

# CARICO SEDATIVO E ANTICOLINERGICO NEL PAZIENTE GERIATRICO

## Sedative load and anticholinergic burden in older patients

Valentina Gazzola, Federica Galimberti

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

### Keywords

Sedative load  
Anticholinergic burden  
Adverse outcomes  
Elderly

### Abstract

Aging of population is leading to an increase in chronic-degenerative diseases and, consequently, to a concomitant use of several drugs in the elderly, including those not directly prescribed by practitioners and not strictly necessary. Sedative and anticholinergic drugs are among the most prescribed drugs in geriatric patients, as they are useful for treating a number of disorders that arise with age. However, assessing the risk-benefit ratio of these medicines is difficult, since they are associated with many side effects, which may worsen an already complex clinical status, typical of frail and polytreated older subjects. Specific tools have been devised to evaluate and quantify the effects of sedative load and anticholinergic burden and to predict the occurrence of important negative outcomes in geriatric patients. High scores of these scales have been associated with poorer physical functions and such clinical outcomes as cognitive impairment, falls, hospitalization and in-hospital mortality; yet, evidence from trials reported conflicting results. Therefore, further efforts are required by pharmacology researchers and physicians to guide the rational prescribing of sedative and anticholinergic drugs and to reduce related harmful side effects in older patients.

## Introduzione

*L'invecchiamento della popolazione sta comportando un progressivo aumento della prevalenza delle malattie cronico-degenerative ed un importante incremento delle comorbidità. Tale trend demografico ed epidemiologico ha come diretta conseguenza l'impiego contemporaneo di più farmaci prescritti dal medico, nonché l'utilizzo di più farmaci non prescritti, non tutti strettamente necessari ad una cura appropriata.*

Il miglioramento delle condizioni di vita e i progressi delle scienze mediche e farmaceutiche hanno contribuito ad un incremento della longevità globale. La proporzione di individui anziani sulla popolazione totale è in costante aumento e si stima che entro il 2050 il 22% dell'intera popolazione avrà più di 60 anni di età [1]. L'invecchiamento comporta l'insorgenza di diverse condizioni morbose, spesso cronico-degenerative, che richiedono più trattamenti farmacologici per essere curate.

Quando insorge un nuovo disturbo, la prescrizione di un farmaco risulta spesso la soluzione più rapida ed efficace per cercare di trattarne al meglio la sintomatologia. È meno diffusa la consapevolezza che l'aggiunta di un nuovo farmaco possa avere un connotato negativo e talvolta diventare pericolosa, se non addirittura fatale, per un anziano fragile [2]. Viene spesso trascurato il fatto che le evidenze disponibili sul profilo rischio-beneficio di ciascun farmaco prescritto derivino da studi condotti in popolazioni ideali, più giovani e non in condizioni di multimorbilità [3]. La situazione, come accennato, diventa più critica se il paziente in questione è in età geriatrica: a causa dell'indebolimento fisico e delle funzioni fisiologiche, il carico di più farmaci, anche di diverse classi terapeutiche, può aumentare in modo significativo il rischio di farmaci potenzialmente inappropriati (*Potentially Inappropriate Medication*, PIM) e di gravi reazioni avverse.

## Uso di farmaci ad attività sedativa e anticolinergica negli anziani

Le persone anziane possono avere diversi motivi di preoccupazione. Tali motivi possono riguardare la percezione dei cambiamenti fisici che provocano insicurezza o la sensazione di isolamento sociale, oppure il timore dell'insorgenza di malattie gravi o invalidanti;

Corrispondenza: Federica Galimberti, SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133, Milano, Italia. E-mail: federica.galimberti@unimi.it

---

***I farmaci aventi proprietà sedative e anticolinergiche sono tra i più comunemente prescritti ai pazienti geriatrici, perché utili al trattamento di condizioni morbose, che generalmente insorgono con l'avanzare dell'età. Tuttavia, è difficile valutare il rapporto tra i rischi e i benefici di questi farmaci, in quanto sono associati a numerosi effetti indesiderati, che possono peggiorare il quadro clinico di pazienti anziani fragili e politrattati.***

---

a lungo andare, questi sintomi possono essere causa di tensione o stati d'ansia [4]. Pertanto, nella maggior parte degli individui anziani, diventa necessario indurre uno stato di sedazione per alleviare gli stati di iperemotività, somministrando farmaci ansiolitici e, qualora gli episodi di ansia influiscano negativamente sulla qualità del sonno (già di per sé in diminuzione con l'avanzare dell'età), ricorrere a farmaci ipnotico-sedativi [5]. La sedazione si riferisce alla diminuzione dell'elaborazione psicomotoria e alle sensazioni soggettive di dormiveglia e sonnolenza ed è mediata da molteplici meccanismi farmacologici nel sistema nervoso centrale, che coinvolgono la regolazione di diversi sistemi recettoriali. I farmaci ansiolitici maggiormente utilizzati in terapia sono le benzodiazepine, agonisti del recettore GABA-A dell'acido  $\gamma$ -amminobutirrico; la loro azione si esplica mediante l'aumento della frequenza di apertura del canale del  $\text{Cl}^-$  e conseguente ritardo dell'insorgenza del nuovo potenziale d'azione, andando ad incrementare la neurotrasmissione GABAergica. Le benzodiazepine rientrano nella classe dei sedativi primari, cioè prescritti intenzionalmente per la sedazione. Tuttavia, anche molti farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, che spesso si ritrovano nelle politerapie dei pazienti geriatrici, possono indurre effetti sedativi, non ricercati, ma secondari al meccanismo d'azione principale. Tra questi, alcuni farmaci antistaminici, antagonisti del recettore  $\text{H}_1$  dell'istamina, che trovano impiego nel trattamento delle allergie, possono causare sedazione come effetto indesiderato principale, in quanto antagonizzano gli effetti prodotti dall'istamina sul ciclo sonno-veglia; gli analgesici oppioidi che, seppur prescritti per il trattamento del dolore severo, possono causare sedazione proprio per la loro affinità al recettore  $\mu$ -oppioidi; gli antipsicotici, le cui proprietà sedative sono attribuite, maggiormente, all'azione antagonista verso il recettore  $\alpha_1$ -adrenegico e, parzialmente, all'antagonismo per il recettore  $\text{H}_1$ -istaminico; alcuni antidepressivi se utilizzati a lungo termine (per esempio gli antidepressivi triciclici, nei quali la sedazione si associa principalmente alla loro attività antagonista sui recettori  $\text{H}_1$  dell'istamina, sebbene un antagonismo sui recettori  $\alpha_1$ -noradrenergici e colinergici muscarinici siano fattori contribuenti) [6]. Nei pazienti politrattati può capitare che due o più farmaci appartenenti a queste diverse classi farmacologiche vengano assunti in contemporanea, provocando così una sommatoria di effetti sedativi, che, nel soggetto anziano fragile, possono scatenare gravi stati confusionali, peggioramenti cognitivi, talvolta irreversibili, ed instabilità motorie [1]. In alcuni regimi terapeutici complessi, soprattutto in ospedale, può insorgere una combinazione di effetti sedativi, anche a causa del passaggio di cura tra più operatori sanitari che prescrivono diverse terapie, spesso disabilitanti per la persona [7].

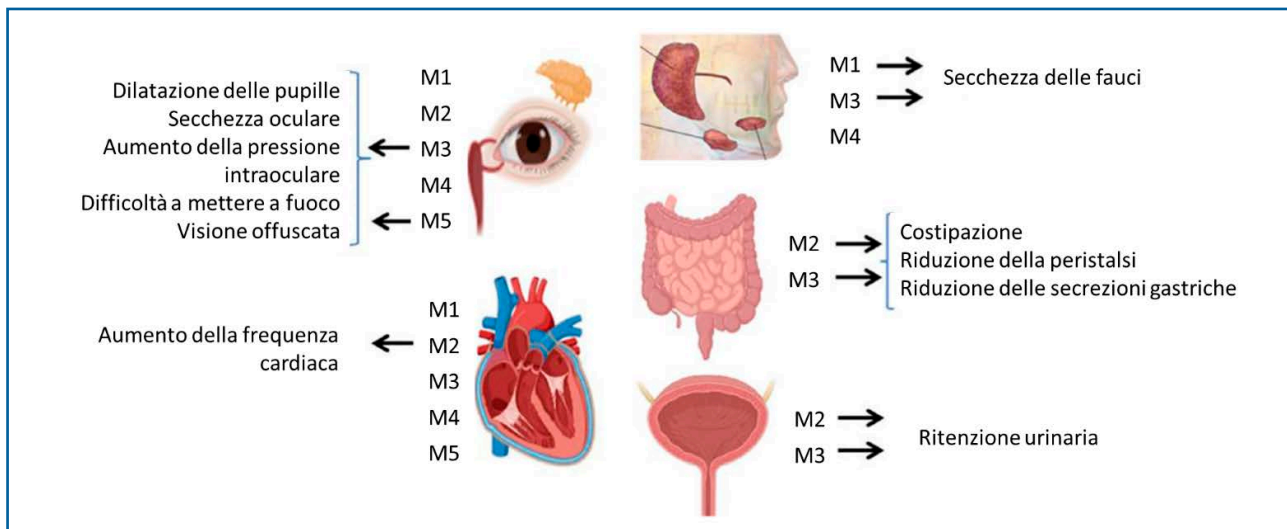
Un'altra classe ampiamente utilizzata dai pazienti in età geriatrica è quella dei farmaci ad attività anticolinergica. Si tratta di più di 600 molecole, segnalate come aventi attività anticolinergica [8] e indicate per una varietà di condizioni morbose che insorgono con l'avanzare dell'età: sono compresi broncodilatatori come l'ipratropio bromuro, che trova impiego nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva, molecole che contrastano i sintomi extrapiramidali caratteristici del morbo di Parkinson, come la benztropina, e altre utili per il trattamento dell'incontinenza urinaria, tra cui l'ossibutinina. Inoltre, possono essere prescritti medicinali che possiedono effetti anticolinergici indesiderati, ad esempio alcuni antistaminici di prima generazione, antidepressivi triciclici e antipsicotici, che vengono utilizzati per trattare patologie croniche e che possono contribuire a determinare un carico anticolinergico eccessivo [1].

I farmaci anticolinergici mediano i loro effetti principalmente attraverso l'antagonismo dei recettori muscarinici. Pertanto, il termine più appropriato per questa classe di farmaci dovrebbe essere "antagonisti dei recettori muscarinici", ma la letteratura presenta principalmente il termine "farmaci anticolinergici" [9] o "farmaci con attività anticolinergica". Nel dettaglio, esistono cinque sottotipi di recettori muscarinici metabotropici (M1-M5). I sottotipi M1, M3 e M5 attivano la via della fosfolipasi C, che stimola la mobilizzazione del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare, e una conseguente risposta stimolatoria. Viceversa, i sottotipi M2 e M4 modulano negativamente l'attività dell'adenilato ciclasi, riducendo la produzione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e dando origine a una risposta inibitoria [10].

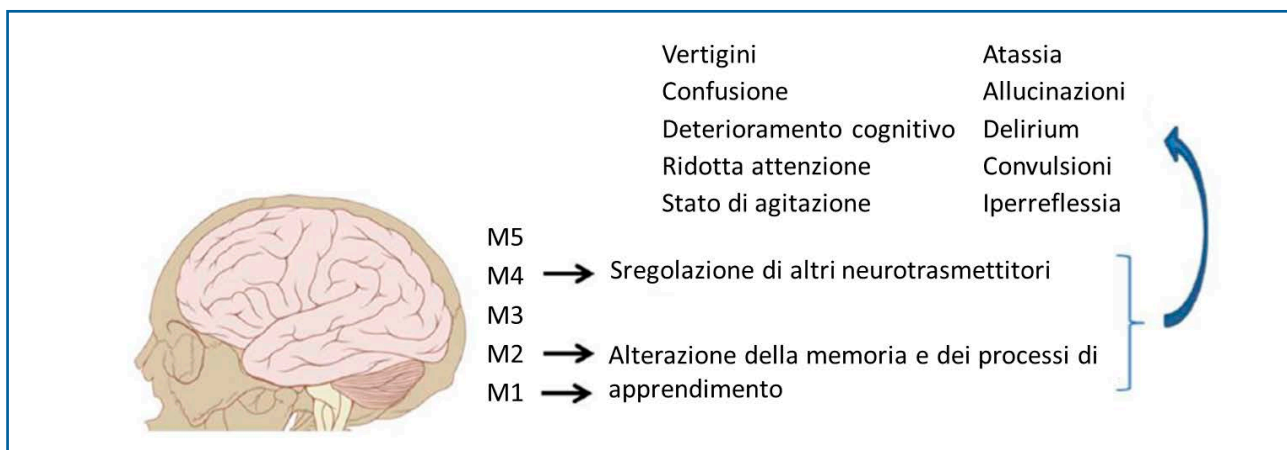
La maggior parte dei farmaci anticolinergici non sono selettivi per il legame ai recettori e l'efficacia di alcuni di questi farmaci deriva da un equilibrio di azioni antagoniste su due

o più sottotipi del recettore [11]. D'altra parte, il blocco dei siti dei recettori nicotinici attribuito a questi farmaci è trascurabile [12].

Gli effetti avversi anticolinergici possono essere classificati in effetti avversi periferici e centrali [13]. Gli effetti periferici sono determinati dal blocco dei recettori muscarinici, che mediano la contrazione muscolare e le secrezioni ghiandolari (**Figura 1**) [14]. Quelli centrali, invece, sono determinati dalla distribuzione dei farmaci nel cervello (a sua volta determinata dalla capacità di attraversamento della barriera emato-encefalica) e le loro affinità di legame competitivo ai recettori muscarinici cerebrali (**Figura 2**) [15].



**Figura 1** Effetti avversi anticolinergici a livello periferico. *Modificata da Lavador, 2021* [10].



**Figura 2** Effetti avversi anticolinergici a livello centrale. *Modificata da Lavador, 2021* [10].

I pazienti anziani sono particolarmente vulnerabili agli effetti avversi neuropsichiatrici prodotti dalla maggior parte dei farmaci ad azione anticolinergica, a causa di cambiamenti psicologici tipici del processo di invecchiamento. Tali cambiamenti hanno un impatto sui meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici che, in associazione con altri fattori legati all'età stessa (ad esempio, polifarmacia, interazioni farmacologiche, caratteristiche individuali, ecc.), favoriscono gli effetti avversi anticolinergici [9].

Una maggiore permeabilità della barriera emato-encefalica è un cambiamento fisiologico legato all'età. I meccanismi coinvolti in questa maggiore permeabilità includono il restringimento epiteliale, l'apertura di giunzioni strette e la dilatazione dei vasi sanguigni, che consentono alle particelle più grandi e alle molecole polarizzate di attraversare

la barriera del sistema nervoso centrale (SNC) [15, 16]. Inoltre, possono aumentare la permeabilità della barriera anche l'insorgenza di determinate condizioni cliniche, che sono altamente prevalenti negli anziani, come le malattie neurodegenerative e il diabete [15, 17], o l'uso di alcuni farmaci come lansoprazolo, omeprazolo, loperamide, simvastatina, clonidina o metildopa [11]. Anche la funzione della glicoproteina P cerebrale diminuisce con l'invecchiamento. Di conseguenza, le persone anziane che utilizzano farmaci ad attività anticolinergica che sono substrati di questa proteina di efflusso (es. trospio cloruro e darifenacina) sono a maggior rischio di avere tossicità anticolinergica centrale [11, 12, 14]. L'invecchiamento è anche accompagnato da una maggiore sensibilità farmacodinamica al blocco del recettore muscarinico del SNC risultante da una riduzione delle riserve colinergiche nel cervello che invecchia e da un cambiamento strutturale nei siti di legame muscarinici che ha un impatto sull'affinità di legame dell'acetilcolina [9, 15]. È stata anche descritta una riduzione dell'attività della colina acetiltransferasi presinaptica, che riduce i livelli di acetilcolina nel SNC, così come una minore densità di recettori muscarinici [15]. Infine, i pazienti affetti da malattia di Alzheimer sono più vulnerabili agli effetti anticolinergici centrali, a causa di una alterazione della neurotrasmissione colinergica, un decremento del numero di neuroni colinergici, una disfunzione del recettore dell'acetilcolina e una disregolazione del segnale, nonché una barriera emato-encefalica compromessa che favorisce la penetrazione dei farmaci nel SNC [9, 11, 12, 18]. Pertanto, occorre considerare attentamente la situazione clinica del paziente anziano, soprattutto se fragile, prima di procedere alla prescrizione di ulteriori farmaci ad attività sedativa o anticolinergica, e valutare attentamente il potenziale effetto cumulativo dannoso di queste molecole. Inoltre, è necessario un processo di ricognizione terapeutica nelle transizioni di cura ospedale-territorio e viceversa per evitare prescrizioni inappropriate e un eccessivo carico farmacologico.

#### Metodi di misurazione del carico sedativo

Sebbene quantificare l'effetto cumulativo che deriva dall'assunzione di più farmaci con proprietà sedative risulti complesso in quanto la sedazione può insorgere come conseguenza di diversi meccanismi farmacologici, esistono alcuni modelli di riferimento utili per la misurazione del carico sedativo [19].

Il *Sedative Load Model* (SLM), un modello pubblicato nel 2003 e basato sui farmaci disponibili in Finlandia dal 1998 al 2001, ha fornito una classificazione delle molecole ad attività sedativa in quattro gruppi, considerando la classe farmacologica di appartenenza [20]. A ciascun gruppo corrisponde un punteggio numerico (**Tabella 1**). Il carico sedativo totale è calcolato sommando i punteggi dei diversi farmaci assunti; valori  $\geq 3$  determinano un carico sedativo elevato.

**Tabella 1** Classificazione dei farmaci e relativo punteggio secondo il SLM [20].

Classificazione dei farmaci	Punteggio
1. Farmaci sedativi primari: antipsicotici tradizionali, ansiolitici, ipnotico-sedativi e antidepressivi triciclici	2
2. Farmaci che inducono sedazione come principale effetto collaterale: antiemetici, antispasmodici, FANS, antiepilettici, anticolinergici ad uso respiratorio e oftalmico, anti-Parkinson, analgesici oppioidi	1
3. Farmaci che possono indurre sedazione come potenziale effetto indesiderato: inibitori di pompa protonica, diuretici, $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, statine e fibrati, antineoplastici, antistaminici, ormoni e altri	0
4. Farmaci che non presentano effetti sedativi	0

È disponibile un ulteriore modello che approfondisce la relazione tra farmaci attivi sul SNC e i diversi effetti avversi osservati: si tratta del *Central Nervous System Drug Model* [19]. In questo strumento sono inclusi farmaci agonisti del recettore degli oppioidi, agonisti del recettore delle benzodiazepine, antidepressivi e antipsicotici. Viene stimato attraverso la somma delle dosi giornaliere standard (*Standard Daily Dose*, SDD) dei singoli farmaci con azione sul SNC. La SDD di ciascun farmaco, a sua volta, viene ottenuta dividendo la dose giornaliera (D) per la minima dose efficace (*Minimum Effective Dose*, MED) raccomandata per giorno per i pazienti anziani. Il dosaggio giornaliero standardizzato è stato definito operativamente in base alla distribuzione dei dati e alla rilevanza clinica in tre categorie: dose bassa ( $<1,0$  SDD), dose media ( $1,0 \leq SDD \leq 3,0$ ) e dose alta

(>3,0 SDD). A differenza di altri metodi, questa misurazione tiene conto del dosaggio minimo efficace in terapia che varia a seconda delle caratteristiche individuali del soggetto. Bisogna infatti considerare che le dosi di medicinali prescritti nell'anziano possono variare anche di molto rispetto a quelle prescritte ai giovani-adulti [19].

### Metodi di misurazione del carico anticolinergico

Il carico anticolinergico è definito come l'effetto cumulativo dell'uso di uno o più farmaci con attività anticolinergica [14]. Tutt'oggi non esiste un accordo su come misurare tale effetto [21].

I metodi più importanti per quantificare l'attività anticolinergica includono:

- misurazione dell'affinità dei farmaci per i recettori muscarinici, come valutata da studi *in vitro* attraverso la costante di dissociazione dell'equilibrio [9];
- determinazione dell'attività anticolinergica sierica (*Serum Anticholinergic Activity*, SAA), misurata mediante dosaggio dei radiorecettori [22];
- *imaging* cerebrale dei recettori muscarinici utilizzando un antagonista del recettore muscarinico ad alta affinità durante la tomografia a emissione di fotone singolo [9];
- strumenti con punteggi pretabulati.

Attualmente lo strumento standard utilizzato per la quantificazione dell'attività anticolinergica è la determinazione di SAA, rilevata mediante esami svolti sul siero del paziente. Nel dettaglio, Tune e colleghi, all'inizio degli anni '80, hanno sviluppato un *assay* basato su radiorecettori per quantificare il carico anticolinergico complessivo di un individuo originato dall'effetto cumulativo dei farmaci utilizzati, dei loro metaboliti e di altri fattori endogeni sconosciuti [22]. Il saggio biologico consiste nel valutare il legame competitivo di un composto a forte azione antimuscarinica e il siero di un paziente trattato con farmaci anticolinergici [12]. Il radioligando  $^3\text{H}$ -QNB (quinuclidinil benzilato, reso radioattivo dal tritio) è stato selezionato per la sua elevata e specifica affinità per tutti i sottotipi di recettori muscarinici (M1-M5). I farmaci anticolinergici inibiscono competitivamente il legame del  $^3\text{H}$ -QNB ai recettori muscarinici ottenuti da un omogenato di proencefalo di ratto. La rimozione del  $^3\text{H}$ -QNB legato viene utilizzato per quantificare la SAA. L'atropina viene invece utilizzata per sviluppare le curve standard. I risultati di SAA sono espressi in picomoli di equivalenti di atropina per millilitro (pmol/mL) e variano dal limite più basso rilevabile di 0,25 pmol/mL a 25,0 pmol/mL [12, 14]. In uno studio, Chew e colleghi hanno riportato come fino al 90% di anziani non ospedalizzati abbia livelli di SAA rilevabili [23]. SAA è comunemente accettata come biomarcatore per il deterioramento cognitivo e funzionale nelle persone anziane [24]; tuttavia, la sua validità come biomarcatore è controversa. In effetti, SAA riflette l'attività dei composti anticolinergici circolanti periferici, ma non nel SNC poiché i livelli periferici potrebbero non essere correlati con i livelli ottenuti nel cervello [14, 15, 24].

I limiti del metodo SAA e i tentativi di migliorare la stratificazione del rischio anticolinergico hanno stimolato lo sviluppo di un approccio diverso per valutare il carico anticolinergico, attraverso l'utilizzo di scale e indici. Questi strumenti mirano a fornire ai medici una guida pratica per identificare i farmaci con attività anticolinergica, quantificarne il carico e anticipare gli effetti avversi anticolinergici [14, 25]. In generale, le scale per il carico anticolinergico classificano i farmaci in 3/5 livelli di classificazione, che vanno da nessuna attività anticolinergica (punteggio assegnato = 0) ad attività anticolinergica elevata (punteggi assegnati = 3, 4 o 5). Il carico anticolinergico totale per ogni individuo viene calcolato sommando i punteggi assegnati a ciascun farmaco assunto [24, 25].

Di seguito si riportano due esempi.

- La *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) [26] è stata sviluppata nel 2006 e comprende un totale di 117 farmaci classificati in quattro livelli:
  - 0 = nessun effetto anticolinergico,
  - 1 = effetto anticolinergico potenziale, evidenziato dagli studi di legame farmaco-recettore,
  - 2 = eventi avversi notati solo a dosaggi elevati,
  - 3 = marcato effetto anticolinergico.
- L'*Anticholinergic Cognitive Burden scale* (ACB) [27] è stata sviluppata nel 2008 sulla base di un *consensus* tra esperti, in seguito a una revisione completa della letteratura sui farmaci anticolinergici e il rischio di delirio, declino cognitivo e demenza.



La scala finale è stata aggiornata nel 2012 e comprende un totale di 99 farmaci. A ciascun farmaco assunto dal paziente viene attribuito un punteggio variabile tra:

0 = nessun effetto anticolinergico,

1 = possibili effetti anticolinergici ma nessuna evidenza di effetti cognitivi, rilevati dalla SAA,

2/3 = effetti anticolinergici accertati e impatto cognitivo clinicamente rilevante.

In entrambi i casi, il carico anticolinergico complessivo per un individuo deriva dalla somma dei punteggi dei singoli farmaci assunti. Particolare attenzione si dovrebbe porre alle terapie che forniscono un punteggio globale superiore a 3, per i potenziali rischi sulle funzioni cognitive del paziente.

## Il Drug Burden Index

Come illustrato in precedenza, sono diversi i metodi di misurazione utilizzati per valutare l'esposizione ad un carico sedativo o anticolinergico. Tuttavia, è importante considerare anche la possibile assunzione contemporanea di due molecole aventi proprietà sedative e anticolinergiche che diventa molto probabile nei pazienti geriatrici esposti a politerapia [1]. A tal proposito, il *Drug Burden Index* (DBI) è un importante strumento di valutazione del rischio farmacologico che permette di misurare gli effetti cumulativi di farmaci sedativi e anticolinergici sulla salute dei soggetti anziani, in particolare sulle loro funzionalità fisiche e cognitive [28]. Nella pratica clinica, il DBI è stato proposto come guida nelle decisioni prescrittive dei medici, suggerendone l'implementazione nei software di prescrizione, per informare i medici prescrittori circa i probabili rischi di un'esposizione eccessiva e potenzialmente dannosa del paziente anziano a farmaci sedativi e/o anticolinergici [1]. I ricercatori hanno ipotizzato che l'effetto cumulativo di sedativi e anticolinergici sia lineare e che pertanto possa essere utilizzato un semplice modello additivo per calcolare il carico di questi farmaci. Il calcolo del DBI viene effettuato matematicamente come sommatoria ( $\Sigma$ ) della dose giornaliera di farmaco sedativo o anticolinergico assunto (D) in rapporto alla somma tra la stessa quantità assunta (D) e la dose giornaliera raccomandata ( $\delta$ , ottenuta in base alla dose giornaliera definita [*Defined Daily Dose*, DDD] dell'OMS, che rappresenta la dose media giornaliera di mantenimento per un farmaco utilizzato per la sua principale indicazione negli adulti) [29]:

$$DBI = \Sigma D / (D + \delta)$$

## Correlazione tra indici ed esiti clinici

*In alcuni studi, punteggi elevati nelle scale di misurazione del carico sedativo e/o colinergico sono stati associati a una peggiore funzione fisica nelle persone anziane e hanno dimostrato di poter predire esiti avversi quali durata della degenza prolungata, mortalità intraospedaliera, esiti secondari nei pazienti anziani ospedalizzati fragili, con malattie acute. Tuttavia, le evidenze rimangono controverse.*

Molti indicatori del carico sedativo e anticolinergico, e in particolare il DBI, sono stati utilizzati per individuare eventuali associazioni tra le assunzioni di farmaci sedativi e/o anticolinergici e alcuni eventi avversi, tra cui condizioni di deterioramento funzionale e/o cognitivo, ed episodi di cadute e fragilità, che possono influire negativamente sulla vita dei pazienti anziani.

Lo studio *Geriatric Multidisciplinary Strategy* (GeMS), condotto a Kuopio, una città della Finlandia dell'est, si è proposto di valutare la correlazione tra il DBI e alcuni esiti funzionali in 700 pazienti di età  $\geq 75$  anni, residenti presso il proprio domicilio [30]. L'esposizione ai farmaci con proprietà anticolinergiche/sedative è stata identificata nel 37% dei partecipanti: il 24% aveva un DBI compreso tra 0 e 1 e il 13% aveva un DBI  $\geq 1$ . Complessivamente, lo stato funzionale è stato valutato utilizzando due strumenti:

- la scala IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*), relativa alle capacità di svolgere attività pratiche nella quotidianità, è costruita su 8 parametri ai quali viene dato un punteggio di 0 o 1, per un massimo di 8 punti totali;
- l'indice di Barthel, composto da 10 *item* che prevedono le comuni attività di vita quotidiana, ad ognuno dei quali è attribuito un punteggio (massimo 100); la somma indica il grado di autonomia del paziente nello svolgimento di tali attività.

In entrambi i test, punteggi elevati corrispondono a migliori prestazioni fisiche. Come illustrato in **Figura 3**, dalle misurazioni effettuate, i punteggi IADL e Barthel erano significativamente più bassi tra i partecipanti con DBI  $\geq 1$  rispetto ai partecipanti non esposti ai farmaci anticolinergici/sedativi e ai partecipanti con DBI compreso tra 0 e 1.

Particolare attenzione meritano anche gli effetti a carico delle funzionalità cognitive dell'anziano provocati da un eccessivo carico sedativo e/o anticolinergico.

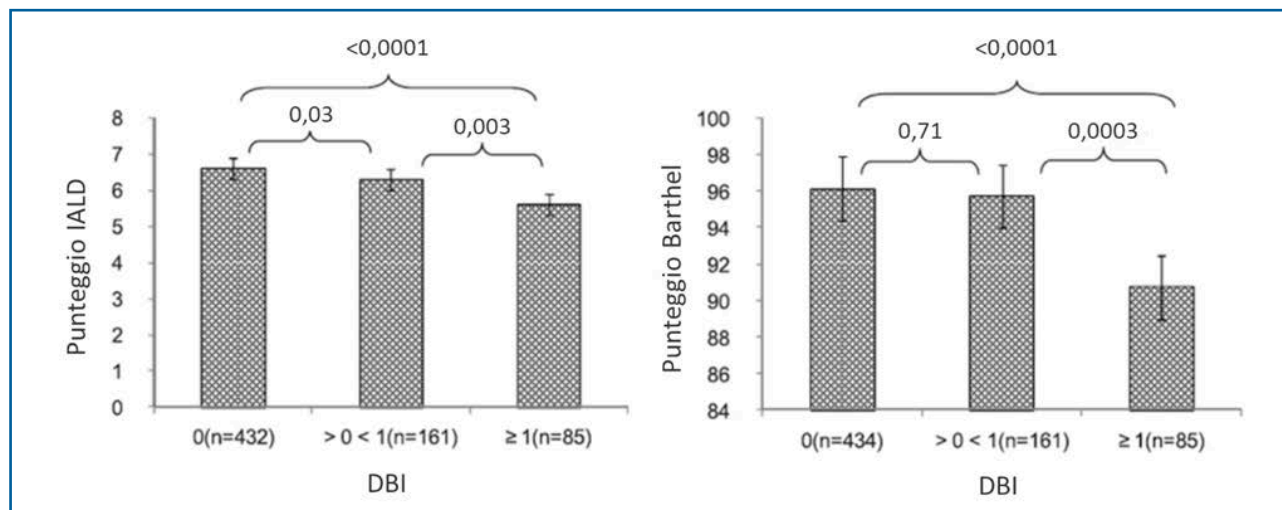


Figura 3 Rappresentazione grafica della correlazione tra DBI e punteggi IADL e Barthel. Modificata da Gnjidic, 2012 [30].

Lo studio longitudinale australiano CHAMP (*Concord Health in Ageing Men Project*), condotto in una popolazione di uomini con una età media di 77 anni e residenti nella città di Sydney, ha valutato l'associazione tra il carico da farmaci sedativi e anticolinergici e il deterioramento cognitivo a lungo termine, raccogliendo dati dalle visite mediche territoriali [31]. Sono stati utilizzati il DBI, per la misurazione del carico sedativo e anticolinergico, e il MMSE (*Mini-Mental State Examination*), come test di misurazione delle funzionalità cognitive di ciascun soggetto, che prevede un punteggio totale variabile da 0 a 30. Complessivamente, circa il 30% dei soggetti è risultato consumatore di farmaci sedativi e/o anticolinergici al baseline, dopo 2 e dopo 5 anni di follow-up; i farmaci DBI più diffusi al basale erano tiotropio, prazosina e amitriptilina. Inoltre, è emerso che ad elevati valori di DBI erano associati più bassi punteggi MMSE. Nonostante ciò, non è stata registrata un'accelerazione del declino cognitivo nel tempo con l'esposizione a farmaci anticolinergici/sedativi. Tuttavia, rimane discutibile la significatività clinica dell'impatto dei farmaci sedativi e anticolinergici sui profili MMSE-tempo.

Uno studio caso-controllo, condotto utilizzando una banca dati della medicina generale del Regno Unito, ha invece permesso di stimare l'associazione tra livello e durata di esposizione ad alcune classi di farmaci anticolinergici e l'incidenza di demenza a lungo termine [32]. Sono stati selezionati pazienti con nuove diagnosi di demenza ("casi", n=40.770), di età compresa tra i 65 e i 99 anni (età media 83 anni), in prevalenza donne (63%). Le loro prescrizioni di farmaci anticolinergici dei 4-20 anni precedenti sono state comparate con quelle di pazienti non affetti da demenza ("controlli", n=283.933), utilizzando la scala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*) come strumento di misura. Durante il periodo di studio, il 35% dei casi e il 30% dei controlli avevano ricevuto almeno un farmaco anticolinergico con punteggio ACB di 3 (effetto anticolinergico elevato). La **Tabella 3** mostra la probabilità di occorrenza di episodi di demenza fino a 20 anni, in relazione agli anticolinergici assunti, suddivisi per classi farmacologiche. È stata osservata un'associazione significativa tra occorrenza di demenza e le prescrizioni di farmaci aventi punteggio ACB di 3 appartenenti alle seguenti classi: antidepressivi (*Odds Ratio* [OR] 1,11; IC 95% 1,08-1,14), antiParkinson (OR 1,29; 1,11-1,50) e farmaci agenti sull'apparato urinario (OR 1,18; 1,13-1,23). Le prescrizioni di farmaci con un punteggio ACB di 2 erano relativamente rare; la maggior parte delle associazioni sono risultate non significative (probabilmente per le scarse numerosità). I farmaci con un punteggio ACB uguale a 1 hanno mostrato associazioni positive con un aumentato rischio di demenza per quanto riguarda la classe degli antidepressivi (OR 1,25; 1,20-1,30) e degli antipsicotici (OR 1,04; 1,01-1,07). Alla luce di questi risultati, i clinici dovrebbero prestare molta attenzione all'uso di farmaci anticolinergici nei pazienti anziani e dovrebbero considerare il rischio di effetti cognitivi a lungo termine, oltre agli effetti a breve termine, associati a specifiche classi di farmaci.

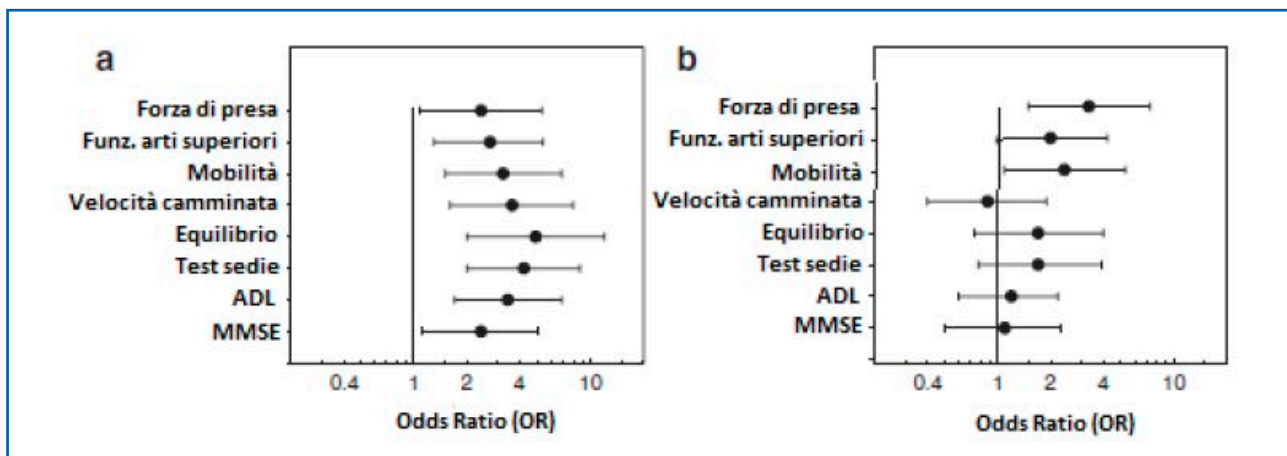
**Tabella 3** Rischio di demenza alla fine dell'esposizione in relazione ai farmaci anticolinergici assunti, suddivisi per punteggio ACB e classe farmacologica [32].

Classe farmacologica	N° di casi (%)	N° di controlli (%)	OR (IC 95%)
<b>Punteggio ACB = 1</b>			
Analgesici	58,6	55,7	1,02 (0,99-1,04)
Antidepressivi	14,6	10,1	<b>1,25 (1,20-1,30)</b>
Antipsicotici	19,7	17,6	<b>1,04 (1,01-1,07)</b>
App. cardiovascolare	68,5	67,6	0,98 (0,95-1,01)
App. gastrointestinale	26,6	25,3	0,96 (0,93-0,99)
App. respiratorio	23,0	22,1	0,99 (0,97-1,02)
Altri	28,3	27,2	0,95 (0,92-0,98)
<b>Punteggio ACB = 2</b>			
Analgesici	0,9	0,8	1,03 (0,92-1,16)
Antipsicotici	0,1	0,0	1,35 (0,82-2,23)
Antiparkinson	0,1	0,0	1,32 (0,96-1,82)
App. respiratorio	0,0	0,0	0,83 (0,51-1,36)
Altri	2,4	1,9	<b>1,09 (1,01-1,17)</b>
<b>Punteggio ACB = 3</b>			
Antidepressivi	21,6	17,9	<b>1,11 (1,08-1,14)</b>
Antipsicotici	2,5	1,8	1,07 (1,00-1,16)
App. gastrointestinale	4,5	4,2	0,94 (0,89-0,99)
AntiParkinson	0,7	0,3	<b>1,29 (1,11-1,50)</b>
App. respiratorio	9,8	8,9	<b>1,03 (1,00-1,07)</b>
App. urinario	8,0	5,9	<b>1,18 (1,13-1,23)</b>
Altri	0,7	0,6	0,99 (0,87-1,13)

Gli effetti cognitivi in relazione al carico anticolinergico nella popolazione anziana fragile sono stati anche oggetto di un trial randomizzato controllato, condotto in 22 case di cura norvegesi [33]. Sono stati reclutati i residenti a lungo termine aventi un punteggio ADS (*Anticholinergic Drug Scale*) elevato ( $\geq 3$ ) ed è stato messo in atto un intervento (*medication review* da parte del farmacista per ridurre il carico anticolinergico), al fine di indagare se un ridotto ADS score fosse associato ad un miglioramento delle funzioni cognitive. Complessivamente, 87 partecipanti sono stati randomizzati: avevano un'età media di 85 anni e usavano in media 9 farmaci, con un punteggio ADS mediano di 4. Dopo l'intervento il punteggio ADS è stato significativamente ridotto di 2 unità ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo di intervento. Purtroppo, questo non ha portato a significativi miglioramenti delle funzioni cognitive o dei sintomi anticolinergici periferici (es, produzione di saliva) rispetto al gruppo di controllo.

Uno studio condotto negli Stati Uniti si è invece proposto di indagare l'impatto del carico anticolinergico e sedativo su una serie di esiti clinici in pazienti anziane [34]. Nel dettaglio, tale studio ha coinvolto 932 donne con disabilità moderate, aventi 65 o più anni di età (età media 78 anni) e residenti al proprio domicilio. Tra queste partecipanti, il 17% assumeva farmaci anticolinergici e il 15,7% farmaci sedativi e la maggior parte riportava comorbidità; le patologie più diffuse erano artrite (79%), ipertensione (49,4%), disturbi respiratori (28,4%), e ischemie cardiache (25%). Dalle analisi, il carico dovuto ai farmaci anticolinergici era significativamente associato a disturbi dell'equilibrio (OR 4,9; IC 95% 2,0-12,0), difficoltà nella mobilità (OR 3,2; 1,5-6,9), lentezza nell'alzarsi dalle sedie (OR 4,2; 2,0-8,7) e difficoltà nello svolgere le attività quotidiane (ADL, *activities of daily living*) (OR 3,4; 1,7-6,9) (**Figura 4a**). Inoltre, nelle pazienti che assumevano anticolinergici è stata registrata un'associazione debole, ma statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), tra il carico anticolinergico e le difficoltà funzionali degli arti superiori e dello stato mentale (misurato attraverso il MMSE). Anche il carico di farmaci sedativi ha influito negativamente sulla salute delle donne esaminate, nonostante fosse associato solo a problemi di mobilità (OR 2,4; 1,1-5,3;  $p < 0,05$ ) e di forza nella presa (OR 3,3; 1,5-7,3;



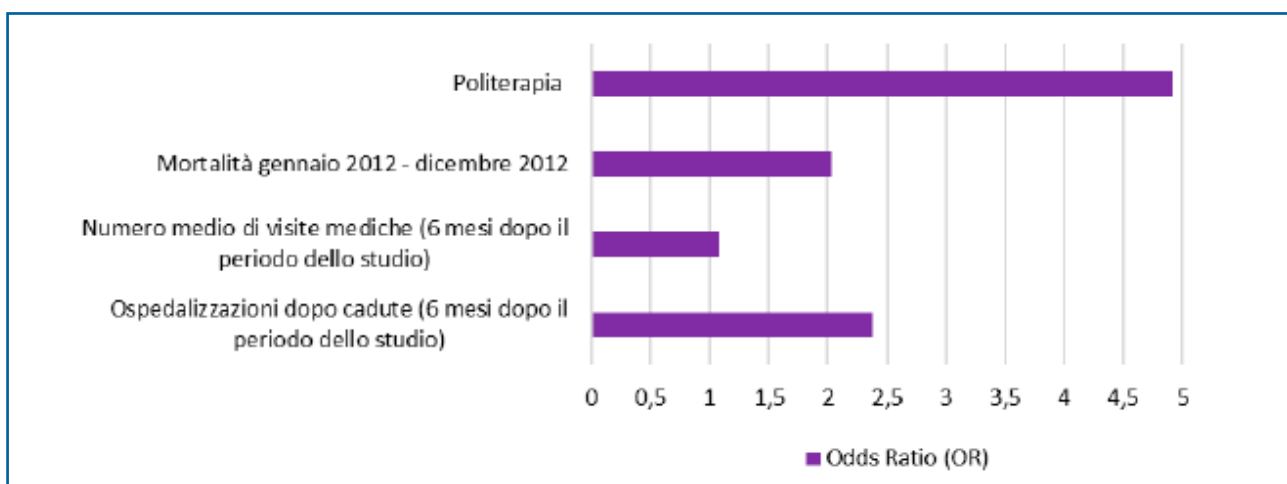


**Figura 4** Odds Ratio per le associazioni di prestazioni fisiche e mentali con il carico di farmaci anticolinergici (a) e di farmaci sedativi (b). Modificata da Cao, 2008 [34].

$p < 0,001$ ) (**Figura 4b**). In accordo con la maggior parte degli studi osservazionali effettuati, questi dati confermano che l'esposizione di pazienti anziani, specialmente se vulnerabili, a queste classi farmacologiche può avere un forte impatto sulle funzionalità dell'organismo e che l'utilizzo di questi farmaci dovrebbe essere evitato in assenza di chiare indicazioni cliniche.

Altri studi hanno dimostrato come l'assunzione di farmaci sedativi e anticolinergici possa causare problemi di mobilità e aumentare il rischio di cadute nelle persone anziane. Ad elevati punteggi DBI possono infatti corrispondere instabilità fisiche che si manifestano tramite episodi di cadute, fragilità, ospedalizzazioni, maggior numero di visite di controllo e aumentato tasso di mortalità.

In particolare, in uno studio di coorte che ha compreso 71.856 partecipanti neozelandesi di età media pari a 82,7 anni, di cui il 61% erano donne, punteggi DBI  $>3$  erano associati a un rischio di cadute aumentato del 41% rispetto alle persone non esposte a farmaci sedativi e anticolinergici, cioè con DBI pari a 0 ( $p < 0,001$ ) [35]. Complessivamente, è stata rilevata una correlazione tra l'incremento del punteggio DBI e l'aumento degli episodi di cadute: tra i soggetti che hanno ottenuto un punteggio DBI  $>3$ , una maggior percentuale (16,8%) ha riportato di avere avuto 2 o più episodi di cadute nei 30 giorni precedenti, rispetto ai soggetti con punteggi DBI inferiori (DBI=0: 9,8%;  $0 \leq \text{DBI} \leq 1$ : 12,0%;  $1 < \text{DBI} \leq 3$ : 14,2%).



**Figura 5** Odds Ratio per l'associazione tra DBI ed esiti clinici (ospedalizzazioni dopo cadute, frequenza di visite mediche, mortalità per tutte le cause e politerapia). Modificata da Nishtala, 2014 [36].

Un altro studio condotto nella popolazione neozelandese di età superiore ai 65 anni (età media 74,7 anni), si è posto l'obiettivo di esaminare l'impatto del punteggio DBI sulle ospedalizzazioni dovute a cadute, sulla frequenza di visite mediche e sulla mortalità per tutte le cause [36]. I dati dei partecipanti sono stati estratti dalle banche dati delle farmacie, includendo le persone che hanno ricevuto almeno una prescrizione farmacologica. Su 537.387 pazienti, il 45,1% erano uomini e il numero medio di medicinali assunti era di 5,6 per ogni individuo. Globalmente, il 43,2% dei partecipanti aveva un carico farmacologico sedativo e/o anticolinergico elevato. Gli individui in politerapia avevano una maggiore probabilità di esposizione a DBI (OR 4,92; 4,86-4,98) rispetto ai soggetti senza politerapia. Inoltre, un punteggio DBI >0 era correlato a un aumento delle ospedalizzazioni dovute a cadute (OR 2,38; 2,26-2,51), della frequenza di visite mediche (OR 1,08; 1,08-1,09) e della mortalità (OR 2,03; 1,97-2,09) (Figura 5).

Lo studio KORA-FF4 condotto ad Augusta, in Germania, ha riportato dati che evidenziano un'associazione tra carico sedativo e anticolinergico e problemi di vertigini, capogiri e problemi di equilibrio (VDB, *Vertigo, Dizziness e Balance problems*) come effetti primari, e cadute come effetti secondari [37]. Sono stati inclusi 883 partecipanti, di 65 o più anni di età (età media 73,8 anni), in prevalenza uomini (52,6%), che sono stati sottoposti a interviste telefoniche o di persona per indagare il loro stato di salute, l'esposizione ai farmaci coinvolti nel calcolo del DBI e gli eventi avversi correlati. Un punteggio DBI >0 era presente nel 18,9% dei partecipanti; la sua prevalenza era maggiore negli uomini e aumentava con l'età (65-69 anni: 13,0%, 70-74 anni: 16,5%, 75-79 anni: 23,0%, ≥80 anni: 26,3%). Il 29,1% dei soggetti considerati aveva riportato episodi di VDB nei 12 mesi precedenti l'intervista; tra questi, il carico anticolinergico/sedativo (DBI >0) è risultato più alto rispetto ai soggetti senza VDB (27,6% contro 15,3%;  $p < 0,001$ ). L'analisi di regressione logistica multivariata ha infine mostrato come il carico anticolinergico/sedativo sia associato in maniera indipendente e significativa con VDB (OR aggiustato 1,73; 1,16-2,56). Tuttavia, non è emersa nessuna associazione significativa con il rischio di cadute (OR aggiustato 0,80; 0,48-1,30). Comunque, poiché i VDB sono tra i principali motivi di cadute nel soggetto anziano, è raccomandabile l'inclusione del calcolo del carico anticolinergico/sedativo come prassi di routine nella pratica clinica ambulatoriale.

## Conclusioni

Molti studi in letteratura suggeriscono che nel soggetto anziano il carico sedativo e anticolinergico, misurati attraverso scale e indici, sono associati a esiti clinici negativi, come deterioramento cognitivo e funzionale, cadute, ospedalizzazione e mortalità.

Tuttavia, queste evidenze sono ancora inconcludenti, soprattutto alla luce delle molte limitazioni che contraddistinguono questi strumenti: nessuno di essi potrebbe essere universalmente utilizzato (a causa di limitazioni nell'applicazione in contesti geografici e assistenziali diversi da quelli in cui sono stati generati), molti di essi non tengono conto della dose del farmaco, tutti considerano modelli lineari per gli effetti cumulativi (limitazione cumulativa), quasi tutti ignorano i parametri farmacologici caratteristici dei diversi recettori muscarinici, la distribuzione di questi recettori nel corpo umano e le caratteristiche di fragilità e suscettibilità dei pazienti.

Per aumentare la capacità di previsione di tali strumenti sarebbe necessaria una stretta collaborazione tra i ricercatori di farmacologia meccanicistica e clinica, con lo scopo ultimo di guidare i medici ad aumentare la sicurezza del paziente anziano, riducendo gli esiti negativi causati dagli effetti avversi da farmaci sedativi e anticolinergici.

## Bibliografia

- [1] Kouladjian L, Gnjjid D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1503-1515.
- [2] Cutroneo PM, Caputi AP. Farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6(3): 17-23.
- [3] Giustini S, Thiry S. Medicina Generale, multimorbilità e politerapia nei pazienti anziani. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)*. Dicembre 2012; n. 6.
- [4] Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging* 2005; 22(2): 101-114.
- [5] Vampini C, Bellantuono C. Anxiety in the elderly. Clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Journal of Psychopathology* 2000; Vol 6, issue 2.
- [6] Bourin M, Briley M. Sedation, an unpleasant, undesirable and potentially dangerous side-effect of many psychotropic drugs. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19(2): 135-139.

- [7] Linjakumpu TA, Hartikainen SA, Klaukka TJ, Koponen HJ, Hakko HH, Viilo KM, Haapea M, Kivelä SL, Isoaho RE. Sedative drug use in the home-dwelling elderly. *Ann Pharmacother* 2004; 38(12): 2017-2022.
- [8] Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(5): 342-344.
- [9] de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab* 2011; 12(7): 635-646.
- [10] Lavrador M, Castel-Branco MM, Cabral AC, Veríssimo MT, Figueiredo IV, Fernandez-Llimos F. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105306.
- [11] López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci* 2019; 13: 1309.
- [12] Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3(4): 441-452.
- [13] Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Cherubini A, Landi F. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28(1): 25-35.
- [14] Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(6): 753-768.
- [15] Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114(2): 151-159.
- [16] Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB. Disruption of the blood-brain barrier and neuronal cell death in cingulate cortex, dentate gyrus, thalamus, and hypothalamus in a rat model of Gulf-War syndrome. *Neurobiol Dis* 2002; 10(3): 306-326.
- [17] Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, Kay G, Laties A, Nathanson NM, Pasricha PJ, Wein AJ. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148(5): 565-578.
- [18] Mehta DC, Short JL, Hilmer SN, Nicolazzo JA. Drug access to the central nervous system in Alzheimer's disease: preclinical and clinical insights. *Pharm Res* 2015; 32(3): 819-839.
- [19] Taipale HT, Hartikainen S, Bell JS. A comparison of four methods to quantify the cumulative effect of taking multiple drugs with sedative properties. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(5): 460-471.
- [20] Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T et al. A model to classify the sedative load of drugs. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2003; 18: 542-544.
- [21] Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs Aging* 2016; 33(5): 305-313.
- [22] Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37(3): 293-297.
- [23] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(7): 1333-1341.
- [24] Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151084.
- [25] Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results-how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(11): 1299-1314.
- [26] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Association with Serum Anticholinergic Activity. *Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46: 1481-1486.
- [27] Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Sci Ment Health Stud* 2008; 4(3): 311.
- [28] Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 167(8): 781-787.
- [29] Hilmer SN, Gnjjidic D, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index for international assessment of the functional burden of medications in older people. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 791-792.
- [30] Gnjjidic D, Bell SJ, Hilmer SN, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: A cross-sectional study. *Annals of Medicine* 2012; 44(5): 458-467.
- [31] Jansen KM, Gnjjidic D, Hilmer SN, Ilomäki J, Le Couteur DG, Blyth FM, Handelsman DJ, Naganathan V, Waite LM, Cumming RG, Bell JS. Drug Burden Index and change in cognition over time in community-dwelling older men: the CHAMP study. *Ann Med* 2017; 49(2): 157-164.
- [32] Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, Myint PK, Grossi CM, Mattishent K, Bennett K, Campbell NL, Boustani M, Robinson L, Brayne C, Matthews FE, Savva GM. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018; 361: k1315.
- [33] 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; 68(3):271-8.
- [34] Cao Y-J, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Physical and Cognitive Performance and Burden of Anticholinergics, Sedatives, and ACE Inhibitors in Older Women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3): 422-429.
- [35] Jamieson HA, Nishtala PS, Scrase R, Deely JM, Abey-Nesbit R, Connolly MJ, Hilmer SN, Abernethy DR, Schluter PJ. Drug Burden and its Association with Falls Among Older Adults in New Zealand: A National Population Cross-Sectional Study. *Drugs Aging* 2018; 35(1): 73-81.
- [36] Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(7): 753-758.
- [37] Phillips A, Heier M, Strobl R, Linkohr B, Holle R, Peters A, Grill E. Exposure to anticholinergic and sedative medications using the Drug Burden Index and its association with vertigo, dizziness and balance problems in older people - Results from the KORA-FF4 Study. *Exp Gerontol* 2019; 124: 110644.