

## Zespół antycholinergiczny – co nowego *Anticholinergic syndrome – what's news*

Paweł W. Królik

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

### Streszczenie

Leki o właściwościach antycholinergicznym stosowane są najczęściej w populacji osób w podeszłym wieku, a więc tych którzy są najbardziej wrażliwi na ryzyko wystąpienia ich działań niepożądanych. Oprócz znanych od lat o silnej aktywności antycholinergicznym, istnieje liczna grupa nowych leków oraz leków o aktywności umiarkowanej lub nawet słabej. W praktyce niewielu lekarzy jest świadomych niebezpieczeństwa związanego z możliwością pojawienia się objawów zespołu antycholinergicznego. Niewielu wiąże zgłaszane przez pacjentów dolegliwości ze stosowanymi już lekami, co nie rzadko prowadzi do kaskady zapisywania kolejnych leków o większym lub mniejszym potencjale antycholinergicznym. Wreszcie niewielu dokonuje systematycznego przeglądu stosowanych przez chorych leków, również tych zleconych przez innych lekarzy oraz stosowanych bez recepty. Dodatkowo, biorąc pod uwagę trudności z komunikacją z osobami starszymi (kłopoty z pamięcią, zaburzenia poznawcze, niedosłuch, lęk), ale też aktualną sytuację pandemiczną, stres, zmęczenie i nadmiar obowiązków po stronie lekarza, ryzyko przecenienia wyjściowego problemu, którym może być stosowany już od dawna lek o potencjale antycholinergicznym jest bardzo wysokie. Dotychczas na całym świecie zidentyfikowano ponad sto takich leków. Co istotne na tzw. obciążenie antycholinergiczne składa się najczęściej kilka o różnej, często niewielkiej aktywności antycholinergicznym. Sytuację komplikuje też fakt, że nie uzgodniono jednoznacznego stanowiska co do metod oceny obciążenia antycholinergicznego. Stworzone w oparciu o opinie ekspertów listy leków kwalifikujące je do grupy o lekkiej, umiarkowanej lub silnej aktywności antycholinergicznym są jedynymi klinicznie użytecznymi narzędziami. Niestety jest ich kilkanaście, mniej lub bardziej popularnych. Kolejną kwestią jest fakt, że odstawienie leków antycholinergicznym w niektórych sytuacjach możliwe, w innych będzie bardzo trudne czy wręcz niemożliwe. Pomimo to sprawą najistotniejszą jest, aby świadomość ryzyka związanego z obciążeniem antycholinergicznym nie tylko pacjentów najstarszych była pełniejsza wśród lekarzy, którzy mogą ograniczyć, a przynajmniej nie przyczynić się do jego rozprzestrzeniania. *Geriatrics 2021; 15: 260-265. doi: 10.53139/G.20211530*

*Słowa kluczowe: zespół antycholinergiczny, obciążenie antycholinergiczne, ocena antycholinergiczna*

### Abstract

Drugs with anticholinergic properties are most often used in the elderly population, i.e. the most sensitive to the risk of their side effects. In addition to those known for years with strong anticholinergic activity, there is a large group of new drugs and drugs with moderate or even weak activity. In practice, few doctors are aware of the dangers of the possible appearance of anticholinergic syndrome. Few doctors combine the ailments reported by patients with the drugs already used, which often leads to a cascade of prescribing further drugs with a greater or lesser anticholinergic potential. Finally, few systematically review drugs used by patients, including those prescribed by other doctors and those used without a prescription. In addition, taking into account difficulties in communicating with the elderly (memory problems, cognitive disorders, hearing loss, anxiety), but also the current pandemic situation, stress, fatigue and excess duties on the part of doctors, the risk of overlooking the initial problem, which may already be used long-standing drug with anticholinergic potential is very high. More than a hundred of these drugs have been identified worldwide to this time. Importantly, the so-called anticholinergic burden is usually made up of several drugs with varying, often low, anticholinergic effects. The situation is complicated by the fact that clear position on the methods of assessing anticholinergic burden has not been agreed. The drugs lists, created on the basis of experts' opinions are sole useful tools to classifying drugs to group with mild, medium or strong anticholinergic activity. Unfortunately, there are over a dozen of them, more or less popular. Another issue is that

discontinuation of anticholinergic drugs is possible in some situations, but in others it will be very difficult or even impossible. The most important thing, however, is that the awareness of the risk associated with anticholinergic burden not only of the oldest patients should be more complete among doctors who can reduce, or at least not contribute to its spread. *Geriatrics* 2021; 15: 260-265. doi: 10.53139/G.20211530

*Keywords: anticholinergic syndrome, anticholinergic burden, anticholinergic rating*

W opublikowanym w 2021 r. badaniu GePaRD (*German Pharmacoepidemiological Research Database*), które objęło 20% populacji Niemiec (N: 16 470 946, kobiety 54%) istotne obciążenie antycholinergiczne czyli wg niemieckiej wersji skali ACB  $\geq 3$  rozpoznano na podstawie wystawionych w 2016 r. recept u 7% mężczyzn i 10% kobiet. Częstsze u kobiet we wszystkich przedziałach wiekowych, dotyczyło 2-7% mężczyzn oraz 3-11% kobiet poniżej 60 r.ż. rosnąc dalej z wiekiem aż do 26% mężczyzn i 32% kobiet po 90 r.ż. Grupy leków przyczyniające się w największym stopniu do obciążenia antycholinergicznego różniły się w zależności od wieku pacjentów. W przypadku osób  $\leq 19$  r.ż. były to leki p/histaminowe, antybiotyki i glikokortykosteroidy, między 20-49 r.ż. leki p/depresyjne, między 50-64 r.ż. leki p/depresyjne, sercowo-naczyniowe i p/cukrzycowe, u osób  $\geq 65$  r.ż. dodatkowo leki p/muskarynowe stosowane w nietrzymaniu moczu. Leki o aktywności antycholinergicznej przepisywane przez lekarzy pierwszego kontaktu stanowiły 39-86% całkowitego obciążenia antycholinergicznego, wahając się od 40-41% u osób w wieku 20-34 lat do ponad 70% w wieku  $\geq 65$  r.ż. Tworzyły więc największą grupę, pomimo że w Niemczech nie ma wymogu skierowania od lekarza rodzinnego, aby uzyskać dostęp do opieki specjalistycznej. Autorzy badania zwrócili uwagę na kluczową rolę lekarzy pierwszego kontaktu w ograniczaniu efektu antycholinergicznego, szczególnie w przypadku najstarszych grup wiekowych, w których leki antycholinergiczne były prawie wyłącznie zapisywane przez lekarzy rodzinnych. Postawili też kilka pytań bez odpowiedzi m.in. po jakim czasie rosnące obciążenie antycholinergiczne może powodować potencjalne szkody oraz czy łączne stosowanie kilku leków o możliwym działaniu antycholinergicznym jest równoważne temu, które może być wywołane przez leki o ustalonej, klinicznie istotnej aktywności antycholinergicznej? Wreszcie w badaniu zabrakło informacji co do leków stosowanych przez pacjentów podczas hospitalizacji i dostępnych bez recepty oraz

informacji na temat przestrzegania zaleceń lekarskich (*compliance*) [1].

W 2020 r. opublikowano wyniki retrospektywnego badania przekrojowego bazy danych dotyczących wystawionych ambulatoryjnie w Słowenii w 2018 r. recept na leki o aktywności antycholinergicznej. Generalnie recepty wydano grupie niemal 1,5 mln mieszkańców Słowenii (N: 1 474 864;  $46,9 \pm 24,1$  lat, kobiety 56%). Leki o aktywności antycholinergicznej zlecono co trzeciej osobie (29,8%;  $53,8 \pm 24,2$ , kobiety 59%), najczęściej chorym w podeszłym wieku  $\geq 65$  r.ż. (43,2%), następnie dorosłym w wieku 19-64 lat (25,8%) i dalej dzieciom  $\leq 18$  r.ż. (20,7%). Na klinicznie istotne obciążenie wg skali ACB  $\geq 3$  było narażonych 7,6% chorych ( $59,1 \pm 19,9$  lat, kobiety 62%). Dwoma najliczniejszymi grupami leków z aktywnością wg skali ACB 3 były leki p/psychotyczne i p/muskarynowe stosowane w nietrzymaniu moczu (42,8% i 40,2%). Dominowały quetiapina 31,5% i trospium 30,0% oraz paroksetyna 13,5%, olanzapina 8,6% i solifenacin (6,1%). Wśród tych z umiarkowaną aktywnością wg skali ACB 2 największą grupę stanowiły leki p/padaczkowe (87,3%): karbamazepina (72,4%) i okskarbazepina (14,9%) oraz lewopromazyna (8,8%) i amantadyna (5,3%). Największą grupę leków z aktywnością wg skali ACB 1 tworzyły leki p/histaminowe pierwszej generacji (48,0%; u dzieci aż 95%: loratadine, desloratadine, cetirizine), leki p/lękowe (24,0% w tym alprazolam 17,1%) i moczopędne czyli *de facto* furosemid (14,6%); inne leki tej grupy to m.in. warfaryna 7,2%, ranitydyna 7,0%, diazepam 7,0% i metoprolol (3,7%). Średnia liczba leków przypadająca na jednego pacjenta wynosiła  $0,4 (\pm 0,8)$ . W przypadku obciążenia antycholinergicznego na poziomie wg skali ACB  $\geq 1$  było to  $1,4 (\pm 0,7)$ , natomiast u tych z klinicznie istotnym obciążeniem wg skali ACB  $\geq 3$  wykazano  $1,9 (\pm 1,1)$  leków w przeliczeniu na jednego pacjenta [2].

W przekrojowym badaniu chorych przyjętych do oddziału ostrej opieki geriatrycznej w okresie 8 miesięcy 2019 r. Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach ( $79,6 \pm 6,82$  lat, kobiety 72%) wykazano,

że co najmniej jeden lek antycholinergiczny stosowało 40,73% pacjentów. Klinicznie istotne obciążenie antycholinergiczne wg skali ACB  $\geq 3$  stwierdzono u 13,98% chorych. Analizując krzywą ROC wykazano, że obciążenie  $\geq 1$  związane było z otępieniem i ryzykiem upadków, natomiast  $\geq 2$  z ciężką niepełnosprawnością. Najczęściej stosowanymi lekami o aktywności antycholinergicznej były quetiapina, trazodon, diazepam, hydroxyzyna, metoprolol, furosemid, digoxin i teoflina. Obciążenie antycholinergiczne było ujemnie skorelowane z wynikami skali Barthel, testu MMSE i Berg Balance oraz istotnie wyższe u pacjentów z otępieniem ( $1,26 \pm 1,60$ ) w porównaniu z osobami bez otępienia ( $0,50 \pm 1,04$ ) ( $p < 0,0001$ ). Wśród chorych z demencją 23,38% miało wynik wg skali ACB  $\geq 3$  [3].

Bardzo dużym problemem pozostaje nadal kwestia obciążenia antycholinergicznego pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną (ID: *intellectual disabilities*). W badaniu które objęło we Włoszech 276 osób z ID w wieku powyżej 40 lat ( $54,6 \pm 7,5$  lat; kobiety 41,3%) z czego 57,6% mieszkało w placówkach opiekuńczych (domy opieki pielęgniarstwa, mieszkania komunalne), co trzecia (35,5%) przyjmowała co najmniej jeden lek o aktywności antycholinergicznej (skala ACB 2,2; SD  $\pm 1,2$ ; 95% CI 1,9-2,4; zakres 1-6). U co dziesiątej (11,2%) było to obciążenie na poziomie wg skali ACB  $\geq 3$ , przy czym znacznie większe u mieszkańców domów opieki pielęgniarstwa [OR 9,99 (95% CI 2,32-43,04)] i mieszkań komunalnych [OR 4,63 (95% CI 1,08-19,95)] oraz u osób leczonych z powodu chorób psychicznych [OR 25,56 (95% CI 8,08-80,89)] i schorzeń neurologicznych [OR 4,14 (95% CI 1,32-12,94)]. Wysokie obciążenie było istotnie częstsze u osób stosujących środki przeczyszczające (22,6% wg skali ACB  $\geq 3$  vs. 5,1% wg skali ACB 0,  $p = 0,003$ ). W grupie leków z aktywnością antycholinergiczną na poziomie wg skali ACB 3 leki p/psychotyczne stanowiły aż 86,2% [4].

Stosowanie leków o właściwościach antycholinergicznych jest też bardzo powszechne wśród osób z zaburzeniami poznawczymi. Przeprowadzone we Włoszech w ośmiu gminach prowincji Varese prospektywne badanie populacyjne Monzino 80-plus, którym objęto wszystkich mieszkańców w wieku 80 lat i starszych (N: 2140), a które miało ocenić związek między sprawnością poznawczą mierzoną wg testu MMSE (*Mini-Mental State Examination*) i obciążeniem antycholinergicznym wg skali ACB wykazało, że pacjenci z wynikiem ACB  $\geq 4$  mieli o 6,4 pkt niższe poziomy MMSE, niż ci z wynikiem ACB 0. Po

wykluczeniu chorych stosujących leki p/psychotyczne wartości MMSE były u pacjentów z wynikiem ACB  $\geq 4$  mniejsze o 4,4 pkt [5]. Badanie MultiCare wykonane w warunkach niemieckiej opieki podstawowej (N: 3189, wiek 65-85 lat, kobiety 59,3%) wykazało, że rosnący wynik obciążenia antycholinergicznego wg skali ADS i niemieckiej wersji skali ACB był związany z obniżoną funkcją poznawczą ocenianą wg testu LDST (*Letter Digit Substitution Test*) ( $-0,26$ ,  $p = 0,008$ ;  $-0,24$ ,  $p = 0,003$ ). Średni poziom obciążenia wg skali ADS wynosił  $0,8 (\pm 1,3)$ , natomiast wg niemieckiej wersji skali ACB  $1,2 (\pm 1,6)$ . Większość stanowiły leki o niskim potencjale antycholinergicznym: 80,2% wg skali ADS (najczęściej furosemid 5,8%) i 73,4% wg niemieckiej wersji skali ACB (najczęściej metformina 13,7%) [6].

Retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, które objęło 13 627 niezinstytucjonalizowanych osób w wieku 65 i starszych lat ( $80 \pm 8$  lat, kobiety 59%) z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI: *Mild Cognitive Impairment*) lub otępieniem oraz z co najmniej dwoma chorobami przewlekłymi wykazało, że 26% pacjentów uzyskało średni dzienny wynik wg skali ACB 1, natomiast u 24% stwierdzono wysokie obciążenie antycholinergiczne definiowane jako ACB  $\geq 2$  (ACB 2: 12%, ACB 3: 7%, ACB  $\geq 4$ : 5%). Główną przyczyną wysokiego obciążenia były leki naserkowe (46%: beta-adrenolityki, diuretyki, warfaryna), p/depresyjne (20%) i p/muskarynowe stosowane w leczeniu nietrzymania moczu (13%) [7].

W metaanalizie obejmującej 15 badań i 4002 pacjentów z chorobą Alzheimera rozpoznaną na podstawie testu ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*), klinicznie istotne obciążenie antycholinergiczne zdefiniowane jako wynik wg skali ACB  $\geq 3$  wykazano u 25%. Co istotne, tempo spadku ADAS-cog było w ich przypadku o 1,2 pkt/rok większe niż u pozostałych chorych z wynikiem wg skali ACB  $< 3$ . W konkluzji badania stwierdzono, że wysokie poziomy obciążenia antycholinergicznego mogą niweczyć korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów cholinesterazy [8]. W badaniu, które w Irlandii Północnej objęło 25 418 starszych osób z otępieniem ( $77,2 \pm 8,3$  lat; kobiety 65%) nie wykazano obciążenia lekami antycholinergicznymi tylko u 15% chorych. Najczęściej stosowanymi lekami był diazepam (42,4%), risperidon (18,05%) i quetiapina (16,6%), prep. isosorbidu (10,6%) i warfaryna (10%). Wzrost obciążenia antycholinergicznego wiązał się ze

znacznie wyższymi wskaźnikami śmiertelności wśród osób z demencją (HR = 1,59: 95% CI 1,07-2,36) [9].

W analizie 16 badań opublikowanej w 2021 r. (N: 148 756), związek między obciążeniem antycholinergicznym a wystąpieniem stanu majaczeniowego potwierdzono tylko wtedy, gdy mierzono go przy pomocy skali ARS: wynik ARS 1-2: OR 1,7 (1,16-2,49), wynik ARS  $\geq 3$ : OR 1,83 (1,06-3,15). Podobnie, jedynie skala ARS pozwalała na wykazanie związku między obciążeniem antycholinergicznym a wystąpieniem epizodu majaczenia. W przypadku innych metod klasyfikacji, wyniki były niejednoznaczne [10].

W systematycznym przeglądzie do którego włączono dziewięć badań (N: 610 862, kobiety 74%) dotyczącym związku obciążenia antycholinergicznego ze złamaniami, zwiększone ryzyko wykazano w siedmiu. W czterech skorygowane ryzyko złamań wzrosło o 2-61% dla wyniku wg skali ARS 1, 0-97% dla ARS 2, 19-84% dla ARS 3 oraz 56-96% dla ARS  $\geq 4$  (39% dla ARS 1-2; 17% dla ARS 2-3). W dwóch badaniach zwiększone o 14% i 52% ryzyko złamań odnotowano w grupie największego obciążenia antycholinergicznego, natomiast w jednym badaniu zmiana wyniku wg skali ARS  $\geq 3$  podczas hospitalizacji była związana z 321% wzrostem ryzyka złamań. W dwóch badaniach nie znaleziono takiego związku [11].

Nie rozwiązany problemem pozostaje jednak nadal brak tzw. złotego standardu oceny obciążenia antycholinergicznego. Analiza wszystkich opracowanych dotychczas przez ekspertów list leków (ABS: *Anticholinergic Burden Scales*) pozwoliła na identyfikację 19 klasyfikacji z 11 różnych krajów. Niestety żadna nie pochodzi z obszaru Europy Środkowo-Wschodniej. Cztery z nich tj. DS, GABS, KABS, BAADS opracowano przez podsumowanie wyników opublikowanych już wcześniej klasyfikacji używając do tego nowych algorytmów. Większość pozostałych powstało w wyniku przeglądu literatury mającej na celu identyfikację właściwości antycholinergicznosci poszczególnych substancji, uzupełnionej o aktualną wiedzę kliniczną ekspertów. Spośród wszystkich klasyfikacji skala ACB i nie dawno opracowana niemiecka wersja skali ABS (GABS: *german ABS*) osiągnęły najwyższy odsetek jakości. Najszerzej stosowane wśród osób starszych w praktyce klinicznej są obok ACB, skale ADS i ARS. Skale ACB i ADS zawierają największą liczbę leków, obie zostały też zwalidowane z niekorzystnymi wynikami klinicznymi uzyskując korelację na poziomie 0,82. Nie ma jednak wciąż badań

porównujących skuteczność kliniczną wszystkich opublikowanych ABS pod względem skumulowanego obciążenia antycholinergicznego i jego związku ze stanem klinicznym pacjentów [12,13].

W ocenie poziomu narażenia na leki antycholinergiczne można też przeprowadzić analizę dziennego tzw. średniego poziomu obciążenia antycholinergicznego (*total mean ACB score*) korzystając z opracowanego wzoru [14]:

$$\text{średni całkowity wynik ACB} = \frac{\begin{array}{l} \Sigma (\text{lek A} \times \# \text{ liczba dni stosowania} \times \text{poziom ACB}) \\ + (\text{lek B} \times \# \text{ liczba dni stosowania} \times \text{poziom ACB}) \\ + (\text{lek X} \dots) \end{array}}{\text{liczba dni ekspozycji}}$$

Dodatkowo uwzględniając dawkowanie leków można obliczyć tzw. skumulowane obciążenie antycholinergiczne (CAB: *Cumulative Anticholinergic Burden*). Polega to na wyliczeniu tzw. standardowej dawki dziennej (SDD: *standardized daily dose*) dla każdego leku o aktywności antycholinergicznosci, a następnie pomnożeniu uzyskanego wyniku przez wynik wg skali ACB w celu uzyskania specyficznej dla leku i pacjenta tzw. standardowej dziennej ekspozycji antycholinergicznosci (SDACE: *standardized daily anticholinergic exposure*). Kolejnym krokiem jest zsumowanie SDACE dla wszystkich leków antycholinergicznosci stosowanych w danym dniu (SumSDACE). Aby uzyskać skumulowane obciążenie antycholinergiczne dodajemy wszystkie SumSDACE dla wszystkich dni w okresie narażenia [15].

$$\text{SDD} = \frac{\text{liczba jednostek dziennych} \times \text{dawka jednostkowa}}{\text{DDD}}$$

\* DDD została zdefiniowana jako średnia dzienna dawka podtrzymująca dla głównego wskazania leku u dorosłych (dostępna na stronie internetowej WHO *Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*).

Aktywność antycholinergicznosci surowicy (SAA: *Serum Anticholinergic Activity*) badana jest w niezwykle ograniczonej liczbie laboratoriów. Nie ma też jasno określonej wartości progowej powyżej której zalecane są interwencje. Do jej oznaczania stosowany jest zazwyczaj test, w którym w obecności badanej surowicy mierzone jest wiązanie cząsteczek 3H-QNB (silny związek antycholinergicznosci) do receptorów muskarynowych mózgu szczura. Substancje w tym leki o aktywności antycholinergicznosci obecne w surowicy konkurują o miejsce wiązania z cząsteczkami 3H-QNB. Wyniki

testu wyrażone w ekwiwalentach atropiny (ilość leku równoważąca efekt wyparcia cząsteczek 3H-QNB z receptorów muskarynowych przez 1 pmol/ml atropiny) korelują z wynikami obciążenia antycholinergicznego wg klasyfikacji m.in. ADS. Podobnie w nowo opracowanym teście wykorzystującym wiązanie radioligandów z hodowanymi komórkami ze stabilną ekspresją receptorów muskarynowych M1 z dodatkową procedurą usuwania potencjalnych zakłóceń związanych z działaniem białek surowicy, wykazano że pacjenci z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i/lub ciężkimi depresyjnymi z najwyższymi wynikami całkowitymi wg klasyfikacji ACB i ADS mieli również najwyższe wartości SAA [ADS: F(2,98) = 7,84, p = 0,001, SAA (3+) > SAA (1); ACB: F (2,121) = 5,89, p = 0,004, SAA (3+) > SAA (1) i > SAA (2)]. SAA była

istotnie związana z wydajnością funkcji poznawczych po dostosowaniu do wieku, płci, wykształcenia i rozpoznania, co zostało potwierdzone w teście wielokrotnych powtórzeń ( $\beta = -0,152$ , SE = 0,024, p = 0,007) [16].

W 2018 r. opublikowano nową kwalifikację ACB leków dopuszczonych do obrotu w Niemczech. Spośród poddanych analizie 504 leków zidentyfikowano 104 o **słabym**, 18 o umiarkowanym i 29 o silnym działaniu antycholinergicznym. Wobec braku odrębnej listy leków opracowanej w Polsce wydaje się, że jest ona najbardziej zbliżona do warunków panujących w naszym kraju (tabela I) [17].

Szacuje się, że ok. 50% osób w podeszłym wieku przyjmuje leki o aktywności antycholinergicznnej. Z drugiej strony bardzo niewielu lekarzy zdaje sobie sprawę z tego zjawiska, a jeszcze mniejsza grupa decy-

Tabela I. Nowo utworzona klasyfikacja ACB leków dopuszczonych do obrotu w Niemczech [17]

Table I. The newly created ACB score for drugs authorized in Germany [17]

ACB score=1		ACB score=2		ACB score=3
Aclidiniuminh	Entacapone	Mirtazapine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Escitalopram	Morphine	Carbamazepine	Atropine
Ampicillin	Etoricoxib	Naratriptan	Cimetidine	Chlorpheniramine
Aripiprazole	Famotidine	Nifedipine	Haloperidol	Clemastine
Asenapine	Fentanyl	Oxazepam	Loperamide	Clomipramine
Atenolol	Fexofenadine	Oxycodone	Loxapine	Clozapine
Azathioprine	Flunitrazepam	Paliperidone	Maprotiline	Cyproheptadine
Baclofen	Fluoxetine	Pancuronium	Methadone	Darifenacin
Benazepril	Fluphenazine	Perphenazine	Olanzapine	Dimenhydrinate
Betaxolol	Flurazepam	Phenobarbital	Opipramol	Diphenhydramine
Bisacodyl	Fluvoxamine	Piperacillin	Oxcarbazepine	Doxepin
Bromocriptine	Furosemide	Pramipexole	Paroxetine	Fesoterodine
Bupropion	Gentamicin	Prednisolone	Pethidine	Flavoxate
Captopril	Glycopyrroniuminh	Prednisone	Pimozide	Hydroxyzine
Celecoxib	Guaifenesin	Promethazine	Quetiapine	Imipramine
Cetirizine	Hydralazine	Pseudoephedrine	Ranitidine	Levomepromazine
Chlordiazepoxide	Hydrocortisone	Quinidine	Theophylline	Nortriptyline
Chlorthalidone	Ipratropiuminh	Risperidone	Tramadol	Orphenadrine
Ciclosporin	Isosorbide dinitrate	Rotigotine patch		Oxybutynin
Citalopram	Isosorbide mononitrate	Selegiline		Procyclidine
Clindamycin	Ketorolac	Sertraline		Propiverine
Clonazepam	Lansoprazole	Sumatriptan		Scopolamine
Clorazepate	Levocetirizine	Temazepam		Solifenacin
Codeine	Levodopa	Tiotropiuminh		Thioridazine
Desloratadine	Lithium	Trandolapril		Tizanidine
Dexamethasone	Loratadine	Trazodone		Tolterodine
Dextromethorphan	Lorazepam	Triamcinolone		Trihexyphenidyl
Diazepam	Metformin	Triamterene		Trimipramine
Digitoxin	Methocarbamol	Triazolam		Tropium
Digoxin	Methotrexate	Valproic acid		
Diltiazem	Methylprednisolone	Vancomycin		
Dimetindene	Metoclopramide	Venlafaxine		
Dipyridamole	Metoprolol	Warfarin		
Domperidone	Midazolam	Ziprasidone		
Doxylamine		Zolmitriptan		

duże się na świadomą próbę ich redukcji czy odstawienia. Klasyfikacje leków antycholinergicznym, pomimo braku unifikacji, pozostają wciąż jedyną użyteczną klinicznie metodą oceny tego zjawiska. Podstawowym warunkiem jest zastosowanie jednej z nich, optymalnie takiej która została opracowana dla leków stosowanych w konkretnym państwie lub przynajmniej regionie np. Europy Środkowo-Wschodniej. Niestety, ten podstawowy warunek nie jest i prawdopodobnie nie będzie zrealizowany w naszym kraju.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny w Jasle  
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło

☎ (+48 13) 443 77 96

✉ pawkrolik@interia.pl

### Piśmiennictwo/References

1. Reinold J, Braitmaier M, Riedel O et al. Anticholinergic burden: first comprehensive analysis using claims data shows large variation by age and sex. *PLoS One*. 2021;16(6) doi: 10.1371/journal.pone.0253336.
2. Lipovec NC, Jazbar J, Kos M. Anticholinergic Burden in Children, Adults and Older Adults in Slovenia: A National Database Study. *Sci Rep*. 2020;10:9337 doi: 10.1038/s41598-020-65989-9.
3. Wilczyński K, Gorczyca M, Gołębiowska J, Szewieczek J. Anticholinergic Burden of Geriatric Ward Inpatients. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(10) doi: 10.3390/medicina57101115.
4. De Vreese LP, Mantesso U, De Bastiani E et al. Anticholinergic burden in adult and elderly people with intellectual disabilities: Results from an Italian multicenter cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13(10) doi: 10.1371/journal.pone.0205897.
5. Pasina L, Lucca U, Tettamanti M. Relation between anticholinergic burden and cognitive impairment: Results from the Monzino 80-plus population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2020;29(12),1696-1702 doi: org/10.1002/pds.5159.
6. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H et al. Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2021;11(3) doi: 10.1136/bmjopen-2020-044230.
7. Green AR, MD, Reifler LM, Boyd CM et al. Medication profiles of patients with cognitive impairment and high anticholinergic burden. *Drugs Aging*. 2018;35(3):223-32 doi: 10.1007/s40266-018-0522-x.
8. Kennedy RE, Fowler ME, Cutter GR, Schneider L. Anticholinergic burden among participants in Alzheimer's clinical trials: Human/Trial design. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;16 doi: 10.1002/aiz.044362.
9. McMichael AJ, Zafeiridi E, Ryan M et al. Anticholinergic drug use and risk of mortality for people with dementia in Northern Ireland. *Aging Ment Health*. 2021;25(8):1475-82 doi: 10.1080/13607863.2020.1830028.
10. Egberts A, Moreno-Gonzales R, Alan H et al. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med. Dir Assoc*. 2021;22(1): 65-73 doi: 10.1016/j.jamda.2020.04.019.
11. Reinold J, Schäfer W, Christiansen L et al. Anticholinergic Burden and Fractures: A Systematic Review with Methodological Appraisal. *Drugs Aging*. 2020;37:885-97 doi: org/10.1007/s40266-020-00806-6.
12. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG et al. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;77:147-162 doi.org/10.1007/s00228-020-02994-x.
13. Bell B, Avery A. Identifying anticholinergic burden in clinical practice. *Prescriber*. 2021; 32(3): 20-3 doi: 10.1002/psb.1901.
14. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;87:103885 doi: 101016/j.archger.2019.05.010.
15. Lozano-Ortega G, Szabo SM, Cheung A et al. An Evaluation of Longitudinal Measures of Anticholinergic Exposure for Application in Retrospective Administrative Data Analyses. *Adv Ther*. 2019;36(9):2247-59 doi: 10.1007/s12325-019-01035-z.
16. Chandramouleeshwaran S, Rajji TK, Ahsan N et al. Validation of a new serum anticholinergic assay using anticholinergic burden scales and cognitive assessments in older adults with mild cognitive impairment or major depressive disorder. *Alzheimer's Dement*. 2020; 16(Suppl.3): e047086 doi: org/10.1002/alz.047086.
17. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M et al. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018;18:239 doi: 10.1186/s12877-018-0929-6.