

Pregled dostupnih skala za procjenu opterećenja aritikolinergičkim lijekovima

Držaić, Margita; Ortner Hadžiabdić, Maja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 115 - 126**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:959025>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Pregled dostupnih skala za procjenu opterećenja antikolinergičkim lijekovima

MARGITA DRŽAIĆ¹, MAJA ORTNER HADŽIABDIĆ²

¹ Gradska Ljekarna Zagreb, Kralja Držislava 6, 100000 Zagreb

² Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb

Uvod

Više od 600 različitih lijekova ima određenu razinu antikolinergičke aktivnosti. Iako antikolinergički lijekovi imaju širok raspon fizioloških učinaka zbog čega se terapijski primjenjuju u liječenju brojnih oboljenja, ipak stručnjaci općenito smatraju, s izuzetkom nekoliko lijekova, kako su antikolinergička svojstva lijekova u većoj mjeri uzrok neželjenih, a ne terapijskih učinaka (1). Epidemiološke studije pokazale su da približno 50 % osoba starije životne dobi (≥ 65 godina) koristi barem jedan lijek s antikolinergičkim svojstvima u terapiji (2). Pri tom valja istaknuti kako je veća vjerojatnost da će osobe starije životne dobi doživjeti nuspojave prilikom njihove primjene zbog farmakodinamskih i farmakokinetičkih promjena uzrokovanih starenjem. Starije osobe osjetljivije su na lijekove s antikolinergičkim učinkom zbog povećane propusnosti krvno-moždane barijere i smanjenog acetilkolin-induciranog prijenosa u središnjem živčanom sustavu (3). Stoga ne čudi da je danas povećan interes za procjenom izloženosti pojedinca antikolinergičkim lijekovima s ciljem predviđanja rizika od nuspojava te posljedično optimiziranja farmakoterapije, posebno u osoba starije životne dobi.

Antikolinergički lijekovi

Antikolinergički lijekovi ili parasimpatolitici blokiraju učinak neurotransmitora acetilkolina u središnjem i perifernom živčanom sustavu kao kompetitivni antagonisti (4). Razlikujemo dvije vrste acetilkolinskih receptora, nikotinske i muskarinske. Nikotinski receptori u mozgu igraju veliku ulogu u kognitivnim funkcijama, dok su periferno prisutni na neuro-muskularnoj vezi (motorička

ploča) i reguliraju kontraktilnost mišića. Kod muskarinskih receptora razlikujemo pet podtipova (M_1 – M_5) koji su široko rasprostranjeni i u mozgu i periferno. M_1 , M_4 i M_5 receptori uključeni su u kompleksne odgovore središnjeg živčanog sustava poput pamćenja, pažnje i analgezije, dok se M_2 receptori nalaze u srcu, a M_3 receptori u glatkim mišićima (5). Nikotinski i muskarinski receptori međusobno se i funkcionalno razlikuju. Ključna razlika je u tome da su nikotinski receptori ionski kanali regulirani ligandom i posreduju brzi odgovor, odnosno depolarizaciju stanice, dok su muskarinski receptori proteinski receptori vezani za G-protein i posreduju sporiji postreceptorski unutarstanični odgovor putem kaskade reakcija (6).

Danas je uvriježeno da se pod pojmom antikolinergički lijekovi misli na lijekove s djelovanjem na muskarinske receptore. S obzirom da su, kao što je već spomenuto, muskarinski receptori široko rasprostranjeni u organizmu, terapijski se antagonist muskarinskih receptora primjenjuju u liječenju oboljenja koja zahvaćaju nekoliko važnih organskih sustava: središnjeg živčanog sustava, respiratornog, kardiovaskularnog, probavnog i mokraćnog sustava (7, 8). Stoga su nam danas ovi lijekovi od velike koristi u liječenju respiratornih oboljenja (astme, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a)), Parkinsonove bolesti, inkontinencije, psihijatrijskih poremećaja, prevenciji bolesti kretanja, kao spazmolitički agensi u liječenju funkcionalnih poremećaja u probavnom sustavu te za dilataciju zjenica prilikom oftalmološkog pregleda. S druge strane, istovremeno, antikolinergički lijekovi uzrokuju široki spektar nuspojava, kojima su posebno podložne osobe starije životne dobi (9). Nuspojave su općenito kategorizirane kao blage, umjerene i teške te mogu zahvaćati više organskih sustava, centralno i periferno, uključujući kardiovaskularni, probavni, očni, središnji živčani i mokraćni sustav. Najčešće nuspojave antikolinergičkih lijekova prikazane su u tablici 1. (9–11). Primjena antikolinergičkih lijekova u osoba starije životne dobi povezana je sa smanjenjem funkcionalnih i kognitivnih sposobnosti, kvalitete života i poteškoćama u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (engl. *Activities of Daily Living*, ADL) (1, 12–14).

Opterećenje antikolinergičkim lijekovima

„Opterećenje antikolinergičkim lijekovima“ definira se kao kumulativan učinak jednog ili više istovremeno primijenjenih lijekova s antikolinergičkom djelovanjem (15). Trenutno ne postoji „zlatni standard“ za procjenu opterećenja antikolinergičkim lijekovima, no dostupne su tri različite metode:

1. serumsko radioreceptorsko ispitivanje antikolinergičke aktivnosti (engl. *Serum radioreceptor anticholinergic activity assay*, SAA)

Tablica 1. ► Prikaz najčešćih nuspojava antikolinergičkih lijekova

NUSPOJAVE		
BLAGE	UMJERENE	TEŠKE
Neurološke umor, pospanost, blaga amnezija, nemogućnost koncentracije	Neurološke dezorjentiranost, nesаница/nemir, gubitak pamćenja, nesvjestica	Neurološke delirij/agitacija, halucinacije, diskinezija, ataksija, hiperrefleksija
Očne blaga dilatacija zjenica	Kardiovaskularne tahikardija/palpitanje	Kardiovaskularne tahiaritmija, kongestivno zatajenje srca
Oralne suhoća usta	Probavne konstipacija, usporena peristaltika	Očne glaukom uskog kuta
Općenite anhidroza	Oralne kserostomija	Probavne otežano žvakanje/disfagija, anoreksija/malnutricija
	Očne midrijaza, zamagljen vid/cikloplegija	Urinarne retencija urina/infekcije

Prilagođeno prema Mintzer i Burns, 2000 (9), Collamati i sur., 2016, (10) i De Vreese i sur., 2018 (11).

2. *in vitro* mjerenje afiniteta lijekova prema muskarinskim receptorima
3. skale antikolinergičkih lijekova (16).

Opterećenje antikolinergičkim lijekovima predstavlja snažan prediktor fizičkih i kognitivnih oštećenja, osobito u osoba starije životne dobi (17). Povezano je s povećanom incidencijom padova, smanjenjem kognitivnih funkcija i pamćenja, poteškoćama u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i višom stopom smrtnosti (18–20). Zabrinjavajuća je također činjenica da su neke studije pokazale povezanost antikolinergičkog opterećenja i povećanog rizika od razvoja demencije (18, 21, 22).

Skale za procjenu antikolinergičkog opterećenja lijekovima

Antikolinergičke skale predstavljaju liste lijekova s antikolinergičkim djelovanjem temeljene na mišljenju stručnjaka te se rutinski koriste u istraživanjima i kliničkoj praksi za određivanje antikolinergičkog opterećenja. Većina antikolinergičkih skala dodjeljuje pojedinim lijekovima bodove na četvero-stupanjskoj ljestvici od 0 (nije prisutna antikolinergička aktivnost) do 3 (visoka antikolinergička aktivnost) u skladu s antikolinergičkim svojstvima koja imaju. Kumulativna izloženost pojedinca antikolinergičkim lijekovima predstavlja zbroj vrijednosti antikolinergičke aktivnosti svakog pojedinog lijeka kojeg osoba koristi

(23). Brojni su bodovni sustavi razvijeni kako bi se procijenio opseg antikolinergičkog opterećenja pojedinca, većina njih posljednjih 10–15 godina. Dostupno je i više sustavnih pregleda posljednjih desetak godina koji su opisivali različite antikolinergičke skale i njihove validacijske studije (23–27). Recentni sustavni pregled (28) identificirao je i opisao njih 19. U nastavku slijedi prikaz nekih od najčešće korištenih skala za određivanje opterećenja antikolinergičkim lijekovima, dok su u tablici 2. sažeto prikazane njihove osnovne karakteristike.

Tablica 2. ► Karakteristike pojedinih skala za procjenu antikolinergičkog opterećenja lijekovima

SKALA	AUTORI I ZEMLJA PODRIJETLA	SUSTAV BODOVANJA	DOZA RAZMATRANA	BROJ LIJEKOVA S ANTIKOLINERGIČKOM AKTIVNOŠĆU
ADS	Carnahan SAD, 2006.	0-3	da	117
ARS	Rudolph SAD, 2008.	0-3	da	49
ACB	Boustani SAD, 2008.	0-3	ne	88
ABC	Ancelin Francuska, 2006.	0-3	ne	27
AAS	Ehrt Norveška, 2010.	0-4	ne	29
ALS	Sittironnarit Australija, 2011	0-3	ne	49
DBI	Hilmer Australija, 2007.	jednadžba	da	128

ADS – Anticholinergic Drug Scale; ARS – Anticholinergic Risk Scale; ACB – Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ABC – Anticholinergic Burden Classification; AAS – Anticholinergic Activity Scale; ALS – Anticholinergic Loading Scale; DBI – Drug Burden Index.

Antikolinergička skala lijekova (engl. Anticholinergic Drug Scale, ADS)

ADS skalu razvili su Carnahan i sur (29) 2006. godine. Ranije se ta ljestvica nazivala modificiranom verzijom Antikolinergičke ljestvice ocijenjene od strane kliničara (engl. *Clinician-rated Anticholinergic Scale*, CrAS). Ta četvero-stupanjska skala temelji se na presječnoj opservacijskoj studiji u kojoj je određivana serum-ska antikolinergička aktivnost lijekova u starijih pacijenata smještenih u ustanove za starije osobe. Osim SAA, prilikom formiranja skale u obzir su uzete i farmakološke karakteristike svakog lijeka te kliničko iskustvo. Također, ta skala uzima u obzir redovitu, kroničnu terapiju, ali i lijekove koje osoba uzima prema potrebi. U konačnici sadrži ukupno 413 lijekova kategoriziranih od 0 (bez antikolinergičkog učinka) do 3 (visoka antikolinergička aktivnost), pri čemu njih 117 ima dokazano antikolinergičko djelovanje, uzimajući pritom u obzir i dozu lijeka.

Antikolinergička skala rizika (engl. Anticholinergic Risk Scale, ARS)

ARS skala je bodovni sustav kojeg su razvili Rudolph i sur. (30) 2008. godine, a temelji se na mišljenju stručnjaka i pregledu dostupne literature o 500 lijekova s poznatim antikolinergičkim učincima. Lista se u konačnici sastoji od 49 lijekova s utvrđenom antikolinergičkom aktivnošću te ih rangira u četiri stupnja gdje 0 označava nepostojeću ili ograničavajuću, dok 1, 2 i 3, redom, označavaju umjerenu, jaku i visoku antikolinergičku aktivnost. Ova lista isključuje topičke, oftalmološke, otološke i inhalacijske lijekove, ali uzima u obzir dozu lijeka. Dokazano je kako su viši ARS bodovi povezani sa statistički značajnim povećanim rizikom od antikolinergičkih nuspojava u osoba starije životne dobi.

Skala antikolinergičkog kognitivnog opterećenja (engl. Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB)

ACB skalu razvili su Boustani i sur. (16) 2008. godine, a temelji se na sustavnom pregledu literature o lijekovima s poznatom antikolinergičkom aktivnošću i mišljenju stručnjaka. Ta skala, za razliku od drugih, uključuje i antikolinergičke lijekove s negativnim utjecajem na kognitivne funkcije (9, 31). Sadrži popis od ukupno 88 lijekova, ali pritom ne uzimajući u obzir dozu lijeka. Interdisciplinarni tim stručnjaka procijenio je antikolinergičku aktivnost lijekova dodjeljujući im bodove od 0 do 3, pri čemu 1 označava lijekove s mogućim antikolinergičkim učincima, ali bez klinički značajnih kognitivnih učinaka, dok 2 i 3 označavaju lijekove s dobro utvrđenim, klinički relevantnim kognitivnim učincima. 0 označava lijekove bez dokazanog antikolinergičkog djelovanja. Ta skala uključuje niz sličnih lijekova kao i ADS skala te je ujedno i najčešće korištena skala u znanstvenim istraživanjima.

Klasifikacija antikolinergičkog opterećenja (engl. Anticholinergic Burden Classification, ABC)

ABC skala razvijena je 2006. godine u Francuskoj (32) i usredotočuje se na oštećenje kognitivnih funkcija u osoba starije životne dobi (> 60 godina) kao posljedica primjene antikolinergičkih lijekova. Sastoji se od ukupno 27 lijekova s antikolinergičkom aktivnošću ne uzimajući u obzir dozu lijeka. To je četvero-stupanjska ljestvica (0–3) koja se temelji na AAS, pregledu literature i mišljenju stručnjaka. Klasificira antikolinergičko opterećenje kao 0 (ne koriste se antikolinergički lijekovi), 1 (lijekovi bez vjerojatnog antikolinergičkog učinka), 2 (lijekovi s niskim antikolinergičkim učinkom) i 3 (lijekovi s visokim antikolinergičkim učinkom). Tom skalom utvrđena je značajna povezanost između dugotrajne primjene antikolinergičkih lijekova i kognitivnih oštećenja u osoba starije životne dobi.

Skala antikolinergičke aktivnosti (engl. Anticholinergic Activity Scale, AAS)

AAS skala razvijena je u Norveškoj 2010. godine (33) po uzoru na skalu koju su razvili Chew i sur. (34) te uzimajući u obzir i mišljenje stručnjaka. Ta petero-stupanjna (0–4) ljestvica sastoji se od 99 lijekova, od kojih njih 29 ima određenu razinu antikolinergičke aktivnosti, ali ne uzimajući u obzir dozu lijeka. Skala je razvijena na skupini pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti. Utvrđeno je kako pacijenti s Parkinsonovom bolešću često primjenjuju antikolinergičke lijekove te da su broj i duljina primjene tih lijekova povezani s bržim gubitkom kognitivnih funkcija (33).

Skala antikolinergičkog opterećenja (engl. Anticholinergic Loading Scale, ALS)

ALS skala razvijena je u Australiji 2011. godine (35), a temelji se na AAS i mišljenju stručnjaka. Uključuje ukupno 292 lijeka, od kojih njih 49 ima određenu razinu antikolinergičkog djelovanja, ne uzimajući u obzir dozu lijeka. Ta četverostupanjna ljestvica rangira lijekove od 0 (ne posjeduje antikolinergički učinak) do 3 (posjeduje jak antikolinergički učinak). Razvijena je na skupini osoba starije životne dobi (> 60 godina) gdje je ispitivana povezanost primjene antikolinergičkih lijekova i kognitivnih funkcija.

Indeks opterećenosti antikolinergičkim i sedativnim lijekovima (engl. Drug Burden Index, DBI)

DBI je internacionalno validirana mjera (sedam zemalja) koja se koristi za procjenu ukupne izloženosti osobe lijekovima s antikolinergičkim i sedativnim učincima. Tu skalu razvili su prof. Hilmer i njezin australski tim sa Sveučilišta u Sydneyu 2007. godine s ciljem stvaranja alata utemeljenog na dokazima koji bi poslužio kao svojevrsni vodič za prikladno propisivanje lijekova u osoba starije životne dobi (36). Ključna značajka te skale je da, za razliku od ostalih, uz antikolinergičke lijekove sadrži i lijekove sa sedativnim djelovanjem. Tako su u obzir uzeti lijekovi koji su bili propušteni u prethodnim antikolinergičkim skalama, a za koje je također poznato da dovode do nuspojava središnjeg živčanog sustava. Druga ključna značajka DBI skale je što uključuje dozu lijeka. Jedna od glavnih zamjerki ostalih antikolinergičkih skala upravo je ne uzimanje u obzir doze lijeka s obzirom da je dobro poznato kako su antikolinergički učinci povezani s dozom lijeka te da rizik od nuspojava proporcionalno raste s povećanjem doze. Matematički, DBI se za svakog pojedinog pacijenta računa prema sljedećoj formuli:

$$\text{Ukupno opterećenje lijekovima} = O_{AC} + O_S$$

pri čemu O_{AC} označava opterećenje antikolinergičkim lijekovima, a O_S sedativnim lijekovima. Uz pretpostavku da antikolinergički i sedativni učinci više različitih

lijekova imaju zajednički aditivni učinak, slično linearnom farmakološkom modelu, došlo se do konačne jednadžbe za izračun DBI-a:

$$DBI = \Sigma \frac{D}{D + \delta}$$

pri čemu D označava dnevnu dozu, a δ najnižu učinkovitu dnevnu dozu. Rezultati validacijskih studija pokazali su kako je veći DBI povezan sa slabijim tjelesnim funkcijama, krhkošću, padovima i češćim hospitalizacijama (37). S druge strane, nisu dobiveni jednoznačni rezultati kada je u pitanju povezanost DBI-a i kognitivnih smetnji te mortaliteta (37). Pokazalo se kako je DBI najprikladniji alat za primjenu u znanstvenim istraživanjima koja se provode na populaciji osoba starijih od 80 godina (26).

Prednosti i nedostaci skala za procjenu antikolinergičkog opterećenja lijekovima

Skale za procjenu antikolinergičkog opterećenja lijekovima pokazale su se kao učinkoviti i koristan alat za procjenu rizika od neželjenih učinaka lijekova, posebice u osoba starije životne dobi. Objektivne su, reproducibilne i jednostavne za primjenu. Mogu se primijeniti u kratkom vremenskom roku, osobito kada se koriste u obliku dostupnih on-line kalkulatora. Brojne studije, čiji cilj je bio utvrditi povezanost antikolinergičkih skala s različitim kliničkim ishodima, pokazale su statistički značajnu povezanost. Pasina i sur. (31) utvrdili su snažnu povezanost ACB i ARS skala te kognitivnih i funkcionalnih oštećenja, dok su viši bodovi na ARS skali općenito povezani s povećanim rizikom od perifernih i centralnih antikolinergičkih nuspojava (30). Tako je, primjerice, utvrđeno kako su viši bodovi na ARS skali povezani s pojavom delirija (38). S druge strane jedina skala koja nije pokazala povezanost s oštećenjem kognitivnih funkcija je ADS skala (39).

Usprkos jednostavnoj i širokoj primjeni antikolinergičkih skala treba ukazati i na njihove nedostatke. Jedan od glavnih nedostataka je nepostojanje jedinstvene referentne skale za procjenu antikolinergičkog opterećenja lijekovima. Naime, pojedine skale razlikuju se u sadržaju i kvantificiranju antikolinergičkog djelovanja istih lijekova, odnosno ne sadrže uvijek iste lijekove te ponekad različito procjenjuju antikolinergički učinak istog lijeka. Uključuju samo ishodišne molekule lijekova i ne pružaju nikakve podatke o njihovim aktivnim metabolitima koji bi također mogli pridonijeti antikolinergičkom učinku. Većina skala ne uzima u obzir dozu lijeka iako je poznato kako antikolinergički učinak lijeka ovisi o primijenjenoj dozi. Osim toga, većina njih, uz izuzetak DBI-a, ne sadrži druge potencijalno rizične lijekove poput sedativa, koji mogu dovesti do padova

i konfuzije. Uputno je i posjeduju li svi uvršteni lijekovi na pojedine liste antikolinergička svojstva, poput primjerice varfarina i furosemda koji su se našli na jednoj od prvih lista koju su izradili Tune i sur. (40). Neke skale razmatraju utjecaj različitih puteva primjene lijeka prilikom određivanja antikolinergičkog učinka, dok neke, s druge strane, isključuju topičke, oftalmološke, otološke i inhalacijske pripravke.

Zaključak

Lijekovi s antikolinergičkim djelovanjem često se propisuju u osoba starije životne dobi. Starije osobe osjetljivije su na učinke tih lijekova te posljedično i podložnije širokom spektru njihovih nuspojava. Stoga je danas imperativ povećati svijest o primjeni navedenih lijekova i utvrditi najučinkovitije mjere i intervencije u bolesnika koji su izloženi njihovom djelovanju. Porastom udjela osoba starije životne dobi na globalnoj razini te prevalencije politerapije i multimorbiditeta, razvijeno je nekoliko skala i alata za određivanje opterećenja pojedinca antikolinergičkim lijekovima. Međutim, još uvijek ne postoji jedna standardizirana skala. U budućnosti, razvoj jedne takve referentne skale bio bi od velike koristi kliničarima za utvrđivanje i praćenje lijekova s antikolinergičkim učincima. Do tada, na kraju možemo zaključiti kako sveobuhvatan multidisciplinarni pristup usmjeren na pacijenta s istovremenim korištenjem više alata za procjenu prikladnosti propisanih lijekova predstavlja najbolji pristup za optimizaciju farmakoterapije u osoba starije životne dobi.



Overview of available scales for anticholinergic drug burden assessment

M. Držaić, M. Ortner Hadžiabdić

Abstract Anticholinergic medications are frequently used by older adults. They act on muscarinic acetylcholine receptors and antagonise the effects of acetylcholine by competitively binding to these receptors. Usually, they are used to manage a wide range of clinical conditions, including urinary frequency, urgency and incontinence, irritable bowel syndrome, depression, psychosis, chronic obstructive pulmonary disease and Parkinson's disease. Unfortunately, simultaneously they are associated with a wide range of adverse effects to which elderly patients are particularly sensitive. Most common adverse

effects include dry mouth, constipation, urinary retention, falls, blurred vision and delirium. Anticholinergic burden refers to the cumulative effect of taking multiple medications with anticholinergic effects. Over the past few decades many scales have been developed to measure anticholinergic burden. These scales usually rank the anticholinergic activity of medications into 3–5 levels, ranging from no anticholinergic activity (0) to definite anticholinergic activity (3 to 5). There is high variability in existing scales; there is still no consensus on the definition, and both the number and ranking of the anticholinergic medications listed vary considerably between the scales. Also, some scales consider the impact of different routes of administration when ranking the anticholinergic activity of medications, while others exclude topical, ophthalmic, and inhaled preparations. Future imperative is developing of one reference composite anticholinergic scale which would be a useful tool for clinicians to identify medications with anticholinergic activity.

1. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1333–1341.
2. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Aug;59(8):1477–1483.
3. Griebing TL. Re: Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: a population-based study. *J Urol.* 2014 Aug;192(2):490.
4. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jun;15(6):753–768.
5. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010 Jul 1;3(4):441–452.
6. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazaridis K, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *FEBS J.* 2007;274(15):3799–3845.
7. Brunton LL, Chabner B, Knollman BrC, Goodman LSPbot. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. / editor, Laurence L. Brunton; associate editors, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann. ed. New York, N.Y.; London: McGraw-Hill; 2011.
8. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Eighth edition. ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2016.
9. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med.* 2000 Sep;93(9):457–462.

10. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Feb;28(1):25–35.
11. Vreese LPD, Mantesso U, Bastiani ED, Marangoni A, Weger E, Gomiero T. Anticholinergic burden in adult and elderly people with intellectual disabilities: Results from an Italian multicenter cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2018 Oct 31;13(10):e0205897.
12. Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: a population-based study. *Drugs Aging*. 2013 May;30(5):321–330.
13. Uusvaara J, Pitkala KH, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE. Association of anticholinergic drugs with hospitalization and mortality among older cardiovascular patients: A prospective study. *Drugs Aging*. 2011 Feb 1;28(2):131–138.
14. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1317–1324.
15. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11–14.
16. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008 Jun 1;4(3):311–320.
17. Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs Aging*. 2016 May;33(5):305–313.
18. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401–407.
19. Marcum ZA, Perera S, Thorpe JM, Switzer GE, Gray SL, Castle NG, et al. Anticholinergic Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study. *Ann Pharmacother*. 2015 Nov;49(11):1214–1221.
20. Gamble DT, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw K-T, Myint PK. Baseline anticholinergic burden from medications predicts incident fatal and non-fatal stroke in the EPIC-Norfolk general population. *Int J Epidemiol*. 2018 Apr 1;47(2):625–633.
21. Coupland CAC, Hill T, Dening T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019 Aug 1;179(8):1084–1093.
22. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018 Apr 25;361:k1315.
23. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015 Mar 25;15(1):31.

24. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016 Feb;62:1–8.
25. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging.* 2018 Jun;35(6):523–538.
26. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the ‘Oldest Old’: A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging.* 2015 Oct;32(10):835–848.
27. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020 Mar 1;87:103885.
28. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Feb;77(2):147–162.
29. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006 Dec;46(12):1481–1486.
30. Rudolph JI., Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 10;168(5):508–513.
31. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging.* 2013 Feb;30(2):103–112.
32. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006 Feb 25;332(7539):455–459.
33. Ehart U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson’s disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Feb;81(2):160–165.
34. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1333–1341.
35. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(3):173–178.
36. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 23;167(8):781–787.
37. Kouladjian L, Gnjdjic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging.* 2014 Sep 9;9:1503–1515.

38. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 Jan;22(1):65–73.e4.
39. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Mar;68(3):271–278.
40. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry.* 1992 Oct;149(10):1393–1394.

Primljeno 17. listopada 2021.