

# Zależność pomiędzy obciążeniem antycholinergicznym a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych i zwiększonego ryzyka upadków u osób w podeszłym wieku

## *Relationship between anticholinergic burden and incidence of cognitive decline and increased risk of falls in the elderly*

Marta Gorczyca<sup>1</sup>, Małgorzata Grabarczyk<sup>1</sup>, Martyna Grabowska-Szczurek<sup>1</sup>,  
Krzysztof Wilczyński<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe, Oddział Geriatrii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Oddział Geriatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, w Katowicach

### Streszczenie

Leki antycholinergiczne są powszechnie przyjmowane przez osoby starsze pomimo faktu, że występuje u nich zwiększone ryzyko pojawienia się działań niepożądanych tych substancji. W wielu krajach, w tym w Polsce obciążenie antycholinergiczne dotyczy od około 40 do 50% osób starszych. Może być ono oszacowane za pomocą skal obciążenia lekowego. W niniejszej pracy przedstawiono zależności pomiędzy obciążeniem antycholinergicznym osób w podeszłym wieku wyrażonym za pomocą skali Anticholinergic Cognitive Burden (ACB), a ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i upadków. Międzynarodowe zalecenia wskazują na konieczność redukcji leków antycholinergicznymi, w tym celu pomocne mogą okazać się skale ułatwiające identyfikację tych grup leków, a także określenie całkowitego obciążenia pacjenta. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 125-129) doi: 10.53139/GP.20223012

**Słowa kluczowe:** Anticholinergic Cognitive Burden, ACB, starość, demencja, upadki, leki antycholinergiczne

### Abstract

Anticholinergic drugs are commonly taken by the elderly despite the fact that they are at increased risk of side effects from these substances. In many countries, including Poland, the anticholinergic burden affects about 40-50% of the elderly. This burden may be estimated using drug burden scales. This study presents the relationship between anticholinergic burden in the elderly, as measured by the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale, and the risk of cognitive impairment and falls. International recommendations indicate the need for anticholinergic drug reduction, for this purpose scales that facilitate the identification of these groups of drugs, as well as the determination of the patient's total burden, may be helpful. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 125-129) doi: 10.53139/GP.20223012

**Keywords:** Anticholinergic Cognitive Burden, ACB, elderly, dementia, falls, anticholinergic drugs

### Wstęp

Wielochorobowość powszechnie występująca u osób starszych wiąże się z koniecznością przyjmowania wielu leków w tym leków o działaniu antycholinergicznym. Niestety, według przeprowadzonych dotąd badań cholinolityki mogą wywierać negatywny wpływ na stan zdrowia osób starszych.

Z wiekiem dochodzi do zmian w farmakodynamice i farmakokinetyce leków, co przyczynia się do wzrostu podatności tych osób na działania niepożądane różnych substancji [1-3]. Częste skutki uboczne cholinolityków to m.in. wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, upadków, zaburzeń funkcjonalnych, majaczenia, nieprawidłowości widzenia, suchości

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Marta Gorczyca; Studenckie Koło Naukowe, Oddział Geriatrii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice ☎ (+48 32) 359 82 39 ✉ marta.gorczyca3@gmail.com

w ustach[4]. Najczęściej przyjmowane leki tej grupy to leki kardiologiczne, przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwłkowe[5]. Z powodu wywierania wielu niekorzystnych efektów zalecana jest redukcja w przepisywaniu ich osobom starszym [6].

Do tej pory opublikowano kilka skal pozwalających w szybki sposób oszacować obciążenie antycholinergiczne pacjenta. Są to m.in. Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Activity Scale (AAS), Anticholinergic Drug Scale (ADS)[7]. Jedną z bardziej znanych jest skala ACB opublikowana po raz pierwszy w 2008 roku[8,9]. Dzieli ona leki antycholinergiczne na 3 grupy. Do pierwszej zaliczane są cholinolityki o prawdopodobnej aktywności natomiast do grup 2 i 3 leki o zdefiniowanej aktywności [8]. Ważne jest, aby u pacjentów geriatrycznych obciążenie antycholinergiczne utrzymywać na jak najniższym poziomie [6,8].

Celem pracy jest omówienie zależności między obciążeniem antycholinergicznym obliczonym za pomocą skali ACB a występowaniem niektórych zaburzeń typowych dla osób starszych.

## Epidemiologia

Jak dotąd w Polsce przeprowadzono jedno badanie określające obciążenie antycholinergiczne pacjentów geriatrycznych. Opublikowane wyniki pokazują, że około 41% pacjentów przyjmuje przynajmniej jeden lek o aktywności antycholinergicznej. Częstość przyjmowania tych leków jest porównywalna w wielu krajach [5]. W Słowenii 43,2% starszych pacjentów ambulatoryjnych wykazywało obciążenie antycholinergiczne [10]. W Niemczech 46,3% hospitalizowanych pacjentów geriatrycznych było obciążonych lekami ACB[11], biorąc pod uwagę niemieckich pacjentów leczonych ambulatoryjnie, 53,7% z nich wykazywało obciążenie według skali ACB, natomiast 38,4% według skali ADS[12]. W USA 63% osób w wieku geriatrycznym jest obciążona cholinolitykami [13].

## Zaburzenia funkcji poznawczych

Demencja jest częstym schorzeniem występującym wśród osób starszych. Szacuje się, że na świecie cierpi na nią około 55 milionów osób, a każdego roku odnotowuje się blisko 10 milionów nowych przypadków [14]. W wielu przeprowadzonych dotąd badaniach przeanalizowano zależność pomiędzy obciążeniem antycholinergicznym, a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych m.in. w badaniu obserwacyjnym włączającym

1652 afroamerykanów w wieku  $\geq 70$  lat mieszkających w społeczności. Zaobserwowano, że przyjmowanie leków o silnych właściwościach antycholinergicznym jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych (OR = 1,46; 95%CI 1,07-1,99; p = 0,02). Brak natomiast takiej zależności biorąc pod uwagę leki antycholinergiczne o możliwej aktywności antycholinergicznej[15]. Podobne wyniki pokazuje inna praca, w której ryzyko wystąpienia demencji u osób 70+ mieszkających w społeczności było wyższe u pacjentów z  $ACB \geq 3$  w porównaniu do pacjentów z  $ACB = 0$  (OR = 1,36; 95%CI 1,01-1,82), natomiast ryzyko to było podobne, jeżeli porównano osoby z  $ACB 1-2$  i  $ACB 0$ . Dodatkowo pacjenci przyjmujący przynajmniej 1 lek o zdefiniowanej aktywności antycholinergicznej ( $ACB 2$  lub  $3$ ) mieli wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia demencji w porównaniu do pacjentów nieobciążonych tymi lekami (OR = 1,35; 95%CI 1,01-1,80) [16]. W 2020 roku zostały opublikowane wyniki badania prospektywnego, które objęło 2140 mieszkańców Włoch w wiek 80 lat i starszych. U każdego uczestnika obliczono całkowite obciążenie antycholinergiczne za pomocą skali ACB, zaobserwowano, że im wyższe jest całkowite obciążenie, tym wyższe ryzyko wystąpienia demencji. U osób z wynikiem  $ACB \geq 4$  ryzyko to było 4,5 razy wyższe niż u osób nieprzyjmujących leków antycholinergicznym. Biorąc pod uwagę wyniki testu MMSE, można zauważyć, że u uczestników badania z całkowitym  $ACB 1-3$  nie występowały istotnie niższe wyniki w tym teście, natomiast osoby z wynikiem  $\geq 4$  miały średnio o około 8,3 punkta mniej [17].

Nieco odmienne rezultaty zostały dostrzeżone w polskim badaniu włączającym pacjentów oddziału geriatrycznego. Uzyskane wyniki pokazują, że każde obciążenie antycholinergiczne może być powiązane z występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych (OR = 2,86; 95% CI 1,80–4,52; p <0,001) [5].

Istnieje kilka skal obciążenia antycholinergicznego m.in. ARS, ADB, ACB, DBI-Ach (Drug Burden Index-anticholinergic component) [7,18] niestety jak na razie opublikowano niewiele badań wykorzystujących więcej niż jedną skalę w celu obliczenia obciążenia lekowego. W badaniu Niemieckim angażującym 3189 starszych pacjentów ambulatoryjnych, obciążenie antycholinergiczne obliczone za pomocą ACB i ADS było związane z niższymi funkcjami poznawczymi, natomiast zależność ta była wyższa, jeżeli całkowite obciążenie wyrażone było za pomocą ADS w porównaniu z obciążeniem wyrażonym za pomocą ACB, wyniki wynosiły odpowiednio (współczynnik regresji -0,26; p = 0,008 i współczynnik regresji -0,24; p = 0,003) [12].

Retrospektywne badanie obejmujące populację 116043 osób starszych w Tajwanie pokazuje, że ACB wykazuje największą zależność z obecnością demencji (im większe ACB tym większa zależność) w grupie wiekowej 65-74 i 75-84 lata, pozostałe skale ujęte w badaniu: ARS i DBI nie wykazywały takiej zależności. Dodatkowo skala ACB w porównaniu z ARS i DBI-Ach identyfikuje więcej pacjentów obciążonych lekami antycholinergicznymi. Najwyższa zależność między obciążeniem antycholinergicznym według ACB a obecnością demencji występuje u pacjentów w grupie wiekowej 65-74 lata z ACB  $\geq 4$ , natomiast najniższa w grupie  $\geq 85$  lat i z obciążeniem 2. Żadna skala nie wykazywała zależności rosnącej między obciążeniem a demencją w grupie wiekowej 85+. Zauważyliśmy, że ACB lepiej korelowała z demencją przy wyższych wynikach: 3 i  $\geq 4$ , natomiast ARS lepiej koreluje przy niższych wynikach [18].

Porównanie powiązania obciążenia antycholinergicznego wyrażonego za pomocą różnych skal z zaburzeniami funkcji poznawczych przeprowadzono także u pacjentów ambulatoryjnych w wieku 60+ w Kanadzie. Najsilniejszą zależność okazała się mieć skala ARS OR = 6,5 (95%CI 1,3–32,3), następnie ADS OR = 5,7 (95%CI 1,1–27,7), ACB OR = 5,3 (95%CI 1,1–25,8), DBI OR = 4,0 (95%CI 0,8–19,7) [19].

## Upadki

Upadki są jedną z częstszych przyczyn obrażeń osób starszych, według World Health Organization, każdego roku dochodzi do około 684000 śmiertelnych upadków na świecie, co przyczynia się do tego, że jest to druga przyczyna nieumyślnych zgonów, zaraz po wypadkach drogowych. Natomiast około 37,3 miliona z nich wymaga interwencji medycznych [20]. Do występowania częstszych upadków predysponuje między innymi: starszy wiek, zaburzenia widzenia, osłabienie siły mięśniowej, choroby przewlekłe [21].

Wiele badań wskazuje na istnienie powiązania pomiędzy ryzykiem wystąpienia upadku a przyjmowaniem leków o aktywności antycholinergiczej.

Naharci et al. wykazali, że u osób starszych z zespołem kruchości (OR = 3,84; 95%CI 1,48-9,93;  $p = 0,006$ ) i etapem przed wystąpieniem zespołu kruchości (OR = 2,71; 95%CI 1,25-5,89;  $p = 0,012$ ) występuje powiązanie między przyjmowaniem przynajmniej jednego leku antycholinergicznego a zwiększonym ryzykiem upadku. Brak takiej zależności wśród osób bez osłabienia. Całkowite ACB było wyższe u osób z historią upadków w okresie ostatnich 12 miesięcy [22].

Suehs et al. dowiedli, że istnieje związek pomiędzy zwiększonym ryzykiem upadku lub złamania a ekspozycją

na leki antycholinergiczne zawarte w skali ACB u 113 311 osób cierpiących z powodu nadreaktywnego pęcherza moczowego w przedziale wiekowym 65-89 lat. Obecna ekspozycja na leki przeciwocholinergiczne wiązała się z 1,28-krotnie większym ryzykiem wystąpienia upadku/złamania (95%CI 1,23-1,32), natomiast przeszła ekspozycja wiązała się z 1,14-krotnie zwiększonym ryzykiem upadku/złamania (95%CI 1,12-1,17). Dodatkowo ryzyko to było wyższe u osób z niskim, umiarkowanym i wysokim obciążeniem w porównaniu do pacjentów nieobciążonych antycholinergicznymi [23]. Tan et al. w badaniu obejmującym 25 639 osób w wieku 40-79 lat również wykazali istnienie powiązania między ryzykiem upadków a przyjmowaniem leków antycholinergicznymi. Porównano częstość hospitalizacji u osób z obciążeniem ACB  $\geq 1$  i u osób bez obciążenia ACB = 0. Pacjenci przyjmujący leki antycholinergiczne hospitalizowani byli z częstością 12,3/1000 osobolat, natomiast osoby nieeksponowane na leki, hospitalizowane były z częstością 6,9/1000 osobolat. Iloraz szans hospitalizacji z powodu upadku wynosił 1,79 dla osób obciążonych przynajmniej jednym lekiem antycholinergicznym wymienionym w skali ACB. Dla poszczególnych stopni obciążenia ACB = 1, ACB = 2, ACB = 3, ACB  $\geq 4$  ilorazy szans hospitalizacji w porównaniu do osób z ACB = 0 wynosiły kolejno 1,20 (95% CI 1,09-1,33), 1,42 (95%CI 1,25-1,60) i 1,39 (95%CI 1,21-1,60) po dostosowaniu do wieku, płci, stanu zdrowia, aktywności fizycznej i ciśnienia tętniczego [24].

W Polsce wśród pacjentów geriatrycznych również zaobserwowano, że każdy poziom obciążenia antycholinergicznego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem upadków (OR = 1,88; 95%CI 1,17-3,02;  $p < 0,008$ ) [5]. XU et al. w prospektywnym badaniu obserwacyjnym włączającym 1499 osób mieszkających w społeczności w wieku  $\geq 55$  lat wykazali powiązanie pomiędzy występowaniem upadków a obciążeniem antycholinergicznym ACB na poziomie 1-2 na początku badania (OR = 1,412; 95%CI 1,035-1,926). Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy grupą z ACB = 1-2 a grupą z ACB = 0 po 2 i 5 latach. Po 2-letnim okresie osoby z ACB  $\geq 3$  były znacznie bardziej narażone na ryzyko wystąpienia upadków w porównaniu z ACB = 0 (OR = 2,098; 95%CI 1,032-4,263). Po 5 latach w grupie osób z obciążeniem ACB  $\geq 3$  nie zaobserwowano wzrostu częstości upadków w porównaniu z grupą ACB = 0 [25]. W 2020 pojawił się artykuł, opisujący badanie, w którym wzięło udział 2125 kobiet w średnim wieku. Wykazano, że ACB  $\geq 2$  wiązało się z nawracającymi upadkami ( $\geq 2$  upadki) w ciągu ostatnich 12 miesięcy (OR = 2,34; 95%CI 1,3-4,19) średnio po 11 latach od początkowej ekspozycji na leki. Brak

jest natomiast takiej zależności dla wyniku ACB równego 1 [26].

## Wnioski

Skala Anticholinergic Cognitive Burden może być bardzo pomocna w praktyce każdego lekarza zajmującego się osobami starszymi. Ułatwia ona oszacowanie całkowitego obciążenia antycholinergicznego i umożliwia jego ewentualną redukcję. Jak dotąd powstało niewiele badań porównujących różne skale leków antycholiner-

gicznych, jednak w zależności od badania każda z nich wykazuje powiązanie z częstszym występowaniem opisanych dolegliwości. Skala ACB jest prosta w użyciu, łatwo dostępna dla lekarzy, dlatego powinna być używana jak najczęściej jako narzędzie ułatwiające redukcję obciążenia antycholinergicznego osób w starszym wieku.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

## Piśmiennictwo/References

1. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med. Chem.* 2010;17:571–584.
2. Gibson GE, Peterson C. Aging Decreases Oxidative Metabolism and the Release and Synthesis of Acetylcholine. *J. Neurochem.* 1981, 37, 978–984.
3. Migirov, A.; Datta, A.R. Physiology, Anticholinergic Reaction. [Updated 2 October 2020]. In StatPearls; [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021. Available online: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546589/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546589/).
4. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(5):751–65.
5. Wilczyński K, Gorczyca M, Gołębiowska J, et al. Anticholinergic Burden of Geriatric Ward Inpatients. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1115.
6. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J. Am. Geriatr Soc.* 2019, 67, 674–694.
7. 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.
8. Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311–320.
9. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale [Internet]. 2012. Available online: [www.agingbraincare.org/tools/abcanticholinergic-cognitive-burden-scale](http://www.agingbraincare.org/tools/abcanticholinergic-cognitive-burden-scale) (accessed on 26 August 2019)
10. Cebren Lipovec N, Jazbar J, Kos M. Anticholinergic Burden in Children, Adults and Older Adults in Slovenia: A Nationwide Database Study. *Sci Rep.* 2020;10:9337.
11. Pfistermeister B, Tümena T, Gaßmann KG, et al. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS ONE.* 2017;10:e0171353.
12. Krüger C, Schäfer I, van den Busche H, Bickel, 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. In *BMJ Open.* 2021;11:e044230.
13. Green AR, Reifler LM, Bayliss EA, et al. Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging.* 2019;36:289–297.
14. World Health Organization. Dementia. 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed on 07 March 2022).
15. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. In *Neurology.* 2010;75(2):152–159.
16. Lockery JE, Broder JC, Ryan J, et al. A Cohort Study of Anticholinergic Medication Burden and Incident Dementia and Stroke in Older Adults. *J Gen Intern Med.* 2021 Jun;36(6):1629–1637.

17. Pasina L, Lucca U, Tettamanti M. Relation between anticholinergic burden and cognitive impairment: Results from the Monzino 80-plus population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(12):1696-1702.
18. Hsu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Comparative Associations Between Measures of Anti-cholinergic Burden and Adverse Clinical Outcomes. *Ann Fam Med.* 2017;15(6):561-569.
19. Kashyap M, Belleville S, Mulsant BH, et al. Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):336-341.
20. World Health Organization. Falls. 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls> (accessed on 07 March 2022).
21. National Health Service. Overview Falls. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/falls/> (accessed on 07 March 2022).
22. Naharci MI, Tasci I. Frailty status and increased risk for falls: The role of anticholinergic burden. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;90:104136.
23. Suehs BT, Caplan EO, Hayden J, et al. The Relationship Between Anticholinergic Exposure and Falls, Fractures, and Mortality in Patients with Overactive Bladder. *Drugs Aging.* 2019;36(10):957-967.
24. Tan MP, Tan GJ, Mat S, et al. Use of Medications with Anticholinergic Properties and the Long-Term Risk of Hospitalization for Falls and Fractures in the EPIC-Norfolk Longitudinal Cohort Study. *Drugs Aging.* 2020;37(2):105-114.
25. Xu XJ, Myint PK, Kioh SH, et al. A five-year prospective evaluation of anticholinergic cognitive burden and falls in the Malaysian elders longitudinal research (MELoR) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022;98:104535.
26. Neal SR, Wood AD, Ablett AD, Gregory JS, Guillot J, Macdonald HM, Reid DM, Myint PK. Anticholinergic burden in middle-aged women and recurrent falls in later life: findings from the Aberdeen prospective osteoporosis screening study (APOSS). *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620929852.