Simposio SIGG-SIF

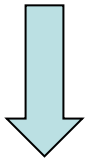
FARMACI CON AZIONE ANTICOLINERGICA E DETERIORAMENTO COGNITIVO

Farmaci urologici e gastrointestinali

Piero Secreto

Presidio Ospedaliero B V Consolata Fatebenefratelli, San Maurizio C.se (TO)
S.C. Geriatria-U.O. Alzheimer ed altre demenze

Negli ultimi anni la tipologia dei pazienti ricoverati in strutture geriatriche si è progressivamente modificata



-Condizioni cliniche in continua evoluzione verso l'aggravamento.

-Nuovi ingressi con grado sempre più elevato di compromissione dell'autonomia funzionale e cognitiva e delle condizioni cliniche.

IST. GERIATRICO CARLO ALBERTO – TORINO

	2007		2012			
	n °	**%**	**n°**	**%**	**χ^2**	**p**
Sindromi demenziali	37	31.9	51	43.9	3.094	n.s.
Sindromi comiziali	1	0.9	6	5.1	2.357	n.s.
Cardiopatie/ipert. arter.	32	27.6	40	34.5	0.987	n.s.
Esiti ictus	15	12.9	16	13.8	0.000	n.s.
Pat. osteo articolari	24	20.7	38	32.7	3.720	0.05
Diabete	13	11.2	19	16.3	0.906	n.s.
BPCO	11	9.5	11	9.5	0.000	n.s.
Parkinson	5	4.3	7	6.3	0.025	n.s.
Sindr.depress. pat psich.	6	5.2	11	9.4	1.016	n.s.
Neoplasie	4	3.4	8	6.7	0.022	n.s.
Pat. Appar. Gastroenter.	29	25	25	21.5	0.217	n.s.
App.genito urinario	5	4.3	10	8.2	1.140	n.s.
Pat. Neurologiche	4	3.4	8	6.7	0.022	n.s.
N° medio patologie/pz	**1,6**		**3,1**		**1.168**	n.s.

Post acuzie Geriatria Molinette

	Patologia gastro-enterica superiore		
Demenza	No	Si	Totale
NO	63	32	95
SI	26	**9**	35
Totale risultato	89	41	130

	Patologia gastro-enterica inferiore		
Demenza	No	Si	Totale
NO	76	19	95
SI	29	**6**	35
Totale risultato	105	25	130

Aging Clin Exp Res
DOI 10.1007/s40520-013-0153-3

ORIGINAL ARTICLE

A prospective, multidimensional follow-up study of a geriatric hospitalised population: predictors of discharge and well-being

Jessica Dagani · Clarissa Ferrari · Maria Elena Boero · Cristina Geroldi · Gian Marco Giobbio · Paolo Maggi · Anna Lucia Melegari · Guido Sattin · Matteo Signorini · Daniele Volpe · Orazio Zanetti · Giovanni de Girolamo · for the Perdove-Anziani Group

Received: 25 March 2013 / Accepted: 9 July 2013
© Springer International Publishing Switzerland 2013

Abstract

Background and aims Ageing trends in populations are common amongst most European countries. One of the consequences of this trend is the increase of hospitalisation of elderly patients. To better manage the elderly population hospitalisation, it is crucial to obtain a better understanding of this population's clinical and functional conditions and their hospitalisation outcome predictors. The present prospective observational cohort study aimed at studying the variables considered predictive of the length of stay, of destination at discharge, of re-hospitalisation, and of mortality at 6 months of elderly (age >64 years, $N = 329$) admitted to ten geriatric units, having different missions (e.g., cognitive impairment and dementia; movement disorders; bone fractures and immobilisation syndrome; or stroke), of the St. John of God Order during a 4-month-long index period.

Methods The patients were monitored from the first day of hospitalisation through the discharge. Researchers filled in a "Patient Schedule" based on a comprehensive set of socio-demographic and clinical variables and standardised assessment tools. We used a standardised telephone interview to re-assess patients at the 6-month follow-up.

Results The BRASS score proved to be a better reliable predictor of length of stay ($F = 3.9$, $p = 0.04$) among all variables associated with higher risks of prolonged hospital stay and post-discharge problems. In addition, discharge destination was also predicted by the use of the Tinetti Scale score (OR = 0.95, 95 % CI 0.90–0.99), the Mini Mental State Examination (MMSE) score (OR = 0.1.07, 95 % CI 1.01–1.13) and by independence in daily activity as measured by the IADL scale (OR = 4.09, 95 % CI 1.46–11.44). Motor functioning resulted as a reliable predictor (OR = 2.67, 95 % CI 1.27–5.59) of re-hospitalisation in all the medical units. Lastly, female gender (OR = 0.28, 95 % CI 0.11–0.71) resulted as the only reliable variable associated with a lower mortality risk after discharge.

Conclusion The variables related to the clinical and functional status were reliable predictors for length of stay, for discharge destination, and for re-hospitalisation among older patients admitted to ten geriatric units in Italy. Further research is needed to establish valid and reliable predictors of mortality risk, to develop effective preventive strategies in those vulnerable populations.

Keywords Geriatrics · Risk factors · Hospitalisation · Clinical outcomes

Collaborators The Perdove-Anziani group includes the following: E. Chitò, L. Iozzino, G. Kuffenschin, G. Lussignoli, A. Rossetti, M. Cavallaro, N. Cosentino, S. Dessì, A. Lamilia, T. Naldi, C. Nodari, A. Mancuso, D. Rigodanza, R. Loiero, C. Bertinotti, R. Romiti, P. Secreto and S. Zamburlini.

J. Dagani (✉) · C. Ferrari · C. Geroldi · O. Zanetti · G. de Girolamo (✉)
IRCCS Centro San Giovanni di Dio, Fatebenefratelli, Via Pilastroni 4, Brescia, Italy
e-mail: jdagani@fatebenefratelli.it

G. de Girolamo
e-mail: gdegirolamo@fatebenefratelli.it

M. E. Boero · A. L. Melegari
Presidio Ospedaliero Riabilitativo Beata Vergine della Consolata, San Maurizio Canavese, Turin, Italy

G. M. Giobbio · P. Maggi
Centro Sacro Cuore di Gesù, San Colombano al Lambro, Milan, Italy

G. Sattin · M. Signorini · D. Volpe
San Raffaele Arcangelo Hospital, Venice, Italy

Presidio Ospedalierio Beata Vergine Consolata Fatebenefratelli

CHARLSON COMORBIDITY INDEX

Campione totale n. 136 pz.

Demenza	**54.4%**
Malattia vascolare	52.9%
Cardiopatia	44.1%
Malattia cerebrovascolare	37.5%
Malattia polmonare cronica	19.9%
Malattia del tessuto connettivo	18.4%
Diabete	13.2%
Ictus	11.8%
Tumore	8.1%
Ulcera	**5.9%**
Epatopatie lievi	5.9%
Infarto del miocardio	5.1%
Diabete con danneggiamento organi	4.4%
Malattia renale moderata o grave	**3.7%**
Epatopatie moderate o gravi	1.5%
Linfoma, mieloma multiplo	0.7%
Metastasi	0%
Leucemia	0%

Pz che assumono anticolinergici n.75

Demenza	**85%**
Malattia cerebrovascolare	61%
Cardiopatia	54.3%
Malattia vascolare	47.8%
Malattia polmonare cronica	28.3%
Malattia del tessuto connettivo	17.4%
Ulcera	**10.9%**
Tumore	10.9%
Infarto del miocardio	8.7%
Epatopatie lievi	6.5%
Diabete	6.5%
Diabete con danneggiamento organi	6.5%
Malattia renale moderata o grave	**6.5%**
Linfoma, mieloma multiplo	4.3%
Epatopatia moderata o grave	4.3%
Metastasi	4.3%
Ictus	2.2%
Leucemia	0%

Progetto PERDOVE Anziani, 2011. The PERDOVE Group

Presidio Ospedialierio Beata Vergine Consolata Fatebenefratelli

Su 136 pazienti ricoverati, 75 hanno assunto farmaci ad azione anticolinergica

Farmaco	N. Pazienti
Talofen	29
Seroquel	29
Lasix	23
Ranidil	16
Serenase	12
En	11
Risperdal	3
Sereprile	3
Deniban	2
Rivotril	2
Seropram	1

San Maurizio C.se Presidio Ospedialierio Beata Vergine Consolata Fatebenefratelli

N. Farmaci anticolinergici assunti	N. pazienti
1	35
2	27
3	11
4	2

Il **53%** dei pazienti assume più di un farmaco anticolinergico.

Campell N., et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. Clinical Interventions in Aging 2009:4 225–233

Review su 27 studi

25 studi hanno riscontrato una associazione tra l'azione anticolinergica dei farmaci e

- **delirium**
- **deterioramento cognitivo**
- **demenza**

Riconoscere l'azione anticolinergica di alcuni farmaci potrebbe rappresentare uno strumento importante per il miglioramento delle facoltà cognitive.

San Maurizio C.se Presidio Ospedialierio Beata Vergine Consolata Fatebenefratelli

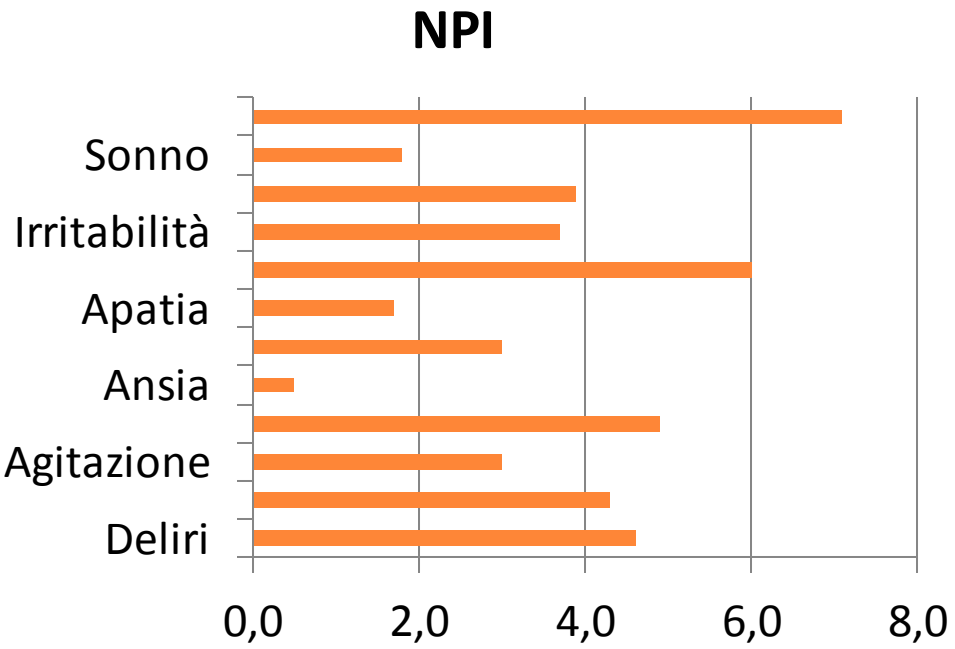
Pazienti che assumono anticolinergici

INGRESSO

	Mean/Frequency
Età	77.4
Genere	Uomini: 49% Donne: 51%

	Mean
MMSE	10.5
BANSS	18.1

	Mean
Barthel	37.2
IADL	5.8
Tinetti	11.7



Confronto

È stata riscontrata una **differenza statisticamente significativa** tra la media ottenuta al **MMSE** dal gruppo di pz che assume anticolinergici (10.5) e la media ottenuta dal gruppo di pazienti che non assume anticolinergici (19.4).

Inoltre i pz che assumono anticolinergici ottengono un punteggio statisticamente maggiore ai fattori dell'**NPI**:

- Deliri
- Allucinazioni
- Depressione/Disforia
- Disinibizione
- Attività motoria
- Appetito e alimentazione

Motivazioni prime visite anno 2012 UVA FBF (427 pazienti)

Motivazione	**%**
Disturbi comportamentali	40%
Deterioramento cognitivo	35%
Certificazioni	25%

I disturbi comportamentali

36,60 %

Percentuale pazienti in terapia con antipsicotici atipici
UVA Pres.Osp.»Beata Vergine Consolata»Fatebenefratelli

U.V.A. F.B.F./Frequenza di disturbi comportamentali in soggetti dementi

(427 pz osservati consecutivamente anno 2012)

	n	%
• Deliri	49	11,4
• Allucinazioni	22	4,7
• Agitazioni e Aggressività	74	17,3
• Depressione	49	11,4
• Ansia	26	6,9
• Apatia e Indifferenza	65	15,2

	n	%
• Attività motoria aberrante	23	5,38
• Disturbi sonno	29	6,79
• Euforia	12	2,8
• Disinibizione	17	3,4
• Irritabilità	24	5,6

- MMSE 18,65+/-5,789

Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study

Chris Fox, MD,[a] Kathryn Richardson,* MSc,[b] Ian D. Maidment, MA,[cd] George M. Savva, PhD,[e] Fiona E. Matthews, PhD,[f] David Smithard, MD,[gh] Simon Coulton, MSc,[d] Cornelius Katona, MD,[i] Malaz A. Boustani, MD, MPH,[jklm] and Carol Brayne, MD[be]*

OBJECTIVES: To determine whether the use of medications with possible and definite anticholinergic activity increases the risk of cognitive impairment and mortality in older people and whether risk is cumulative.

DESIGN: A 2-year longitudinal study of participants enrolled in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study between 1991 and 1993.

SETTING: Community-dwelling and institutionalized participants.

PARTICIPANTS: Thirteen thousand four participants aged 65 and older.

MEASUREMENTS: Baseline use of possible or definite anticholinergics determined according to the Anticholinergic Cognitive Burden Scale and cognition determined using the Mini-Mental State Examination (MMSE). The main outcome measure was decline in the MMSE score at 2 years.

RESULTS: At baseline, 47% of the population used a medication with possible anticholinergic properties, and 4% used a drug with definite anticholinergic properties. After adjusting for age, sex, educational level, social class, number of nonanticholinergic medications, number of comorbid health conditions, and cognitive performance at baseline, use of medication with definite anticholinergic effects was associated with a 0.33-point greater decline in MMSE score (95% confidence interval (CI) = 0.03–0.64, $P = .03$) than not taking anticholinergics, whereas the use of possible anticholinergics at baseline was not associated with further decline (0.02, 95% CI = −0.14–0.11, $P = .79$). Two-year mortality was greater for those taking definite (OR = 1.68; 95% CI = 1.30–2.16; $P < .001$) and possible (OR = 1.56; 95% CI = 1.36–1.79; $P < .001$) anticholinergics.

CONCLUSION: The use of medications with anticholinergic activity increases the cumulative risk of cognitive impairment and mortality. J Am Geriatr Soc 2011.

Key words: anticholinergic activity; cognitive impairment; elderly

Fox C, 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; 59: 1477-1483

Studio longitudinale della durata di 2 anni su una popolazione di circa 2.500 pazienti anziani di età ≥65 in Inghilterra e in Galles attraverso la somministrazione di un questionario strutturato atto a rilevare dati socio-demografici, valutazione dello stato cognitivo (MMSE), farmaci assunti (ACB) e svolgimento delle attività quotidiane.

il **48%** dei pazienti ha riportato l'assunzione di farmaci con proprietà anticolinergiche.

Nei pazienti trattati con farmaci con attività anticolinergica certa, lo score MMSE diminuiva di 0,33 punti in più (IC 95% 0,03–0,64) rispetto ai soggetti non esposti.
Il massimo effetto sul **declino cognitivo** è stato osservato nel gruppo con uno score MMSE di 26-30 al basale (lo score MMSE diminuiva di 0,52)
Non è stato osservata nessuna evidenza di un'associazione tra l'uso anticolinergici e declino cognitivo nei soggetti con funzione cognitiva già significativamente compromessa (punteggio MMSE <22); il 24% di questo gruppo però è deceduto prima della valutazione del follow-up e la mortalità risultava fortemente correlata alla ACB.

Il **rischio di mortalità** infatti è stato più alto per i pazienti che assumevano farmaci con effetti anticolinergici (odds ratio, OR=1.68, p inferiore a 0.001) e anche per i farmaci classificati con possibili effetti anticolinergici (OR=1.56, p inferiore a 0.001).
Inoltre, per ogni aumento di un punto sulla scala ACB il rischio di mortalità è risultato aumentato del 26% (OR=1.26).

Fox C, 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; 59: 1477-1483

L'uso di farmaci anticolinergici è stato collegato a **effetti acuti** sullo stato cognitivo, ma pochi studi hanno esaminato questi effetti conseguenti ad un **uso prolungato** tra gli anziani, che sono particolarmente sensibili a questi effetti collaterali.

I farmaci ad attività anticolinergica più usati sono stati: **Furosemide** (n=1.384), **Destropropossifene** (n=955), **Atenololo** (n=922) e **Nifedipina** (n=752); tra i farmaci con attività moderata (punteggio 2), il più comunemente usato è stata la **Carbamazepina,** impiegata da 69 pazienti, mentre l'**Amitriptilina** è stato il farmaco con alta attività più comunemente assunto (n=136).

COLAZIONE - 8.00 - 8.30

METFORMINA TEVA 850 Mg	1 COMPRESSA	X DIABETE
EUGLUCON . 5 Mg	MEZZA COMPRESSA	X DIABETE
APROVEL . 150 . Mg	1 COMPRESSA	X IPERTENSIONE
DILZENE . 60 . Mg .	1 COMPRESSA	X ANGINA E IPERTENSIONE
CARDURA . 2 . Mg .	1 COMPRESSA	X IPERTENSIONE
TICLOPIDINA 250 Mg	1 COMPRESSA	
LASIX - 25 Mg	1 COMPRESSA	
MONOKET . 20 . Mg	1 COMPRESSA	
LASITONE - GLORIN DISPARI 25 Mg	1 COMPRESSA	

PRANZO ORE 12.30 MEZZO GIORNO E MEZZO

METFORAL . 500 . Mg .	1 COMPRESSA	X DIABETE
EUGLUCON . 5 . Mg .	MEZZA COMPRESSA	X DIABETE
CARDIRENE . 160 . Mg .	1 BUSTINA	X ANGINA

ORE 14.00 LE 2 DEL POMERIGGIO

DILZENE . 60 . Mg .	1 COMPRESSA	X ANGINA E IPERTENSIONE

CENA ORE 19.30 - 20.00 . SETTE e MEZZA - OTTO di SERA

METFORAL . 500 . Mg .	1 COMPRESSA	X DIABETE
EUGLUCON . 5 . Mg	MEZZA COMPRESSA	X DIABETE
APROVEL . 150 . Mg .	1 COMPRESSA	X IPERTENSIONE
DILDENE . 60 . Mg .	1 COMPRESSA	X ANGINA E IPERTENSIONE
SELECTIN 20 Mg	1 COMPRESSA	X COLESTEROLO
TICLOPIDINA 250 Mg	1 COMPRESSA	
MONOKET . 20 . Mg	1 COMPRESSA	

(UNDICI - UNDICIMEZZA) SERA TARDI PRIMA di CORICARSI

STILNOX . MEZZA COMPRESSA — X DORMIRE 5 Mg

«Nell’anziano la la polifarmacoterapia è una condizione frequentemente associata a delirium, poiché i deboli effetti anticolinergici di farmaci di uso comune (come furosemide o ranitidina)possono sommarsi tra loro(o con farmaci ad azione anticolinergica più marcata)producendo un effetto di soglia inatteso…»

Cummings V. et al. 2001

Han L. et al. 2008

Medications Reviewed in 2012 Update

Medications Added with Score of 1:
Aripiprazole (Abilify™)
Asenapine (Saphris™)
Cetirizine (Zyrtec™)
Clidinium (Librax™)
Desloratadine (Clarinex™)
Iloperidone (Fanapt™)
Levocetirizine (Xyzal™)
Loratadine (Claritin™)
Paliperidone (Invega™)
Venlafaxine (Effexor™)

Medications Added with Score of 2:
Nefopam (Nefogesic™)

Medications Added with Score of 3:
Doxylamine (Unisom™, others)
Fesoterodine (Toviaz™)
Propiverine (Detrunorm™)
Solifenacin (Vesicare™)
Trospium (Sanctura™)

Medications Reviewed But NOT Added:
Fexofenadine (Allegra™)
Gabapentin (Neurontin™)
Topiramate (Topamax™)
Levetiracetam (Keppra™)
Tamoxifen (Nolvadex™)
Nizatidine (Axid™)
Duloxetine (Cymbalta™)

Criteria for Categorization:
Score of 1: Evidence from in vitro data that chemical entity has antagonist activity at muscarinic receptor.

Score of 2: Evidence from literature, prescriber's information, or expert opinion of clinical anticholinergic effect.

Score of 3: Evidence from literature, expert opinion, or prescribers information that medication may cause delirium.

Complete References:

1. Boustani MA, Campbell NL, Munger S, Maidment I, Fox GC. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Heatlh. 2008;4(3):311-320.

2. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. Clinical Interventions in Aging. 2009;4(1):225-233.

3. CampbellN, BoustaniM, LaneK, etal. Useofanticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African-American population. Neurology. 2010;75:152-159.

4. Fox C, Richardson K, Maidment I, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Journal of the American Geriatric Society. 2011; 59(8): 1477-1483.

5. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. Alzheimers Dementia. 2012; epub ahead of print.

Copyright © 2008, 2012. Regenstrief Institute, Inc. All rights reserved.

Use of the Anti-Cholinergic Burden (ACB) Scale may only be in accordance with the Terms of Use for the ACB Scale which are available at http://www.agingbraincare.org/tools/abc-anticholinergic-cognitive-burden-scale.

To request permission for use, contact us at acb@agingbraincare.org.

Aging Brain Care

ANTICHOLINERGIC COGNITIVE BURDEN SCALE

2012 Update

Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research

Regenstrief Institute

IUPUI FROM DISCOVERY TO DELIVERY

THE NEW WISHARD ESKENAZI HEALTH

Drugs with ACB Score of 1

Generic Name	Brand Name
Alimemazine	Theralen™
Alverine	Spasmonal™
Alprazolam	Xanax™
Aripiprazole	Abilify™
Asenapine	Saphris™
Atenolol	Tenormin™
Bupropion	Wellbutrin™, Zyban™
Captopril	Capoten™
Cetirizine	Zyrtec™
Chlorthalidone	Diuril™, Hygroton™
Cimetidine	Tagamet™
Clidinium	Librax™
Clorazepate	Tranxene™
Codeine	Contin™
Colchicine	Colcrys™
Desloratadine	Clarinex™
Diazepam	Valium™
Digoxin	Lanoxin™
Dipyridamole	Persantine™
Disopyramide	Norpace™
Fentanyl	Duragesic™, Actiq™
Furosemide	Lasix™
Fluvoxamine	Luvox™
Haloperidol	Haldol™
Hydralazine	Apresoline™
Hydrocortisone	Cortef™, Cortaid™
Iloperidone	Fanapt™
Isosorbide	Isordil™, Ismo™
Levocetirizine	Xyzal™
Loperamide	Immodium™, others
Loratadine	Claritin™
Metoprolol	Lopressor™, Toprol™
Morphine	MS Contin™, Avinza™
Nifedipine	Procardia™, Adalat™
Paliperidone	Invega™
Prednisone	Deltasone™, Sterapred™
Quinidine	Quinaglute™
Ranitidine	Zantac™
Risperidone	Risperdal™
Theophylline	Theodur™, Uniphyl™
Trazodone	Desyrel™
Triamterene	Dyrenium™
Venlafaxine	Effexor™
Warfarin	Coumadin™

Drugs with ACB Score of 2

Generic Name	Brand Name
Amantadine	Symmetrel™
Belladonna	Multiple
Carbamazepine	Tegretol™
Cyclobenzaprine	Flexeril™
Cyproheptadine	Periactin™
Loxapine	Loxitane™
Meperidine	Demerol™
Methotrimeprazine	Levoprome™
Molindone	Moban™
Nefopam	Nefogesic™
Oxcarbazepine	Trileptal™
Pimozide	Orap™

Categorical Scoring:

- Possible anticholinergics include those listed with a score of 1; Definite anticholinergics include those listed with a score of 2 or 3

Numerical Scoring:

- Add the score contributed to each selected medication in each scoring category
- Add the number of possible or definite Anticholinergic medications

Notes:

- Each definite anticholinergic may increase the risk of cognitive impairment by 46% over 6 years. [3]
- For each on point increase in the ACB total score, a decline in MMSE score of 0.33 points over 2 years has been suggested. [4]
- Additionally, each one point increase in the ACB total score has been correlated with a 26% increase in the risk of death. [4]

Aging Brain Care

www.agingbraincare.org

Drugs with ACB Score of 3

Generic Name	Brand Name
Amitriptyline	Elavil™
Amoxapine	Asendin™
Atropine	Sal-Tropine™
Benztropine	Cogentin™
Brompheniramine	Dimetapp™
Carbinoxamine	Histex™, Carbihist™
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™
Chlorpromazine	Thorazine™
Clemastine	Tavist™
Clomipramine	Anafranil™
Clozapine	Clozaril™
Darifenacin	Enablex™
Desipramine	Norpramin™
Dicyclomine	Bentyl™
Dimenhydrinate	Dramamine™, others
Diphenhydramine	Benadryl™, others
Doxepin	Sinequan™
Doxylamine	Unisom™, others
Fesoterodine	Toviaz™
Flavoxate	Urispas™
Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™
Hyoscyamine	Anaspaz™, Levsin™
Imipramine	Tofranil™
Meclizine	Antivert™
Methocarbamol	Robaxin™
Nortriptyline	Pamelor™
Olanzapine	Zyprexa™
Orphenadrine	Norflex™
Oxybutynin	Ditropan™
Paroxetine	Paxil™
Perphenazine	Trilafon™
Promethazine	Phenergan™
Propantheline	Pro-Banthine™
Propiverine	Detrunorm™
Quetiapine	Seroquel™
Scopolamine	Transderm Scop™
Solifenacin	Vesicare™
Thioridazine	Mellaril™
Tolterodine	Detrol™
Trifluoperazine	Stelazine™
Trihexyphenidyl	Artane™
Trimipramine	Surmontil™
Trospium	Sanctura™

Raj C. Shan, et al. Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. PLoS One 2013 May 31;8(5).

896 anziani sono stati valutati annualmente per circa 10 anni attraverso la somministrazione di MMSE e una batteria neuropsicologica.

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) è stata utilizzata per identificare l'uso di farmaci con possibile o certa azione anticolinergica.

Gli anziani, senza diagnosi di demenza, che iniziano ad assumere un farmaco con attività anticolinergica hanno un **calo annuo maggiore in termini di funzionamento cognitivo** rispetto a coloro che non assumono questi farmaci (difference = −0.034 z-score units/year, SE = 0.008, $p<0.001$).

Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population

N.L. Campbell, PharmD
M.A. Boustani, MD, MPH
K.A. Lane, MS
S. Gao, PhD
H. Hendrie, MB, ChB, DSc (Med)
B.A. Khan, MD
J.R. Murrell, PhD
F.W. Unverzagt, PhD
A. Hake, MD
V. Smith-Gamble
K. Hall, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Noll L. Campbell, Wishard Health Services, 1001 West 10th Street, Indianapolis, IN 46202-2872
noll.campbell@wishard.edu

ABSTRACT

Background: Anticholinergic properties of certain medications often go unrecognized, and are frequently used by the elderly population. Few studies have yet defined the long-term impact of these medications on the incidence of cognitive impairment.

Methods: We report a 6-year longitudinal, observational study, evaluating 1,652 community-dwelling African American subjects over the age of 70 years who were enrolled in the Indianapolis-Ibadan Dementia Project between 2001 and 2007 and who had normal cognitive function at baseline. The exposure group included those who reported the baseline use of possible or definite anticholinergics as determined by the Anticholinergic Cognitive Burden scale. Our main outcome measure was the incidence of cognitive impairment, defined as either dementia or cognitive impairment not dementia, or poor performance on a dementia screening instrument during the follow-up period.

Results: At baseline, 53% of the population used a possible anticholinergic, and 11% used a definite anticholinergic. After adjusting for age, gender, educational level, and baseline cognitive performance, the number of definite anticholinergics was associated with an increased risk of cognitive impairment (odds ratio [OR] 1.46, 95% confidence interval [CI] 1.07–1.99; $p = 0.02$), whereas the number of possible anticholinergics at baseline did not increase the risk (OR 0.96, 95% CI 0.85–1.09; $p = 0.55$). The risk of cognitive impairment among definite anticholinergic users was increased if they were not carriers of the *APOE* ϵ4 allele (OR 1.77, 95% CI 1.03–3.05; $p = 0.04$).

Conclusions: Limiting the clinical use of definite anticholinergics may reduce the incidence of cognitive impairment among African Americans. *Neurology*® 2010;75:152–159

Campbell N, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. Neurology 2010 Jul 13;75(2):152-9

Studio longitudinale della durata di 6 anni su una popolazione di 1652 pazienti afro-americani con età superiore a 70 anni e con funzionamento cognitivo nella norma.

Il 53% del campione ha assunto farmaci con **possibile** effetto anticolinergico e l'11% ha assunto farmaci con azione anticolinergica **certa**.

I risultati dimostrano come il numero di farmaci con azione anticolinergica certa è associato ad un **incremento del rischio di deterioramento cognitivo** (odds ratio [OR] 1.46, 95% confidence interval [CI] 1.07–1.99; *p 0.02),* mentre il numero di farmaci con effetto anticolinergico possibile non presenta questa associazione(OR 0.96, 95% CI 0.85–1.09; *p0.55).*

Dunque una limitazione nell'assunzione di farmaci ad azione anticolinergica certa potrebbe ridurre l'incidenza del decadimento cognitivo nella popolazione afro-americana.

Xueya C., et al. Long-term anticholinergic use and the aging brain. Alzheimer's & Dementia, 2012.

I farmaci con forti effetti anticolinergici causano deficit cognitivo se assunti in modo continuo per almeno 60 giorni.

L'assunzione per 90 giorni di più farmaci con effetti anticolinergici più deboli ha un impatto negativo sul funzionamento cognitivo.

L'associazione tra assunzione di anticolinergici e deterioramento cognitivo potrebbe essere collegato a ***Mild Cognitive Impairment*** piuttosto che ad Alzheimer.

Interazioni tra farmaci ad azione anticolinergica

- Aumento degli effetti antimuscarinici
- Secchezza fauci
- Ritenzione urinaria
- Stitichezza
- Midriasi e fotofobia
- Stati confusionali nell'anziano
- Diminuita secrezione bronchiale
- Bradicardia transitoria

- Gli effetti dei dopamino-agonisti, della L-dopa e degli anticolinergici possono essere aumentati per trattamento concomitante con Memantina, (antagonista non competitivo del recettore per l'N-metil-D-aspartato (NMDA), mentre gli effetti dei neurolettici potrebbero essere ridotti.

Rapporto OSMED 2013

- Nel 2012 la spesa per i farmaci dell'apparato gastrointestinale rappresenta la seconda categoria, sia in termini di spesa farmaceutica complessiva (3.434 milioni di euro), sia in termini di consumi (242,2 DDD ogni 1.000 ab. die)
- In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo è pari a 2.372 milioni di euro in crescia del +4% rispetto all'anno precedente, concomitante all'incremento dei consumi del +3,7%, in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 7 anni.

Tabella 6.1. Composizione della spesa farmaceutica 2012 per I livello ATC e classe di rimborsabilità

Categoria terapeutica	Classe A-SSN^		Acquisto private di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Sanitarie Pubbliche		Totale
	euro°	%*	euro°	%*	euro°	%*	euro°	%*	euro°	%*	euro°
C- Cardiovascolare	3.813	87,7	157	3,6	89	2,0	125	2,9	167	3,8	4.350
A- Gastrointestinale e metabolismo	1.907	55,5	174	5,1	237	6,9	651	19,0	465	13,5	3.434
L- Antineoplastici e immunomodulatori	260	7,8	20	0,6	9	0,3	-	-	3.034	91,3	3.323
N-SNC	1.426	43,1	131	4,0	946	28,6	253	7,6	553	16,7	3.310
J- Antimicrobici	884	33,4	131	4,9	87	3,3	<1	<0,1	1.543	58,3	2.645
B- Sangue e organi emopoietici	593	30,4	77	4,0	93	4,8	13	0,7	1.174	60,2	1.950
R- Respiratorio	1.059	61,0	111	6,4	159	9,2	354	20,4	52	3,0	1.734
M- Muscolo-scheletrico	506	38,5	176	13,4	213	16,2	333	25,3	86	6,6	1.315
G- Genito-urinario e ormoni sessuali	400	32,4	33	2,7	652	52,8	48	3,9	102	8,3	1.235
D- Dermatologici	57	8,8	37	5,8	271	42,0	258	39,9	23	3,5	646
H- Ormoni sistemici	230	41,2	47	8,4	26	4,6	-	-	256	45,7	559
S- Organi di senso	212	38,0	17	3,0	172	30,8	91	16,3	67	11,9	558
V- Vari	104	23,9	<1	<0,1	44	10,0	<1	<0,1	370	84,4	438
P- Antiparassitari	12	56,5	3	13,6	4	19,6	1	4,7	1	5,5	21
Totale	**11.463**	**44,9**	**1.032**	**4,0**	**3.000**	**11,8**	**2.128**	**8,3**	**7.892**	**30,9**	**25.515**

^Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (25 milioni di euro)

° Lorda in milioni di euro

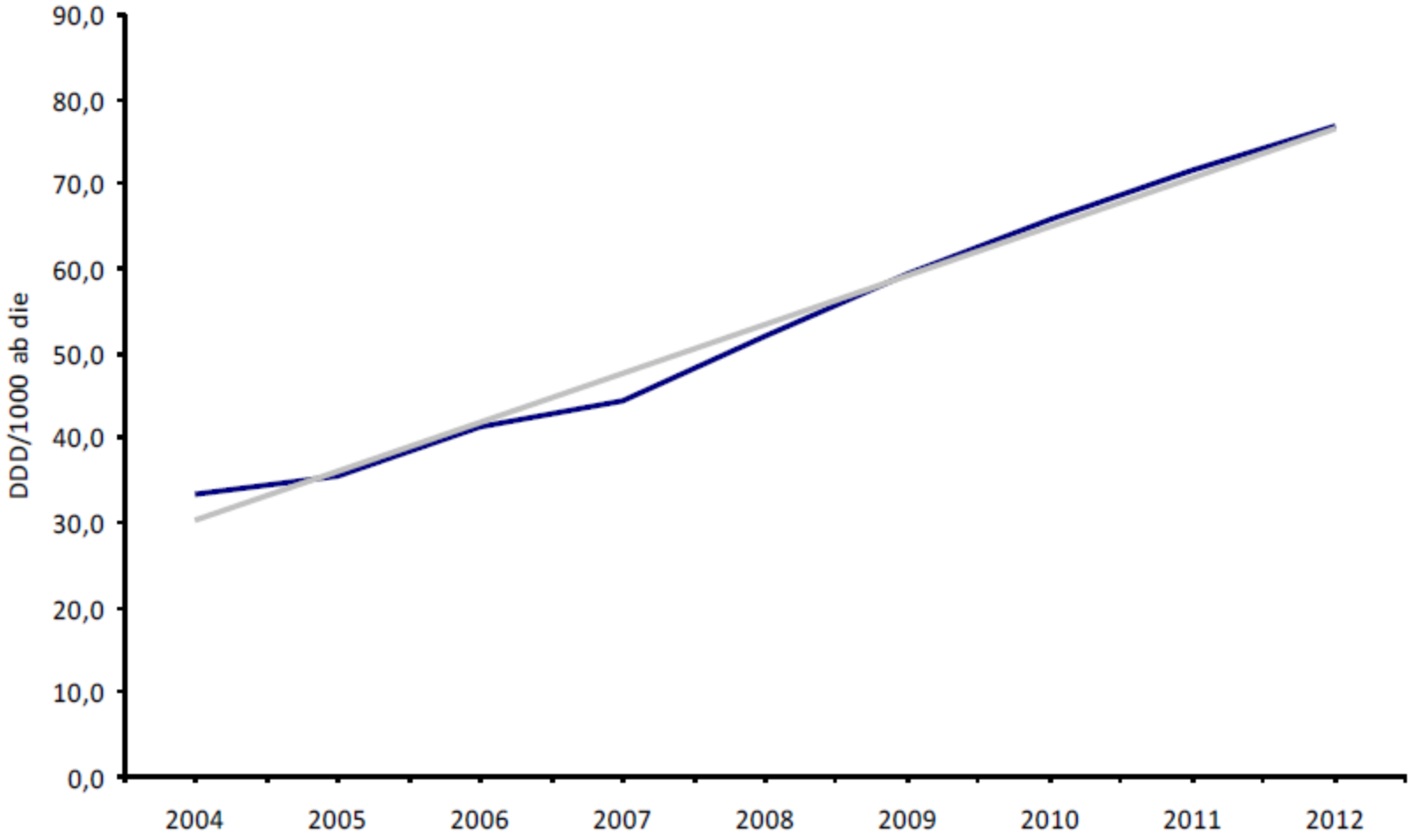
*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed, Tracciabilità del farmaco ed elaborazione OsMed su dati IMS Health

Rapporto Osmed 2013

- . . . Da un confronto tra i Paesi europei si evidenzia che l'Italia è il Paese con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci dell'apparato gastrointestinale.
- L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso dei farmaci dell'apparato gastrointestinale al crescrere dell'età per entrambi i sessi, in particolare a partire dalla categoria degli ultrasessantacinquenni in cui arriva ad oltre il 60% della popolazione in queste fasce d'età.

Figura 7.2.2a. Antiacidi e antiulcera, andamento temporale del consumo territoriale di classe A-SSN (2004-2012)

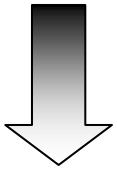


Gastroduodenite e ulcera gastroduodenale / farmaci con azione anticolinergica

Cimetidina (ACB1)

Ranitidina (ACB1)

antagonista selettivo recettori H_2 istamina



ridotta secrezione acida gastrica

Tabella 7.2.1 Gruppi di farmaci a maggior prescrizione in regime di assistenza convenzionata nel 2012

Gruppo	Sottogruppo	Spesa Totale (in milioni)	% su spesa classe A-SSN	DDD totali (milioni)
Antiacidi e antiulcera				
	Inibitori di pompa	891,3	7,8	1.515,3
	Altri farmaci per l'ulcera peptica	45,3	0,4	43,8
	Anti-h2	24,0	0,2	51,8
	Antiacidi	21,2	0,2	35,1
	Prostaglandine	1,3	0,0	1,2

Tabella 7.2.2a. Antiacidi e antiulcera, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2004-2012

Sottogruppi e sostanze	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Δ % 04-12*
Inibitori di pompa	25,9	27,9	33,8	37,0	44,8	52,1	58,1	64,6	69,7	13,2
Altri farmaci per l'ulcera peptica	2,4	2,7	2,9	3,0	3,1	3,3	3,4	2,8	3,1	3,2
Anti-H2	2,8	2,3	2,1	2,0	1,8	1,8	2,4	2,5	2,4	-1,9
Antiacidi	2,1	2,3	2,3	2,2	2,2	2,1	2,0	1,6	1,6	-3,3
Prostaglandine	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-12,8
Antiacidi e antiulcera	**33,4**	**35,4**	**41,3**	**44,3**	**52,0**	**59,4**	**65,9**	**71,6**	**76,9**	**11,0**
lansoprazolo	4,1	4,3	7,5	17,7	19,8	20,5	21,0	21,7	21,6	23,1
esomeprazolo	3,5	4,1	4,8	4,2	6,6	8,8	11,1	8,7	11,0	15,4
omeprazolo	9,9	9,6	9,5	6,0	9,5	13,8	16,3	18,0	18,9	8,4
pantoprazolo	5,8	7,0	8,7	6,7	6,6	6,8	7,4	13,9	16,1	13,6
rabeprazolo	2,6	2,9	3,2	2,4	2,2	2,3	2,3	2,3	2,1	-2,6
acido alginico	1,6	2,0	2,4	2,5	2,7	2,8	3,0	2,6	2,9	7,7
ranitidina	2,5	2,1	2,0	1,9	1,7	1,7	2,3	2,4	2,4	-0,5
magaldrato	1,3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	2,6
algeldrato+magnesio idrossido	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,0	0,0	-100,0
sucralfato	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,3	0,0

* Indice medio di variazione annua (CAGR)

Nausea e vomito / farmaci con azione anticolinergica

- Antistaminici Cinarizina (ACB1), Prometazina (ACB3) (antagonista recettori H_1)
- Fenotiazine Clorpromazina (ACB3) (antagonista dopaminergico e anticolinergico)
- Scopolamina (antagonista competitivo recettori muscarinici)

- Metoclopramide (antagonista dopaminergico e anticolinergico D2 e recettori serotoninergici 5HT3)
- Domperidone (antagonista recettori dopaminergici D2 centro regolatore vomito e neuroni motori mioenterici)

Ho scelto
di star bene
Amaro Medicinale Giuliani
albertocane.blogspot.com

Sindrome da colon irritabile

Anticolinergici

- Ridotta motilità intestinale:azione antispastica
- Ridotta secrezione gastrica

- Atropina solfato
- Dicicloverina cloridrato

} Amine terziarie

- Propantelina bromuro
- Scopolamina butilbromuro

} Amine quaternarie

Farmaci per i disturbi funzionali gastrointestinali

Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013

Anticolinergici sintetici, esteri con gruppi aminici terziari

- Debridat (Biofutura Pharma)
- Digerent (Polifarma)
- Duspatal (Abbott)
- Duspatalin (Farma 1000)
- Duspatalin (Programma Sanitari Int.)
- Rilaten (Guidotti)
- Spasmodene (MORGANceutical)
- Spasmodil (Sofar)
- Trimebutian Angenerico (Angenerico

(Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013)

Anticolinergici sintetici,composti ammonici quaternari

- Obimal (Malesci)
- Spasmomen (Menarini)
- Spasmomen 40 (Menarini)

(Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013)

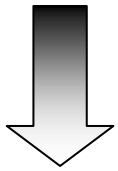
Anticolinergici sintetici in associazione con psicolettici

- Debrum (Biofutura Pharma)
- Lexil (Teofarma)
- Librax (Meda Pharma)
- Obispax (Malesci)
- Spasmomen Somatico 20 (Menarini)
- Valtrax (Valeas)

(Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013)

Diarrea / farmaci con azione anticolinergica

Farmaci inibenti la motilità → sollievo sintomatico



- Loperamide
- Difenoxilato (con Atropina)

Farmaci da banco/ azione anticolinergica

- Execedrin PM
- Tylenol PM
- Nytol
- Sominex
- Unisom
- Benadryl
- Dramamina

- (Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013)

Rapporto OSMED 2013

- Nel 2012 la spesa per i farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali si colloca al nono posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 1.235 milioni di euro e al settimo posto in termini di consumi (83 DDD ogni 1.000 ab. die).
- Ad un confronto tra i Paesi europei si evidenzia che l'Italia è il Paese con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci del sistema genito-urinario (6,7%;esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo Spagna (7,9%) e Finlandia (6,9%).

Urologici

(Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013)

Antispastici urinari

- Cistalgan (Pharmaday)
- Detrusitol (Pfizer Italia)
- Ditropan (Sanofi-Aventis)
- Genurin (Recordati)
- Kentera (Innova Pharma)
- Lyrinel (Scharper)
- Mictonorm (Sigma-Tau)
- Ossibutinina Mylan Generics (Mylan)
- Ossibutinina EG (EG)
- Toviaz (Pfizer Italia)
- Urivesc (Pharmaday)
- Vesiker (Astellas Pharma)

(Fonte l'Informatore Farmaceutico 2013)

Incontinenza urinaria / farmaci con azione anticolinergica

- Instabilità del muscolo detrusore

- Antimuscarinici: 1. Rilassano il muscolo detrusore
  2. Riducono le contrazioni instabili del muscolo
  3. Aumentano le capacità della vescica

Incontinenza urinaria / farmaci con azione anticolinergica

- Oxibutinina ACB3 (Ditropan)
  (effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia del tratto urinario)
- Flavossato ACB3 (inibitore fosfodiesterasi, azione spasmolitica)
- Darifenacina ACB3
- Propiverina ACB3
- Solifenacina ACB3
- Traspio ACB3
- Tolterudina ACB3 (Detrusitol)
- Imipramina ACB3

Molti pazienti con deterioramento cognitivo giungono all'osservazione dell'UVA per confusione, agitazione psicomotoria ed insonnia.
All'anamnesi si evidenzia sovente una storia di incontinenza urinaria trattata con anticolinergici.
Spesso basta sospendere quest'ultimo per migliorare il quadro cognitivo-comportamentale anziché impostare terapia neurolettica per i BPSD.

Grazie per l’attenzione

- Fox C, 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; 59: 1477-1483
- Campbell N, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. Clin Interv Aging 2009; 4: 225–233.
- Carriere I, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, dementia in an elderly general population-the 3-City study. Arch Intern Med 2009; 169: 1317–1324.
- Campbell N, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. Neurology 2010 Jul 13;75(2):152-9.
- Raj C. Shan, et al. Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. PLoS One 2013 May 31;8(5).
- Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2010 Vol: 260:111-115.

Farmaci comunemente assunti per curare una serie di patologie mediche ordinarie hanno un impatto negativo sulla cognitività, causando deterioramento cognitivo a lungo termine.

Questi farmaci, chiamati anticolinergici, bloccano infatti l'acetilcolina, un neurotrasmettitore del sistema nervoso e sono venduti sia al banco che via prescrizione.

Raj C. Shan, et al. Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. PLoS One 2013 May 31;8(5).

896 anziani sono stati valutati annualmente per circa 10 anni attraverso la somministrazione di MMSE e una batteria neuropsicologica.

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) è stata utilizzata per identificare l'uso di farmaci con possibile o certa azione anticolinergica.

Gli anziani, senza diagnosi di demenza, che iniziano ad assumere un farmaco con attività anticolinergica hanno un **calo annuo maggiore in termini di funzionamento cognitivo** rispetto a coloro che non assumono questi farmaci (difference = −0.034 z-score units/year, SE = 0.008, $p<0.001$).

Carriere I. et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Arch Intern Med. 2009 July; 169(14): 1317–1324.

- Studio su circa 6500 anziani di età superiore a 65 anni.
- Valutazione cognitiva, diagnosi clinica di demenza e assunzione di farmaci anticolinergici sono stati valutati al baseline, a 2 e a 4.
- 7.5% of subjects reported anticholinergic drug use at base-line.
- Le **donne** che hanno dichiarato di aver assunto farmaci ad azione anticolinergica al baseline mostrano un deterioramento cognitivo a 4 anni nei punteggi nei test fluenza verbale (OR=1.41, CI=1.11–1.79) e MMSE (OR=1.22, CI=0.96–1.55) rispetto alle donne che non hanno assunti farmaci anticolinergici.
- Negli **uomini** è stata riscontrata una associazione tra assunzione di farmaci anticolinergici e declino nella memoria visiva (OR=1.63, CI=1.08–2.47) e nelle funzioni esecutive (OR=1.47, CI=0.89–2.44).
- Un significativo aumento di rischio di declino cognitivo e demenza a 4 anni è legato ad un **uso continuativo** di farmaci anticolinergici.
- L'**assunzione discontinua** di farmaci è associata ad un decremento del rischio di deterioramento cognitivo e demenza.
- Physicians should carefully consider prescription of anticholinergic drugs in elderly people especially in the oldest old and persons at high genetic risk of cognitive disorder.

Dunque…

“I medici dovrebbero considerare attentamente la prescrizione di farmaci anticolinergici negli anziani soprattutto negli **oldest old** e nelle persone con un **elevato rischio genetico** di disturbi a livello cognitivo.”

Campell N., et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. Clinical Interventions in Aging 2009:4 225–233

Review su 27 studi

25 studi anno riscontrato una associazione tra l'azione anticolinergica dei farmaci e

- **delirium**
- **deterioramento cognitivo**
- **demenza**

Riconoscere l'azione anticolinergica di alcuni farmaci potrebbe rappresentare uno strumento importante per il miglioramento delle facoltà cognitive.

L'uso di farmaci anticolinergici è stato collegato a **effetti acuti** sullo stato cognitivo, ma pochi studi hanno esaminato questi effetti conseguenti ad un **uso prolungato** tra gli anziani, che sono particolarmente sensibili a questi effetti collaterali.

I farmaci ad attività anticolinergica più usati sono stati: Furosemide (n=1.384), Destropropossifene (n=955), Atenololo (n=922) e Nifedipina (n=752); tra i farmaci con attività moderata (punteggio 2), il più comunemente usato è stata la Carbamazepina, impiegata da 69 pazienti, mentre l'Amitriptilina è stato il farmaco con alta attività più comunemente assunto (n=136).

CHARLSON COMORBIDITY INDEX

Demenza	85%
Malattia cerebrovascolare	61%
Cardiopatia	54.3%
Malattia vascolare	47.8%
Malattia polmonare cronica	28.3%
Malattia del tessuto connettivo	17.4%
Ulcera	10.9%
Tumore	10.9%
Infarto del miocardio	8.7%
Epatopatie lievi	6.5%
Diabete	6.5%
Diabete con danneggiamento organi	6.5%
Malattia renale moderata o grave	6.5%
Linfoma, mieloma multiplo	4.3%
Epatopatia moderata o grave	4.3%
Metastasi	4.3%
Ictus	2.2%
Leucemia	0%

Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population

N.L. Campbell, PharmD
M.A. Boustani, MD, MPH
K.A. Lane, MS
S. Gao, PhD
H. Hendrie, MB, ChB, DSc (Med)
B.A. Khan, MD
J.R. Murrell, PhD
F.W. Unverzagt, PhD
A. Hake, MD
V. Smith-Gamble
K. Hall, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Noll L. Campbell, Wishard Health Services, 1001 West 10th Street, Indianapolis, IN 46202-2872
noll.campbell@wishard.edu

ABSTRACT

Background: Anticholinergic properties of certain medications often go unrecognized, and are frequently used by the elderly population. Few studies have yet defined the long-term impact of these medications on the incidence of cognitive impairment.

Methods: We report a 6-year longitudinal, observational study, evaluating 1,652 community-dwelling African American subjects over the age of 70 years who were enrolled in the Indianapolis-Ibadan Dementia Project between 2001 and 2007 and who had normal cognitive function at baseline. The exposure group included those who reported the baseline use of possible or definite anticholinergics as determined by the Anticholinergic Cognitive Burden scale. Our main outcome measure was the incidence of cognitive impairment, defined as either dementia or cognitive impairment not dementia, or poor performance on a dementia screening instrument during the follow-up period.

Results: At baseline, 53% of the population used a possible anticholinergic, and 11% used a definite anticholinergic. After adjusting for age, gender, educational level, and baseline cognitive performance, the number of definite anticholinergics was associated with an increased risk of cognitive impairment (odds ratio [OR] 1.46, 95% confidence interval [CI] 1.07–1.99; $p = 0.02$), whereas the number of possible anticholinergics at baseline did not increase the risk (OR 0.96, 95% CI 0.85–1.09; $p = 0.55$). The risk of cognitive impairment among definite anticholinergic users was increased if they were not carriers of the *APOE* ϵ4 allele (OR 1.77, 95% CI 1.03–3.05; $p = 0.04$).

Conclusions: Limiting the clinical use of definite anticholinergics may reduce the incidence of cognitive impairment among African Americans. *Neurology*® 2010;75:152–159

GLOSSARY

ACB = Anticholinergic Cognitive Burden scale; **CERAD** = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; **CI** = confidence interval; **CIND** = cognitive impairment no dementia; **CSI-D** = Community Screening Interview for Dementia; ***DSM-III-R*** = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised*; **IIDP** = Indianapolis Ibadan Dementia Project; **OR** = odds ratio.

Over the past 2 decades, numerous epidemiologic studies have identified a spectrum of modifiable risk factors for dementia, such as lack of physical, cognitive, or social activities, and the presence of diabetes, hypertension, or hyperlipidemia.[1] Although the older adult population uses multiple chronic medications, few studies have evaluated the exposure to medications as possible modifiable risk factors for Alzheimer disease (AD) and other dementing illnesses.[2-5]

The muscarinic cholinergic receptor, M_1, has been associated with cognitive performance in rodent models, with direct antagonism of this receptor resulting in declining cognitive function.[6-8] It has been suggested that the progression of Alzheimer-type pathology may be amplified with M_1 blockade.[9] Data also suggest that enhancing cholinergic transmission through the M_1 receptor may reduce the deposits of Aβ peptides.[10,11] Thus, the potential to

San Maurizio C.se Presidio Ospedialierio Beata Vergine Consolata Fatebenefratelli

Pazienti che assumono anticolinergici

Alla **dimissione** non si osservano differenze statisticamente significative al MMSE

Fox C, 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; 59: 1477-1483

Studio longitudinale della durata di 2 anni su una popolazione di circa 2.500 pazienti anziani di età ≥65 in Inghilterra e in Galles attraverso la somministrazione di un questionario strutturato atto a rilevare dati socio-demografici, valutazione dello stato cognitivo (MMSE), farmaci assunti (ACB) e svolgimento delle attività quotidiane.

il **48%** dei pazienti ha riportato l'assunzione di farmaci con proprietà anticolinergiche.

Nei pazienti trattati con farmaci con attività anticolinergica certa, lo score MMSE diminuiva di 0,33 punti in più (IC 95% 0,03–0,64) rispetto ai soggetti non esposti.
Il massimo effetto sul **declino cognitivo** è stato osservato nel gruppo con uno score MMSE di 26-30 al basale (lo score MMSE diminuiva di 0,52)
Non è stato osservata nessuna evidenza di un'associazione tra l'uso anticolinergici e declino cognitivo nei soggetti con funzione cognitiva già significativamente compromessa (punteggio MMSE <22); il 24% di questo gruppo però è deceduto prima della valutazione del follow-up e la mortalità risultava fortemente correlata alla ACB.

Il **rischio di mortalità** infatti è stato più alto per i pazienti che assumevano farmaci con effetti anticolinergici (odds ratio, OR=1.68, p inferiore a 0.001) e anche per i farmaci classificati con possibili effetti anticolinergici (OR=1.56, p inferiore a 0.001).
Inoltre, per ogni aumento di un punto sulla scala ACB il rischio di mortalità è risultato aumentato del 26% (OR=1.26).

L'uso di farmaci anticolinergici è stato collegato a **effetti acuti** sullo stato cognitivo, ma pochi studi hanno esaminato questi effetti conseguenti ad un **uso prolungato** tra gli anziani, che sono particolarmente sensibili a questi effetti collaterali.

Conclusioni

- Letteratura: associazione tra assunzione f.a. e deterioramento cognitivo
- Frequente utilizzo ma misconosciuto
- Facile accessibilità (da banco)
- Comorbidità nel pz demente: maggiore utilizzo f.a con ricadute funzionali e cognitive spesso misconosciute
- Disturbi comportamentali (frequenti nei pz con demenza) comportano un maggiore utilizzo dei f.a.

Rapporto OSMED 2013

- Gli inibitori della pompa protonica mantengono il primo posto sia in termini di spesa (15 euro pro capite) sia in termini di consumi (69,7 DDD ogni 1.000 ab. die)

Carriere I. et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Arch Intern Med. 2009 July; 169(14): 1317–1324.

- Studio su circa 6500 anziani di età superiore a 65 anni.
- Valutazione cognitiva, diagnosi clinica di demenza e assunzione di farmaci anticolinergici sono stati valutati al baseline, a 2 e a 4.
- 7.5% of subjects reported anticholinergic drug use at base-line.
- Le **donne** che hanno dichiarato di aver assunto farmaci ad azione anticolinergica al baseline mostrano un deterioramento cognitivo a 4 anni nei punteggi nei test fluenza verbale (OR=1.41, CI=1.11–1.79) e MMSE (OR=1.22, CI=0.96–1.55) rispetto alle donne che non hanno assunti farmaci anticolinergici.
- Negli **uomini** è stata riscontrata una associazione tra assunzione di farmaci anticolinergici e declino nella memoria visiva (OR=1.63, CI=1.08–2.47) e nelle funzioni esecutive (OR=1.47, CI=0.89–2.44).
- Un significativo aumento di rischio di declino cognitivo e demenza a 4 anni è legato ad un **uso continuativo** di farmaci anticolinergici.
- L'**assunzione discontinua** di farmaci è associata ad un decremento del rischio di deterioramento cognitivo e demenza.
- Physicians should carefully consider prescription of anticholinergic drugs in elderly people especially in the oldest old and persons at high genetic risk of cognitive disorder.

Dunque…

“I medici dovrebbero considerare attentamente la prescrizione di farmaci anticolinergici negli anziani soprattutto negli **oldest old** e nelle persone con un **elevato rischio genetico** di disturbi a livello cognitivo.”