

Anticholinergiques oraux et inhalés chez le sujet âgé : leurs effets indésirables débordent le strict périmètre de la pneumologie

Fréquemment prescrits, les anticholinergiques nécessitent une analyse bénéfique/risque. Les effets indésirables à connaître sont nombreux.

MARINE GÉGU¹, LEPELLETIER ALINE², CHEVALET PASCAL¹, (DE) DECKER LAURE¹, BERRUT GILLES¹

1. Pôle hospitalo-universitaire de gérontologie clinique, CHU Nantes
2. Pôle hospitalo-universitaire de biologie pharmacie, CHU Nantes

Auteur correspondant :

Marine Gégu, assistante spécialiste des hôpitaux
Médecine polyvalente gériatrique – Hôpital Bellier – CHU Nantes
02 40 68 66 60
@ : marine.gegu@chu-nantes.fr

Après 65 ans, les effets indésirables médicamenteux sont deux à trois fois plus fréquents et plus graves. Ils sont responsables de 10 à 15 % des hospitalisations.¹ D'autres études ont montré que 10 % des entrées aux urgences étaient liées à un effet indésirable médicamenteux et jusqu'à 17 % des hospitalisations.² La polymédication, les comorbidités, un antécédent d'effet indésirable médicamenteux, une altération cognitive même légère sont autant de facteurs de risque d'effets indésirables médicamenteux chez le sujet âgé.²

Des médicaments très prescrits et pourvoyeurs de risque

Les anticholinergiques sont prescrits dans de nombreuses indications et sont largement présents dans la pharmacopée. Ils sont fréquemment associés à un risque élevé d'effets secondaires, en particulier chez le sujet âgé. Ils sont responsables des principaux effets indésirables médicamenteux.³ Les études épidémiologiques ont mis en évidence

qu'approximativement 50 % des sujets âgés utilisent au moins un traitement ayant possiblement des propriétés anticholinergiques.⁴

De nombreux médicaments habituellement non désignés comme anticholinergiques ont montré une activité anticholinergique dans des modèles animaux et pourraient donc avoir un effet anticholinergique cérébral chez l'humain.⁵ Certains anticholinergiques ont une activité anticholinergique comme propriété principale de la molécule ; alors que d'autres ont une activité anticholinergique secondaire. Cependant, les molécules à activité anticholinergique secondaire n'ont pas forcément une charge anticholinergique faible. Les médicaments à potentiel anticholinergique secondaire sont nombreux et souvent méconnus.

Les médicaments à charge anticholinergique élevée sont reconnus comme étant pourvoyeurs d'effets indésirables médicamenteux et sont impliqués dans le risque de chute, de confusion,^{6,7} d'aggravation des altérations cognitives,^{5,8} et d'un niveau de dépendance plus important.⁹ Les patients polymédiqués ont plus de risques d'effets indésirables médicamenteux, d'autant plus que leur sont prescrits des anticholinergiques.⁷

Les effets indésirables ne surviennent pas exclusivement lors de la prise d'un traitement unique à potentiel anticholinergique fort.¹⁰ Ils surviennent également lors de la prise cumulée de plusieurs médicaments à potentiel anticholinergique variable.¹⁰ Il existe une possibilité d'augmentation de la force anticholinergique par addition de traitements à effet anticholinergique.

Les particularités du sujet âgé expliquent la forte sensibilité aux anticholinergiques

Le vieillissement cérébral physiologique s'accompagne d'une altération du système cholinergique cérébral avec une diminution de la quantité d'acétylcholine cérébrale. Ce qui explique certaines altérations cognitives physiologiques liées à l'âge.¹²

Le système nerveux central des patients âgés est très sensible aux effets anticholinergiques des médicaments. En effet, certaines modifications physiologiques et pharmacocinétiques peuvent moduler les effets et la charge cholinergique au niveau cérébral, favorisant ainsi les effets anticholinergiques centraux. Les modifications observées avec l'avancée en âge sont :¹⁰

—> la réduction de la charge cholinergique au niveau cérébral ;
—> la diminution de la densité des récepteurs muscariniques ;

Rappel : le système cholinergique

Un agent anticholinergique sert à réduire les effets de l'acétylcholine (ACH) qui est un neuromédiateur des systèmes nerveux central et périphérique. C'est le principal neuromédiateur du système nerveux parasymphatique. Les anticholinergiques sont des inhibiteurs compétitifs réversibles des récepteurs de l'acétylcholine. Il en existe deux types :

- **les récepteurs nicotiniques**, qui jouent un rôle primordial dans la transmission neuromusculaire et motrice autonome ;
- **les récepteurs muscariniques**. On en observe 5 sous-types (M1, M2, M3, M4 et M5). Les récepteurs muscariniques sont largement répartis dans le corps humain et apportent des réponses physiologiques différentes selon leur localisation et le type de récepteur.¹¹ Les 5 types de récepteurs sont exprimés au niveau cérébral. Il existe une possible interaction entre les récepteurs excitateurs (M1, M3, M5) et les récepteurs inhibiteurs (M2, M4) ; ce qui explique la diversité des effets centraux des anticholinergiques.¹¹

Le système cholinergique est, au niveau bronchique, présent par l'intermédiaire du nerf vague. Il comprend 3 types de récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3). Le système cholinergique est mis en jeu sous l'influence de la stimulation des récepteurs à l'irritation, situés dans les bronches, sous l'influence d'agents irritants ou de médiateurs de l'inflammation.¹³ Les anticholinergiques provoquent une bronchodilatation (puisque chez l'homme, le parasymphatique exerce un effet bronchoconstricteur permanent). Ils inhibent partiellement le bronchospasme provoqué par différents agents bronchoconstricteurs via les récepteurs à l'irritation qui sollicite une composante cholinergique (récepteurs muscariniques). Cette action prédomine sur les bronches de gros calibre.¹³

—> la réduction du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale des médicaments;

—> la fragilisation et l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'augmentation de la perméabilité de la BHE est liée à des mécanismes impliquant des modifications morphologiques et fonctionnelles, mais surtout pathologiques dominées par les atteintes microvasculaires. Ainsi, certaines comorbidités fréquentes chez le sujet âgé comme le diabète et l'hypertension artérielle sont également des facteurs favorisant les fuites au travers la BHE.¹⁰

Il convient de rappeler que la modification essentielle du cerveau dans les démences de type Alzheimer est la diminution de l'activité cholinergique. Cette diminution, associée à la richesse des terminaisons cholinergiques dans l'hippocampe serait à l'origine des troubles de la mémoire observés dans cette maladie. Les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer sont des anticholinestérasiques qui augmentent le niveau d'activité cholinergique et ont un effet favorable sur l'apathie chez certains patients.

Comment évaluer la charge anticholinergique des médicaments ?

La détermination de la charge anticholinergique des médicaments a été suggérée comme une approche permettant de limiter les risques d'effets indésirables médicamenteux, en particulier chez le sujet âgé.^{18,19}

Activité anticholinergique sérique (AAS) — La méthode de référence pour la quantification de la charge anticholinergique médicamenteuse est la mesure de l'activité anticholinergique sérique (AAS). En pratique quotidienne, le dosage de l'AAS n'est pas réalisable et son coût reste élevé. La mesure de celle-ci a de nombreuses limites. Premièrement, l'AAS est une mesure périphérique des composés anticholinergiques et ne reflète pas les concentrations anticholinergiques cérébrales. L'étude de Thomas, *et al.* en 2008 n'a d'ailleurs pas mis en évidence de corrélation entre les paramètres électroencéphalographiques connus pour être affectés par l'action des anticholinergiques et l'AAS.²⁰ La difficulté à évaluer le passage de la BHE du médicament anticholinergique pose donc la question du reflet de l'AAS pour des effets

centraux tels que la confusion mentale.³ De plus, d'autres facteurs ont été mis en évidence comme pouvant augmenter l'AAS en dehors de toute prise de médicament à potentiel anticholinergique. La contribution endogène à l'AAS, liée à une pathologie aiguë plus qu'à un syndrome confusionnel, probablement relayée par des mécanismes de stress a été détectée.^{3,11} Enfin, le dosage biologique est non standardisé et le taux d'AAS varie considérablement entre les différents essais.²¹ L'AAS serait la résultante de propriétés anticholinergiques endogène et exogène, agissant sur des cibles périphériques et centrales.³

Échelles d'évaluation de la charge anticholinergique — Ces échelles ont été élaborées afin de quantifier la charge anticholinergique des médicaments et de proposer une liste afin de limiter le risque iatrogène médicamenteux en particulier chez le sujet âgé. Elles ont été présentées comme des outils de prédiction du risque d'effets indésirables anticholinergiques.

Anticholinergic Drug Scale (ADS), Carnahan, et al. 2006 :¹⁴ l'ADS propose une liste de 99 médicaments divisés en 3 groupes selon leur potentiel anticholinergique. Les molécules ont été classées selon la mesure de l'activité anticholinergique sérique.

Anticholinergic Risk Scale (ARS), Rudolph, et al. 2008 :¹⁵ cette échelle a été développée afin de proposer un outil d'estimation de la mesure du risque d'effet indésirable anticholinergique pouvant mener à des troubles cognitifs ou une confusion. Les médicaments (49 molécules) sont également divisés en 3 groupes selon leur potentiel anticholinergique. La liste des médicaments a été établie par un panel d'experts en fonction des médicaments les plus pertinents selon leur constante de dissociation avec le récepteur muscarinique, la base de données de la *Food and Drug Administration* concernant la charge anticholinergique de la molécule versus placebo, et les données de la littérature. Le score individuel anticholinergique est obtenu par la somme des scores des médicaments pris par un sujet.

À l'heure actuelle, l'échelle de Rudolph nous paraît être la plus simple à utiliser en pratique courante, en particulier chez le sujet âgé. Nous en avons réalisé une traduction avec la pharmacopée française (voir *Tableau*).³

Une étude de 2012 avait pour objectif d'évaluer la performance diagnostique de ces

deux scores pour la prédiction des signes liés à un effet anticholinergique.³ Les résultats de cette étude montraient que l'ADS offrait une meilleure sensibilité pour la détection des signes anticholinergiques de façon globale, tandis que l'ARS était plus spécifique, meilleure annonciatrice d'effets anticholinergiques liés à ces médicaments chez des sujets âgés.

Effets neurologiques centraux : confusion, troubles cognitifs, somnolence... la liste est longue

Les effets secondaires des anticholinergiques représentent la quasi-totalité des syndromes gériatriques médicamenteux.

Les effets centraux sont marqués par : le syndrome confusionnel, l'aggravation des troubles cognitifs, l'agitation et les troubles du comportement, les hallucinations, le syndrome dysexécutif, l'asthénie, la somnolence, les chutes, l'hypotension orthostatique, les vertiges, les troubles de la thermorégulation, l'ataxie, le coma.^{11,17}

Confusion mentale sous l'effet du traitement anticholinergique, effet aigu

— Une revue de la littérature de 2009,¹⁰ relève que treize études ont évalué la relation entre syndrome confusionnel et prise de traite-

Tableau – ARS : Anticholinergic Rating Scale
version française d'après l'étude de Rudolph *et al.*^{3,15}

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclofène	Entacapone
Benzatropine mésylate	Cétirizine	Halopéridol
Carisoprodol	Cimétidine	Méthocarbamol
Chlorphéniramine	Clozapine	Métoclopramide
Chlorpromazine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Cyproheptadine	Désipramine	Paroxétine
Dicyclomine	Lopéramide	Pramipexole
Diphénhydramine	Loratadine	Quietapine
Fluphénazine	Nortriptyline	Ranitidine
Hydroxyzine	Olanzapine	Rispéridone
Hyoscyamine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Imipramine	Pseudo-éphédrine	Trazodone
Méclozine	Tripolidine	Ziprazidone
Oxybutynine	Toltérodine	
Perphénazine		
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

ments à potentiel anticholinergique; onze d'entre elles ont démontré une association significative entre la prise de médicaments anticholinergiques et la survenue d'un syndrome confusionnel.

Diminution de l'efficacité cognitive sous anticholinergique, effet chronique¹⁰

— L'effet chronique des anticholinergiques sur la cognition a été démontré. Une étude de 2011 portant sur 13 000 patients sur un suivi de deux ans a mis en évidence que l'utilisation de médicaments ayant une activité anticholinergique augmentait le risque cumulatif de déficit cognitif et de mortalité.⁴ Cela avait déjà été relevé par l'étude PAQUID de 2004 qui suggérait que l'utilisation de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques était associée à une faible performance cognitive chez les sujets âgés vivant dans une communauté.¹² Il peut également exister des troubles de l'attention, une altération de la vigilance et une diminution de la mémoire de travail;²⁶ comme l'évoque une étude de 1997 portant sur des volontaires sains.

Une autre publication de 2009 a démontré que les patients âgés prenant des médicaments anticholinergiques avaient un risque accru de déclin cognitif et de démence. L'arrêt du médicament anticholinergique a été associé de manière significative à une diminution du risque.²⁷

Il a clairement été démontré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer étaient plus sensibles aux effets anticholinergiques centraux que des patients de même âge sains.²⁸ Il existe donc une association cohérente et souvent significative entre l'utilisation d'anticholinergiques et les troubles cognitifs chez le sujet âgé, incluant la confusion.¹⁰ L'effet est d'autant plus important en cas de coprescription de médicaments à pouvoir anticholinergique. Cependant, la prise d'un traitement anticholinergique à elle seule ne suffit parfois pas à expliquer la présence d'un déclin cognitif. Le rôle d'autres facteurs de risque dans le développement de troubles cognitifs a également été démontré.¹⁴

Il ne faut pas oublier qu'il existe une susceptibilité et une sensibilité individuelle différente aux effets centraux des anticholinergiques. La présence de troubles cognitifs sous-jacents, la polymédication,

l'âge, sont autant de facteurs qui vont modifier la diffusion cérébrale de la molécule anticholinergique.¹¹

Les effets centraux existent même par voie inhalée

Les effets indésirables centraux des anticholinergiques inhalés ont été démontrés, en particulier chez le sujet âgé.²⁹ Une étude publiée en 2012 a mis en évidence que l'ajout de tiotropium chez les patients souffrant d'un asthme mal contrôlé malgré un traitement optimal retardait de manière significative l'apparition de la première exacerbation sévère.²⁵ Cette étude a présenté les différents effets secondaires induits par le tiotropium. Aucun effet neuropsychiatrique n'a été relevé au cours de ce travail.²⁵ Cependant, il est important de relever que la moyenne d'âge des patients était de 53 ans ($0 \pm 12,4$ ans).²⁵ Cette publication ne permet donc pas de montrer les effets cognitifs des anticholinergiques lorsqu'ils sont prescrits chez des sujets âgés. Il faudra donc rester vigilant quant à la prescription de traitement anticholinergique inhalé chez les sujets âgés de plus de 75 ans car leurs effets neurologiques centraux, en particulier cognitifs, ne peuvent être ignorés.

Attention aux fonctions cognitives avant de prescrire !

Les anticholinergiques représentent la majorité des syndromes gériatriques d'origine médicamenteuse. Les neuroleptiques en sont les principaux pourvoyeurs. Cependant, il est nécessaire de considérer l'ensemble de la prescription afin d'en évaluer la charge anticholinergique. L'échelle de Rudolph peut être considérée comme une échelle facile à utiliser en pratique courante. Les anticholinergiques sont clairement impliqués dans le risque de chute, la confusion, les troubles cognitifs et la perte d'autonomie. L'évaluation de l'impact des anticholinergiques est un enjeu majeur chez le sujet âgé, d'autant plus qu'il présente des comorbidités cognitives.

Dans le cadre de la prise en charge au long cours des patients âgés asthmatiques ou porteurs d'une BPCO, certaines considérations doivent être prises en compte: le risque d'ostéoporose sous corticoïdes au long cours (par voie orale ou inhalée), le risque cardiovasculaire des bêta-2-mimétiques, les effets indésirables des anticholinergiques.²⁴

Les effets anticholinergiques

Les effets indésirables neurologiques centraux peuvent apparaître à des doses thérapeutiques, en particulier chez le sujet âgé. L'effet indésirable médicamenteux dépend de plusieurs facteurs: la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, la charge anticholinergique de la polymédication, le niveau initial de l'activité cholinergique centrale, la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique individuelle.¹² Les symptômes sont liés à l'inhibition de la transmission cholinergique dans certaines zones du cerveau, incluant le lobe frontal, le cortex, les hippocampes, le corpus striatum et le tronc cérébral. La transmission cholinergique est impliquée spécialement dans les processus mnésiques, particulièrement dans la mémoire à court terme, l'apprentissage et l'attention.¹⁶

Le risque d'effets indésirables neurologiques est déterminé par:

- la distribution du médicament au niveau cérébral, en particulier l'affinité de liaison compétitive aux récepteurs muscariniques;¹¹
- les concentrations cérébrales de médicaments sont également régulées par des flux à travers la BHE. Les facteurs qui augmentent la perméabilité de la BHE sont des facteurs qui augmentent le risque d'effets secondaires centraux des anticholinergiques.¹¹ Certaines caractéristiques moléculaires des médicaments (faible poids moléculaire, charge neutre, lipophilie) facilitent également leur passage au travers de la BHE.¹⁷

Effets périphériques

Les anticholinergiques sont responsables d'effets secondaires périphériques:¹⁴⁻¹⁵ tachycardie, troubles visuels: troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire, décompensation de glaucome à angle fermé, rétention urinaire, sécheresse buccale, constipation, fécérome

Effets centraux

Les effets centraux peuvent être graves, en particulier chez nos sujets âgés. Ils peuvent se manifester sous différentes formes:

syndrome confusionnel, troubles cognitifs sur un mode plus chronique, troubles du comportement, hallucinations, agitation psychomotrice, fatigue, somnolence, syndrome dysexécutif, chutes, hypotension orthostatique, vertiges, troubles de la thermorégulation, ataxie, coma.

Les anticholinergiques par voie inhalée au long cours, peuvent avoir un impact neurologique central, en particulier du fait de modifications physiologiques cérébrales liées à l'âge, favorisant le passage de la barrière hémato-encéphalique et majorant la concentration médicamenteuse intracérébrale. Il faudra donc rester vigilant quant à ce type de prescription chez les sujets âgés d'autant plus qu'il existe des comorbidités (cognitives) et ne pas négliger une bonne évaluation de la charge anticholinergique de l'ordonnance.

Cependant, la non-prescription chez tous les sujets âgés serait une perte de chance non acceptable et relèverait d'une négligence de suivi du patient en particulier pour sa qualité de vie.

Il devient alors indispensable dans sa décision de prescription de prendre en compte les fonctions cognitives. Le patient est connu pour avoir des troubles de la mémoire avérés et pris en charge. La question de la tolérance peut être posée au confrère en charge de ce suivi. Dans tous les autres cas et chez toute personne de plus de 75 ans, il convient de s'enquérir de difficultés éventuelles auprès de la personne ou d'un proche présent à la consultation. En cas de doute, une consultation mémoire sur le conseil du médecin traitant référent sera l'assurance d'un parcours de soins adapté. ■

1. Jahnigen D, Hannon C, Laxson L, *et al.* Iatrogenic disease in hospitalized elderly veterans. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30 (6): 387 90.
2. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Gonzales LF. Causes of therapeutic errors in older adults: evaluation of National Poison Center data. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (4): 653 8.
3. Gouraud-Tanguy A, Berlioz-Thibal M, Brisseau JM, *et al.* Analysis of iatrogenic risk related to anticholinergic effects using two scales in acute geriatric inpatient unit. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012; 10 (1): 27 32.
4. Fox C, Richardson K, Maidment ID, *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 (8): 1477 83.
5. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, *et al.* Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (7): 1333 41.
6. Parasca A, Doogue MP, Woodman RJ, *et al.* Hypoalbuminaemia and impaired renal function are associated with increased anticholinergic drug prescribing. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (7): 1110 4.
7. Tune L, Carr S, Hoag E, *et al.* Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (10): 1393 4.
8. Nebes RD, Pollock BG, Mulsant BH, *et al.* Cognitive effects of paroxetine in older depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 20:26 9.
9. Ancelin ML, Artero S, Portet F, *et al.* Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332 (7539): 455 9.
10. Campbell N, Boustani M, Limbil T, *et al.* The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 225 33.
11. 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 9.
12. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, *et al.* Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59 (2): 143 51.
13. FMPMC – Pharmacologie bronchopulmonaire – Médicaments de l'asthme voie inhalée – [Internet][cité 4 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmacol/EIApneumo/POLY.Chp.2.1.2.html>
14. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, *et al.* The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (12): 148 16.
15. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, *et al.* The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168 (5): 508 13.
16. Aleman A. Effects of anticholinergic drug withdrawal on memory, regional cerebral blood flow and extrapyramidal side effects in schizophrenic patients by K. Mori *et al.* *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (1): 43 4; author reply 44.
17. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27 (2): 144 53.
18. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10 (5): 751 65.
19. Pasina L, Djade CD, Lucca U, *et al.* Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013; 30 (2): 103 12.
20. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, *et al.* Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci* 2008; 9: 86.
21. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, *et al.* A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (2): 24 39.
22. Référentiel national de pneumologie – [Internet] [cité 4 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.splf.org/s/spip.php?article1445>
23. Item 226 – Asthme Adulte 2 – Asthme Adulte_226.pdf – [Internet] [cité 4 mai 2014]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Autres_resources/Asthme_Adulte_226.pdf
24. Radenne F, Verkindre C, Tonnel AB. Asthma in the elderly. *Rev Mal Respir* 2004; 21 (5Pt3): 8S117 25.
25. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, *et al.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367 (13): 1198 207.
26. Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, *et al.* Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med* 1997; 157 (20): 2350 6.
27. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, *et al.* Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (14): 1317 24.
28. Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM, *et al.* Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44 (5): 418 26.
29. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging* 2008; 25 (5): 415 43.