

Anticholinergické účinky liečiv u starších pacientov

Agáta Mačugová¹, Magdaléna Kuželová², Lenka Kostková¹, Veronika Drobná¹, Ján Luha³, Andrej Dukát⁴, Ján Murín⁵, Kamil Stratený¹, Martin Wawruch¹

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

²Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

³Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

⁴II. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

⁵I. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Starší pacienti predstavujú rizikovú skupinu z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov liečiv. Vzhľadom na polymorbiditu a necharakteristické prejavy ostávajú nežiaduce účinky u starších ľudí často nerozpoznané. Pri manifestácii nežiaducich účinkov sa niekedy dokonca pristúpi k pridaniu ďalšieho farmaka namiesto úpravy dávky lieku alebo ukončenia jeho podávania. K typickým príkladom takýchto veľakrát prehliadnutých nežiaducich reakcií patria anticholinergické účinky liečiv. Z periférnych nežiaducich účinkov možno spomenúť napr. suchosť v ústach, obštipáciu, retenciu moču, tachykardiu, mydriázu, poruchy akomodácie do blízka, zvýšenie vnútroočného tlaku alebo zníženie sekrécie potných žliaz. Anticholinergické pôsobenie na centrálny nervový systém sa môže prejaviť sedáciou, zhoršením kognitívnych funkcií až delíriom. Veľa liečiv vykazuje takéto účinky, hoci sa väčšinou nejedná o účinok zodpovedný za mechanizmus terapeutického pôsobenia (napr. amitriptylín, klozapín). Základným predpokladom redukcie anticholinergickej záťaže starších pacientov je správna identifikácia liečiv s anticholinergickými účinkami. K dispozícii je viacero laboratórnych metód in vitro, ktorých hlavnou limitáciou je problematická interpretácia ich výsledkov v klinickej praxi. Pre každodennú klinickú prax sú ľahšie aplikovateľné zoznamy liečiv s anticholinergickými účinkami. Tieto zoznamy sú tvorené na základe konsenzu expertov, ktorí zohľadňujú údaje o jednotlivých liečivách dostupné v literatúre ako aj vlastné klinické skúsenosti. Cieľom nášho článku bolo predostrieť problematiku anticholinergických účinkov liečiv. Dôraz kladieme na dôsledky ich prejavov v podobe nežiaducich účinkov. Poukazujeme na možnosti identifikácie liečiv s anticholinergickými vlastnosťami.

Kľúčové slová: anticholinergický, nežiaduce účinky, liečivá, zoznamy, syndróm z vysadenia.

Anticholinergic effects of drugs in elderly patients

Elderly patients represent a special group of population regarding the occurrence of adverse drug reactions. The adverse drug reactions often remain unrecognised due to their non-characteristic symptoms and polymorbidity of elderly patients. In case of manifestation of adverse drug reaction sometimes additional medication is added instead of adjustment of the dose of drug or its withdrawal. Anticholinergic effects of medications represent a typical example of such often unrecognised adverse drug reactions. These drugs may cause peripheral adverse drug reactions, e.g. dry mouth, constipation, urinary retention, tachycardia, mydriasis, inability to accommodate, increased intraocular pressure or decreased secretion of sweat glands. Anticholinergic effects of medications on the central nervous system may be a cause of sedation, worsening of cognitive functions or delirium. Many drugs show anticholinergic properties, however in most cases these effects are not responsible for the mechanism of therapeutic action (e.g. amitriptyline, clozapine). The appropriate identification of drugs with anticholinergic effects represents the basic condition for the reduction of anticholinergic burden of elderly patients. There are several laboratory in vitro methods. The most important limitation of these methods is a complicated interpretation of their results in clinical practice. The lists of drugs with anticholinergic properties represent a tool easily applicable in daily clinical practice. The creation of such lists is based on the consensus of experts who take into consideration the literature data on individual drugs as well as their own clinical experience. The aim of our article was to introduce the topic of anticholinergic effects of drugs. The stress is put on the consequences of their manifestation as adverse drug reactions. The opportunities of identification of medications with anticholinergic properties are described.

Key words: anticholinergic, adverse effects, drugs, lists, withdrawal syndrome.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 126–130

Úvod

Starší pacienti predstavujú rizikovú skupinu z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov liečiv. Túto skutočnosť dokumentujú viaceré štúdie (1, 2). Nežiaduce účinky dokonca patria k významným príčinám hospitalizácie starších ľudí

(3, 4). V snahe o redukciu nežiaducich následkov farmakoterapie boli v priebehu 90. rokov minulého storočia a počas prvej dekády tohto tisícročia publikované viaceré zoznamy liečiv potenciálne nevhodných pre starších pacientov (5–7). Ide najmä o farmaká, ktorých podáva-

nie starším ľuďom je sprevádzané zvýšenou pravdepodobnosťou prejavu sa nežiaducich účinkov. Vo viacerých prípadoch bolo zaradenie liečiv medzi potenciálne nevhodné zdôvodnené ich anticholinergickými vlastnosťami (napr. amitriptylín). Preto cieľom nášho článku bolo

predostrieť problematiku anticholínergických účinkov liečiv. Dôraz kladieme na dôsledky ich prejavov v podobe nežiaducich účinkov. Poukazujeme na možnosti identifikácie liečiv s anticholínergickými vlastnosťami. Ich správne rozpoznanie má kľúčovú úlohu v prevencii takýchto nežiaducich účinkov.

U starších ľudí sa nežiaduce účinky liečiv môžu prejavovať veľmi atypicky, nešpecifickými príznakmi (napr. poruchy vedomia, nechutenstvo, apatia, depresia). Nezriedka sú pripísané prejavom starnutia alebo patologickým stavom, napr. demencií. Starší pacienti si často sami nevedomia nežiaduce účinky najmä v prípade prítomných porúch kognitívnych funkcií. Vzhľadom na polymorbiditu a necharakteristické prejavy ostávajú nežiaduce účinky u starších ľudí často nerozpoznané. K typickým príkladom takýchto veľakrát prehliadaných nežiaducich reakcií patria anticholínergické účinky liečiv (8–10).

Starší pacient je viac senzitívny na anticholínergické účinky z viacerých dôvodov, ako sú napr. zmeny na úrovni farmakokinetiky liečiv. Vekom klesá exkretčná kapacita obličiek, čím sa spomaľuje eliminácia liečiv a môže dochádzať k ich kumulácii. Znižuje sa aktivita cholinérgnej transmisie v mozgu, čo predisponuje starších pacientov na prejavy centrálnych anticholínergických nežiaducich účinkov (11). U mnohých farmák je antimuskarínová aktivita veľmi nízka a pri bežných terapeutických dávkach sa vôbec neprejaví. Avšak u staršieho polymedikovaného pacienta sa môžu antimuskarínové efekty jednotlivých liečiv sčítať a následne sa klinicky prejavujú v podobe nežiaducich účinkov (12, 13).

Pri manifestácii nežiaducich účinkov sa nezriedka pristúpi k pridaniu ďalšieho farmaka namiesto úpravy dávky lieku alebo ukončenia jeho podávania. Ako príklad možno uviesť podávanie laxancia pri zápche podmienenej liečivami. V literatúre sa popisuje dokonca „bludný kruh“, kedy sa u pacienta s demenciou rozvinie agitovanosť v dôsledku dyskomfortu navodeného obštipáciou. Následne je liečený antipsychotikami s anticholínergickými účinkami, ktoré prispievajú k prehĺbeniu ťažkostí s defekáciou. Zároveň dôjde k zhoršeniu psychického stavu (12, 14).

Na závažnosť problému užívania liečiv s anticholínergickými účinkami poukazujú aj údaje štúdií publikovaných v zahraničnej literatúre. Lechevallier-Michel, a kol. zistili užívanie aspoň jedného liečiva s anticholínergickými vlastnosťami u 13,7 % z 1777 pacientov (15). Ness a kol. hodnotili súbor 532 pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí pravidelne užívali ≥ 5 liekov (16). U 27,1 % pacientov bolo zaznamenané aspoň jedno liečivo

s anticholínergickými účinkami. Na rozdielnych výsledkoch jednotlivých štúdií sa podieľajú odlišné postupy použité na identifikáciu liečiv s anticholínergickými vlastnosťami.

Anticholínergické nežiaduce účinky

Anticholínergická aktivita liečiv môže byť príčinou veľmi rôznorodých nežiaducich účinkov na periférii ako aj v centrálnom nervovom systéme.

A) Periférne anticholínergické nežiaduce účinky

K častým prejavom patrí suchosť v ústach. Ide o zdanlivo banálny problém, avšak dostatok slín v ústnej dutine je dôležitý aj pre rečové funkcie a sliny zohrávajú významnú úlohu v antiinfekčnej imunite (obsahujú napr. enzým lyzozým, protilátky, peroxid vodíka, thiokyanát, laktoferín). Dôsledkom suchosti v ústach môžu byť ťažkosti pri prehĺtaní, problémy s výživou, zvýšený výskyt zubného kazu, infekcie v dutine ústnej, infekcie dýchacích ciest a problémy s rečou, ktoré prispievajú k zníženiu komunikatívosti staršieho pacienta (12).

Liečivá s anticholínergickými účinkami spôsobujú zníženie sekrécie žalúdočnej šťavy, zvyšuje sa pH v žalúdku. Spomalenie motility gastrointestinálneho traktu a ovplyvnenie sfinkterových funkcií vedie k chronickej obštipácii, v extrémnom prípade sa môže rozvinúť paralytický ileus. Chronická obštipácia vedie k zvýšenému užívaniu laxatív. Spomalenie pasáže gastrointestinálnym traktom môže zvýšiť absorpciu liečiv v dôsledku predĺženia kontaktu liečiva so sliznicou (17, 18).

Podobne anticholínergické pôsobenie na močový mechúr a sfinkter sú príčinou retencie moču s následným rizikom infekcií močových ciest, prípadne aj potreby katetrizácie (12, 19).

Zvýšená srdcová frekvencia navodená anticholínergickými účinkami liečiv môže spôsobiť ťažkosti najmä pacientom s ischemickou chorobou srdca (zvýšenie nárokov myokardu na kyslík) a chorým so srdcovým zlyhávaním. Môžu sa rozvinúť supraventrikulárne tachyarytmie, prípadne dochádza k zhoršeniu existujúcich arytmií (17, 20).

V oftalmológii sa ako mydriatika používajú lokálne aplikované liečivá s anticholínergickými vlastnosťami, u ktorých je potrebné myslieť na ich systémovú absorpciu a následné prejavy anticholínergických nežiaducich účinkov. Absorpcia liečiva cez sliznicu spojovky umožňuje obídenie efektu „prvého prechodu“ pečeňou. V dôsledku

ochabnutosti očných viečok môže v relatívne väčšom konjunktiválnom vaku zotrvať väčšie množstvo farmaka. Na druhej strane systémovo aplikované liečivá s anticholínergickými vlastnosťami môžu mať nežiaduce pôsobenie na očné funkcie (mydriáza, poruchy akomodácie do blízka, zvýšenie vnútroočného tlaku, znížená tvorba slz). Mydriázou navodená fotofóbia ako aj poruchy akomodácie môžu zhoršiť orientáciu pacienta v priestore, čím sa zvyšuje riziko pádov. Dôsledkom účinku na vnútroočný tlak sa môže zhoršiť glaukóm až rozvinúť jeho akútna forma (21, 22).

Liečivá s anticholínergickými vlastnosťami tlmia sekréciu potných žliaz. Keďže potenie patrí k najdôležitejším mechanizmom termoregulácie zabezpečujúcim výdaj tepla, tento efekt môže byť príčinou hypertermie (23).

V prípade, že nie je možné ukončiť podávanie liečiva s anticholínergickými účinkami, možno uskutočniť aspoň niektoré opatrenia na mierenie spomenutých nežiaducich symptómov. Ako príklady možno spomenúť podávanie stravy s vysokým obsahom vlákniny a dostatok tekutín u pacientov so zápchou, žuvanie žuvačky a pitie tekutín pri suchosti v ústach alebo použitie umelých slz pri xéroftalmii (17).

B) Centrálné anticholínergické nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky na centrálny nervový systém sa môžu manifestovať od prejavov sedácie, zmätenosti až po delírium, halucinácie a zhoršenie kognitívnych funkcií. Aj mierne nežiaduce účinky na centrálny nervový systém môžu ovplyvniť sebestačnosť pacienta, znižovať kvalitu jeho života a taktiež zvyšovať finančné náklady na zdravotnícku starostlivosť (12, 24).

Demencia, polyfarmácia a polymorbidita sú faktory, ktoré predisponujú na manifestáciu liečivom indukovaného delíria. Delírium môže mať závažné následky z hľadiska morbidity a mortality. Užívanie liečiv s anticholínergickými účinkami predstavuje rizikový faktor pre rozvoj delíria u starších ľudí (25, 26).

Vekom dochádza k poklesu aktivity cholinérgickej neurotransmisie v mozgu. Tento pokles sa prejavuje zhoršením kognitívnych funkcií (11). Preto liečivá s anticholínergickými vlastnosťami prispievajú k prehĺbeniu porúch týchto funkcií. Tento vzťah potvrdili viaceré štúdie (15, 27). V prierezovej štúdii Cancelliho, a kol. mali pacienti užívalí liečivá s anticholínergickými účinkami vyššiu pravdepodobnosť zhoršenia kognitívnych funkcií v porovnaní s chorými, ktorí takéto farmaká neužívali (28). Súbor pozostával

zo 750 pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Ancelin, a kol. potvrdili v štúdií na 372 pacientoch vo veku >60 rokov nepriaznivé účinky liečiv s anticholínergickými vlastnosťami na kognitívne funkcie (29). Avšak štúdia nepreukázala vzťah medzi užívaním týchto farmák a rizikom demencie.

Špecifický problém predstavuje Alzheimerova choroba. V jej patogenéze sa uplatňuje nedostatočnosť cholínergiekej neurotransmisie, ktorá úzko súvisí aj so závažnosťou ochorenia. V liečbe tohto ochorenia sa okrem iných farmák využívajú aj inhibítory cholínesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamín), ktoré tlmia degradáciu acetylcholínu v mozgu. Podávanie liečiv s anticholínergickými vlastnosťami interferuje s účinkami inhibítorov cholínesterázy. Preto je potrebné sa takýmto kombináciám vyhnúť (30).

Hoci v súčasnosti dostupné údaje neu-možňujú vyvodiť jednoznačné závery, možno predpokladať, že užívanie farmák s anticholínergickými vlastnosťami predstavuje rizikový faktor pre manifestáciu psychotických symptómov u starších ľudí najmä so súčasne prítomnou demenciou (24).

Syndróm z náhleho vysadenia

Náhle vysadenie liečiv s anticholínergickými vlastnosťami môže byť sprevádzané ťažkosťami, ktoré sú prejavom „re-bound“ fenoménu. Zo symptómov sa môžu objaviť: strata chuti do jedla, nauzea, zvracanie, hnačka, výtok z nosa, potenie, nepokoj, úzkosť, agitovanosť, insom-nia, prípadne aj poruchy motoriky: dyskinézia, akatízia (chorobná neposednosť, hyperaktivi-ta), parkinsonizmus. Tieto symptómy môžu byť omylom považované za nežiaduce účinky liečiv, ktoré boli pridané do liečby po náhlom ukon-čení podávania farmaka s anticholínergickými vlastnosťami. Prevenciou „re-bound“ fenoménu je postupné znižovanie dávky liečiva s anticho-línergickými účinkami (17, 31).

Liečivá s anticholínergickými účinkami

Anticholínergická aktivita sa využíva v lieč-be viacerých ochorení. V takom prípade je táto aktivita mechanizmom terapeutického účinku liečiv. Ide napr. o niektoré antiparkinsoniká (bipe-riden), bronchodilatanciá (ipratropium), antieme-tiká/antivertiginóza (dimenhydrinát), prípadne spazmolytiká (oxybutynín). Mnohé ďalšie liečivá, u ktorých anticholínergické pôsobenie nie je očakávaným mechanizmom účinku, majú vo svojom receptorovom profile antimuskarínové vlastnosti (tabuľka 1). Nežiaduce anticholínergic-

ké účinky sa môžu dostaviť tak pri prvej spome-nutej skupine ako aj pri druhej (17, 21).

V prípade niektorých starších psychofarmák, akými sú tricyklické antidepresíva alebo fenothia-zínové antipsychotiká, časté nežiaduce účinky včítane aniticholínergických viedli k postupnému poklesu ich používania v klinickej praxi. K dispozícii sú bezpečnejšie látky, napr. atypické antipsycho-tiká alebo antidepresíva zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI). Aj v prípade týchto novších liečiv však treba pamätať na možné anticholínergické pôsobenie. Z atypických antipsychotík má klinicky významné anticholínergické účinky najmä klopazín a olan-zapín, z SSRI najmä paroxetín (32–34).

Identifikácia liečiv s anticholínergickými účinkami

Základným predpokladom zníženia záťa-že pacienta anticholínergickými účinkami je správna identifikácia týchto liečiv. K dispozícii sú viaceré laboratórne metódy hodnotenia anticholínergiekej aktivity liečiv. Jednou z nich je stanovenie celkovej anticholínergiekej aktivity séra podmienenej liečivami a ich metabolitmi. Ide o rádioreceptorovú analýzu, kde sa k paci-entovmu séru pridá homogenát mozgu potka-nov, ktorý obsahuje agonistu muskarínových receptorov 3H-quinuclidinyl benzoát (3H-QNB). Celková anticholínergická aktivita séra sa potom stanoví na základe miery kompetície o väzbu na receptory medzi 3H-QNB a liečivami prípadne ich metabolitmi. K limitáciám tejto metódy patrí predovšetkým nemožnosť odlíšenia podielu jednotlivých liečiv na celkovej anticholínergiekej aktivite séra. Iný problém predstavuje jej nedo-stupnosť pre využitie v klinickej praxi (35, 36).

Ďalším laboratórnym postupom je stanove-nie anticholínergiekej aktivity jednotlivých liečiv. Metodika je podobná ako v prípade metódy popísanej v predchádzajúcom odseku, avšak namiesto pacientovho séra sa do analyzátoru aplikuje roztok so štandardnou koncentráciou liečiva. Pri tejto rádioreceptorovej analýze sa získané výsledky prepočítajú voči štandardu, ktorým sú atropínové ekvivalenty. Limitáciou tej-to metódy je použitie štandardnej koncentrácie liečiva, ktorá nemusí zodpovedať koncentráciám, ktoré sa dosahujú v oblasti muskarínových re-ceptorov za fyziologických podmienok. Metóda nezohľadňuje rozdiely v dávkovaní ani vo farma-kokineticke liečiv (37).

Iný prístup predstavuje metóda hodnotiaca anticholínergickú aktivitu liečiv na základe sta-novenia ich afinity k muskarínovým receptorom in vitro. Pri tejto metóde sa hodnotí schopnosť súťažiť o väzbu na muskarínový receptor medzi liečivom a agonistom týchto receptorov. Stanoví sa koncentrácia liečiva, ktorá vedie k 50% inhi-bícii väzby rádionuklidom značeného agonistu muskarínových receptorov. Čím nižšia koncent-rácia liečiva je potrebná na dosiahnutie 50% in-hibície väzby agonistu, tým vyšší je anticholíner-gický účinok daného farmaka. K limitáciám tejto metódy patrí najmä nemožnosť zohľadnenia distribúcie liečiva v tkanivách organizmu. Liečivo s nízkou afinitou k muskarínovým receptorom, ktoré dosiahne dostatočnú koncentráciu v ob-lasti týchto receptorov, môže mať výraznejšie anticholínergické účinky ako farmakum s vyššou afinitou, ale s nedostatočnou distribúciou k tým-to receptorom (35).

Významnou limitáciou laboratórných metód je komplikovaná možnosť interpretácie ich výsledkov

Tabuľka 1. Vybrané príklady liečiv s anticholínergickými účinkami – upravené podľa Mintzera a Burnsa (17) a Feinbergovej (21)

Liekové skupiny	Liečivá
Liečivá s anticholínergickým mechanizmom terapeutického účinku	
Antiemetiká/Antivertiginóza	dimenhydrinát
Antiparkinsoniká	biperiden
Spazmolytiká	oxybutynín
Bronchodilatanciá	ipratropium
Antiaritmiká	atropín
Mydriatiká	atropín, tropikamid
Liečivá s nežiaducimi anticholínergickými účinkami	
Antiaritmiká	chinidín, dizopyramid, prokainamid
Antidepresíva	amitriptylín, imipramín, klomipramín, paroxetín
Antipsychotiká	chlórpromazín, flufenazín, klopazín, olanzapín
Antihistaminiká	prometazín, klemastín, hydroxyzín, difenhydramín, cyproheptadín
Opioidové analgetikum	petidín

Tabuľka 2. Anticholínergické skóre vybraných liečiv (1–3: od najslabšieho po najsilnejší anticholínergický účinok) – upravené podľa Rudolpha (39) a Hana (38)

Liečivo	Skóre podľa Rudolpha (39)	Skóre podľa Hana (38)
Amantadín	2	—
Amitriptylín	3	3
Baklofén	2	2
Bupropion	—	1
Cetirizín	2	2
Diazepam	—	1
Haloperidol	1	—
Hydroxyzín	3	—
Karbamazepín	—	1
Karbidopa – levodopa	1	1
Klozapín	2	—
Kodeín	—	1
Mirtazapín	1	—
Morfín	—	1
Olanzapín	2	1
Oxybutynín	3	—
Paroxetín	1	2
Prochlórpe-razín	2	2
Prometazín	3	—
Ranitidín	1	2
Risperidón	1	1
Sertralín	—	1
Tolterodín	2	3
Tramadol	—	2
Trazodon	1	1
— liečivo nie je uvedené v príslušnom zozname		

v klinickej praxi, keďže ide o metódy hodnotiace anticholínergické účinky v podmienkach in vitro. Nezohľadňujú napr. schopnosť liečiv prenikať cez hematoencefalickú bariéru, ktorá predstavuje kľúčovú podmienku manifestácie anticholínergických účinkov v centrálnom nervovom systéme (35).

Pre každodennú klinickú prax sú ľahšie aplikovateľné zoznamy liečiv s anticholínergickými účinkami. Tieto zoznamy sú tvorené metódami konsenzu expertov z oblasti geriatrickej, klinickej farmakológie a psychiatrie, ktorí zohľadňujú údaje o jednotlivých liečivách dostupné v literatúre ako aj vlastné klinické skúsenosti. Niektoré zoznamy obsahujú aj skórovanie intenzity anticholínergických účinkov (napr. skóre 1–3: od najslabšieho po najsilnejší anticholínergický účinok) (38, 39). Skóre jednotlivých liečiv je výsledkom konsenzu alebo v prípade odlišných názorov sa udáva medián hodnoty pochádzajúcich od jednotlivých expertov.

Vytvorenie klasifikácie so skórovacím systémom je veľmi zložitá vzhľadom na veľkú nejednoznačnosť údajov dostupných v literatúre. Na odlišnostiach medzi jednotlivými zoznamami sa podieľa subjektívny charakter hodnotenia, ktoré je ovplyvnené skúsenosťami expertov. Obsah zoznamov závisí aj od spektra hodnotených liečiv, ktoré vyplýva z regionálnej dostupnosti farmák. Ako príklad odlišností medzi zoznamom vytvoreným metódami konsenzu a laboratórnym hodnotením anticholínergických vlastností liečiv možno uviesť β -blokátory metoprolol a atenolol. Tieto liečivá sú uvedené v zozname autorov Hana, a kol. s anticholínergickým skóre 1 (38). Avšak podľa rádioreceptorovej analýzy Tuneho, a kol. mali obe liečivá priradenú hodnotu anticholínergickej aktivity 0,00 ng/ml atropínových ekvivalentov (37).

V snahe prekonať subjektívnosť hodnotenia anticholínergickej aktivity, autori Mulsant, a kol. využili štandardizované škály (MMSE – „Mini-mental state examination“) na analýzu vplyvu anticholínergických účinkov liečiv na centrálny nervový systém (40, 41). Avšak ani využitie takýchto škál nemusí byť dostatočne citlivé na detekciu miernych anticholínergických účinkov (35).

Komplexný zoznam liečiv s anticholínergickými účinkami s priradením skóre 1–3 vytvorili Rudolph, a kol. (39). Autori potvrdili vzťah medzi celkovým anticholínergickým skóre pacienta a rizikom anticholínergických nežiaducich účinkov. Autori Han, a kol. zistili negatívny vplyv záťaže anticholínergickými liečivami na verbálnu pamäť a výkony spojené s používaním predmetov (napr. telefonovanie, príprava jedla, používanie peňazí) (38). Na hodnotenie anticholínergickej záťaže vytvorili skórovací systém (s hodnotami 1–3). Pre ilustráciu zhodných a odlišných hodnôt skóre uvádzame príklady niektorých liečiv zo spomenutých zoznamov v tabuľke 2.

Výskyt liečiv s anticholínergickými účinkami v súbore starších pacientov

Na dokumentovanie situácie z domáceho prostredia uvádzame ako príklad retrospektívnu analýzu používania liečiv s anticholínergickými vlastnosťami v súbore 522 pacientov vo veku ≥ 65 rokov (priemer $\pm$ smerodajná odchýlka: 79,6 $\pm$ 7,2 rokov). Títo chorí boli hospitalizovaní na dliečňovacom oddelení vo fakultnej nemocnici v Nitre v období od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2009. V súbore prevažovali ženy nad mužmi: 359 (68,8%) vs 163 (31,2%). Na identifikáciu liečiv s anticholínergickými účinkami sme použili zoznam Rudolpha, a kol. (39). Výskyt liečiv, ktoré

sme evidovali pri prijatí a prepustení z nemocnice, udáva tabuľka 3. Najčastejšie sme zaznamenali amantadín, ranitidín a baklofén.

Záver

Anticholínergické nežiaduce účinky liečiv predstavujú špecifický problém v populácii starších pacientov. Veľa liečiv vykazuje takéto efekty, hoci sa väčšinou nejedná o účinok zodpovedný za mechanizmus terapeutického pôsobenia. Mnohé liečivá majú iba slabú anticholínergickú aktivitu. Avšak vzhľadom na často prítomnú polyfarmáciu u staršieho pacienta sa môžu tieto účinky sčítať a prejavíť sa v podobe nežiaducich reakcií. Jedná sa o dávkovo závislé nežiaduce účinky, ktorým možno predchádzať. Základným predpokladom redukcie anticholínergickej záťaže staršieho pacienta je správna identifikácia liečiv s anticholínergickými vlastnosťami. Dosiaľ nie je k dispozícii kompletný zoznam takýchto farmák, ktorý by bol ľahko aplikovateľný v podmienkach klinickej praxe. Existujúce zoznamy sú ovplyvnené subjektívnosťou hodnotenia intenzity anticholínergických účinkov expertmi, ktorí zohľadňujú okrem relevantných údajov z literatúry aj vlastné skúsenosti. Keďže anticholínergické nežiaduce účinky môžu byť ľahko prehliadnuté, je potrebné venovať tejto téme adekvátnu pozornosť v rámci kontinuálneho vzdelávania lekárov a farmaceutov.

Práca bola podporená grantom
VEGA 1/0135/09.

Tabuľka 3. Liečivá s anticholínergickými účinkami v súbore starších pacientov (n = 522)

Liečivo	Pri prijatí	Pri prepustení
Amantadín	9 (1,7)	7 (1,3)
Ranitidín	7 (1,3)	0 (0,0)
Baklofén	6 (1,1)	10 (1,9)
Karbidopa – levodopa	5 (1,0)	5 (1,0)
Risperidón	4 (0,8)	2 (0,4)
Oxybutynín	3 (0,6)	7 (1,3)
Cetirizín	3 (0,6)	4 (0,8)
Trazodon	3 (0,6)	3 (0,6)
Haloperidol	2 (0,4)	0 (0,0)
Paroxetín	2 (0,4)	2 (0,4)
Hydroxyzín	1 (0,2)	2 (0,4)
Klozapín	1 (0,2)	0 (0,0)
Olanzapín	1 (0,2)	0 (0,0)
Amitriptylín	0 (0,0)	3 (0,6)
Údaje vyjadrujú frekvenciu výskytu liečiva (% z n = 522)		

Literatúra

1. Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm Sci* 2002; 24: 46–54.
2. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1349–1354.
3. van der Hooft CS, Sturkenboom MCJ, van Grootheest K, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: A nationwide study in the Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161–168.
4. Wawruch M, Zikavská M, Wsolova L, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 186–190.
5. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–2724.
6. McLeod PJ, Huang AR, Tamblin RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385–391.
7. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725–731.
8. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráč R, Zavázalová H, Holmerová I, Weber P. Geriatrické syndromy a geriatrický pacient. Praha: Grada, 2008: 336.
9. Midlov P, Eriksson T, Kragh A. Drug-related problems in the elderly. London: Springer, 2009: 135.
10. Weber P, Křiška M, Meluzínová H, Dítětová K, Wawruch M. Polyfarmakoterapie v klinické gerontologii. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 547–551.
11. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408–414.
12. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 21): 11–14.
13. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1564–1577.
14. Catterton ML, Preskorn SH, Martin RL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 205–218.
15. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 143–151.
16. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 42–51.
17. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000; 93: 457–462.
18. Triantafyllou K, Vlachogiannakos J, Ladas SD. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 203–215.
19. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008; 31: 373–388.
20. Barnes BJ, Hollands JM. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl 6): S188–197.
21. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993; 3: 335–348.
22. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf* 2008; 31: 127–141.
23. Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2008; 31: 109–126.
24. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 2009; 30: 87–92.
25. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097–1101.
26. Tune LE, Bylsma FW. Benzodiazepine-induced and anticholinergic-induced delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1991; 3: 397–408.
27. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 422–429.
28. Cancelli I, Gigli GL, Piani A, et al. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 654–659.
29. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455–459.
30. Defilippi JL, Crismon ML. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. *Drugs Aging* 2003; 20: 437–444.
31. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, Baker RW, Parepal H, Schooler NR. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 472–477.
32. Plevová J, Boleloucký Z. Psychofarmakoterapie vyššího věku. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2000; 162.
33. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 11): 4–11.
34. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 85–102.
35. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1592–1601.
36. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 149–153.
37. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1393–1394.
38. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2203–2210.
39. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168: 508–513.
40. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 198–203.
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.

MUDr. Agáta Mačugová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
 Lekárska fakulta Univerzity Komenského
 Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
 agata_macugova@yahoo.com