		
	<i>Propoxyphene</i> (n = 1)	
<i>Protriptyline</i> (n = 2)		
	<i>Pseudoephedrine</i> (n = 2)	
<i>Pyrilamine</i> (n = 1)		
<i>Quetiapine</i> (n = 1)	<i>Quetiapine</i> (n = 1)	<i>Quetiapine</i> (n = 2)
		<i>Quinidine</i> (n = 1)
	<i>Ranitidine</i> (n = 2)	<i>Ranitidine</i> (n = 4)
<i>Reglan</i> [(n = 1)		
		<i>Risperidone</i> (n = 4)
		<i>Robitussin</i> (n = 1)
<i>Scopolamine</i> (hyoscine) (n = 3)		
		<i>Selegiline</i> (n = 1)
		<i>Sertraline</i> (n = 2)
<i>Solifenacin</i> (n = 1)		
		<i>Sumatriptan</i> (n = 1)
		<i>Temazepam</i> (n = 3)
	<i>Theophylline</i> (n = 2)	<i>Theophylline</i> (n = 3)
<i>Thioridazine</i> (n = 5)		
<i>Thiothixene</i> (n = 1)		<i>Thiothixene</i> [9] (n = 1)
<i>Tizanidine</i> (n = 1)		
<i>Tolterodine</i> (n = 5)	<i>Tolterodine</i> (n = 1)	
	<i>Tramadol</i> (n = 2)	<i>Tramadol</i> (n = 1)
		<i>Trandolapril</i> (n = 1)
		<i>Trazodone</i> (n = 3)
		<i>Triamcinolone</i> (n = 1)
		<i>Triamterene</i> (n = 2)
		<i>Triazolam</i> (n = 2)
<i>Trifluoperazine</i> (n = 2)		<i>Trifluoperazine</i> (n = 1)
<i>Trihexyphenidyl</i> (n = 5)		
<i>Trimipramine</i> (n = 4)		
<i>Tropatepine</i> (n = 1)		
<i>Trospium</i> (n = 1)		
		<i>Valproic acid</i> (n = 1)
		<i>Vancomycin</i> (n = 1)
		<i>Venlafaxine</i> (n = 3)
		<i>Warfarin</i> (n = 1)
		<i>Ziprasidone</i> (n = 1)
		<i>Zolmitriptan</i> (n = 1)

Trazodon i wenlafaksyna zostały zakwalifikowane do grupy leków o niskiej aktywności antycholinergiczej. Trazodon jest lekiem o działaniu przeciwdepresyjnym, antagonistą receptora serotoninowego 5-HT_{2A} i równocześnie inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (SARI, *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*). Oprócz depresji stosowany jest w leczeniu zaburzeń snu i lęku oraz zaburzeń zachowania u osób z otępieniem. Zalecany szczególnie w zespole “zachodu słońca” (*sundowning*), redukuje drażliwość, niepokój i dysfориę, poprawia sen, wykazuje skuteczność wobec agresji słownej i zachowań opozycyjnych [20]. Wenlafaksyna należy do grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*), stosowana w leczeniu depresji oraz lęku napadowego i uogólnionego. Obydwa leki ulegają szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Trazodon wiąże się z białkami osocza w 89-95%, natomiast wenlafaksyna jedynie w 20-30%. Obydwa są metabolizowane w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P450, ale nie są ani inhibitorami ani aktywatorami żadnego z jego elementów, nie powodują więc istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami, które są również metabolizowane przez kompleks cytochromu P450 [20,21]. Zarówno trazodon, jak i wenlafaksyna są więc uważane za leki bezpieczne. W charakterystykach obu produktów leczniczych mówi się o nieznacznym działaniu cholinolitycznym w kontekście zaburzeń w oddawaniu moczu (przy przeroście gruczołu krokowego) oraz jaskry z wąskim kątem przesączania. Zdecydowanie więcej uwagi poświęca się możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego w przypadku łącznego stosowania ich z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (przyłączeniu z neuroleptykami należy pamiętać o ryzyku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego). Zespół serotoninowy rozwija się w wyniku interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych leków nasilających przekazywanie serotoninergiczne (SSRI, SNRI). Pierwszymi objawami może być gorączka, dreszcze, biegunka, pobudzenie psychoruchowe, agitaacja. Żrenice, podobnie jak w przypadku ACS mogą być poszerzone. Może wystąpić tachykardia i przyspieszenie oddechu. Typowo obserwuje się mioklonie, drgawki, sztywność mięśni, wygórowanie odruchów, hipertermię i zlewne poty. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić napady padaczkowe, kwasica, DIC, ostra niewydolność nerek (rabdomioliza) oraz niewy-

dolność oddechowo-kръżeniowa. Zespół serotoninowy, podobnie jak ACS ustępuje zazwyczaj po 24-48 godz. od momentu odstawienia leków odpowiedzialnych za jego wywołanie. Ponieważ w przypadkach bardziej nasilonych postępowanie jest jednak odmienne od postępowania w zespole antycholinergicznym (węgiel leczniczy, cyproheptadyna, esmolol, olanzapina, nitroprusydek sodu *iv.*), powinien być zawsze brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej ACS wywołanego przez leki przeciwdepresyjne [22].

Podsumowanie

Zespół antycholinergiczny jest istotną i nadal często niedocenianą przyczyną wystąpienia lub nasilenia się zaburzeń poznawczych, w tym stanów majaczeniowych u osób starszych. Prawie co druga osoba w podeszłym wieku używa co najmniej jednego leku o możliwym działaniu antycholinergicznym, z czego co trzecia używa ich kilka [1,23]. Stosowanie leków o aktywności antycholinergiczej wymaga dużej ostrożności, szczególnie w tej grupie wiekowej, która jest bardziej wrażliwa na ich działanie min. z powodu zmniejszonej rezerwy cholinergiczej w starzejącym się mózgu oraz gdzie spotykamy się często z efektem skumulowanego obciążenia kilkoma lekami o niewielkim potencjale antycholinergicznym. Chorzy korzystają często z porad wielu lekarzy, a przepływ informacji o zaleconych lekach nie jest pełny. Obok wieku, polifarmakoterapia i instytucjonalizacja są najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia ACS [24]. Wydaje się też, że wiedza na temat zespołu antycholinergicznego oraz możliwości wystąpienia pod ich wpływem zaburzeń poznawczych nie jest wystarczająca. Również objawy antycholinergiczne, takie jak np. suchość błon śluzowych, zaparcia czy zatrzymanie moczu, nierozpoznane odpowiednio wcześniej lub niepowiązane ze stosowanymi lekami, mogą stać się początkiem kaskady niekorzystnych zdarzeń (*prescribing cascade*). Pomimo słabej korelacji pomiędzy poszczególnymi skalami oceniającymi aktywność antycholinergiczną leków, można przyjąć, że im wyższe obciążenie antycholinergiczne tym większe ryzyko pogorszenia zdolności poznawczych i upośledzenia sprawności funkcjonalnej. Zlecając więc leki o nawet niewielkiej aktywności antycholinergiczej (zwłaszcza kilka leków) starszym chorym z już obecnymi deficytami poznawczymi, należy rozważyć korzyści oraz potencjalne ryzyko, które ze sobą niosą, poinformować chorych i ich najbliższych o mogących

wystąpić niepokojących objawach oraz poddać ich dokładniejszej obserwacji.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Paweł W. Królik
Oddział Geriatryczny
Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło
☎ (+ 48 13) 443 77 95
✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo

- Roe CM, Anderson MJ, Spivack B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):836-42.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S i wsp. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. *JAMA Inter Med.* 2015;175(3):401-7.
- Ancelin ML, Artero S, Porter F i wsp. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2015;15:31.
- Jessen F, Kaduszliewicz H, Daerr M i wsp. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eu Arch Psych Clin Neurosci.* 2010;10(260 Supplement 2):111-5.
- Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF i wsp. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Inter Med.* 2009;169(14):1317-24.
- Cai X, Campbell N, Khan B i wsp. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimer Dementia.* 2013;9(4):377-85.
- Panula J, Puustinen J, Jaatinen P i wsp. Effects of potent anticholinergics, sedatives and antipsychotics on postoperative mortality in elderly patients with hip fracture: a retrospective, population-based study. *Drugs Aging.* 2009;26(11):963-71.
- Kumpula EK, Bell JS, Soini H, Pitkala KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(2):256-63.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):209-20.
- Bień B. Delirium jako problem wieku starszego w przebiegu chorób neurologicznych. *Post Nauk Med.* 2010;4:312-9.
- Urban M. Ośrodkowe antycholinergiczne objawy niepożądane leków przeciwpsychotycznych. *Psychiatr Psychol Klin.* 2007;7(4):233-7.
- Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(suppl 21):11-4.
- Campbell N, Boustani M, Limbil T i wsp. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225-33.
- Reppas-Rindlisbacher CE, Fisher HD, Fung K i wsp. Anticholinergic drug burden in persons with dementia taking a cholinesterase inhibitor: The effect of multiple physicians. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(3):492-500.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ i wsp. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors. Rare event or common practice? *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:2082-7.
- Boudreau DM, Yo O, Gray SL i wsp. Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics. Prevalence and outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2069-76.
- Książczyńska D, Szelańska A. Specyfika farmakoterapii pacjentów w podeszłym wieku. *Psychogeriatr Pol.* 2013;10(3):115-26.
- Parkinson L, Magin PJ, Thomson A i wsp. Anticholinergic burden in older women: Not seeing the wood for the trees? *Med J Austral.* 2015;202:91-4.
- Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics.* 2015;15:31.
- Cubała WJ, Landowski J. Spektrum zastosowań klinicznych trazodonu. *Psychiatria.* 2011;8(1):1-6.
- Rybakowski J, Jaracz J. Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego. *Farm Psychiatr Neurol.* 2000;1:83-96.
- Jaracz J, Gattner K. Zespół serotoninowy. *Farm Psychiatr Neurol.* 2006;2:111-7.
- Fox C, Richardson K, Maidment ID i wsp. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1477-83.
- Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain- How well is it Measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(2):151-9.