

kov (M1-5 neselektivita). Je známych 5 podtypov muskarínových receptorov, ktoré sú v organizme distribuované v rôznych orgánoch: (M1 – mozgová kôra, hypokampus, slinné žľazy; M2 – myokard, močový mechúr; M3 – močový mechúr, slinné žľazy, gastrointestinálny systém; M4 – bazálne gangliá; M5 – oko, stredný mozog, substantia nigra) (10). Výskyt a intenzita nežiaducich účinkov je daná nielen (ne)selektivitou, ale aj prienikom cez hematoencefalickú bariéru a spôsobením centrálnych / periférnych anticholinergických nežiaducich účinkov. Prienik cez hematoencefalickú bariéru závisí od veľkosti molekuly, náboja, lipofily a od toho, či je anticholinergikum substrátom P-glykoproteínu (P-gp), ktorý dokáže svojím efluxným mechanizmom transportovať substráty z mozgu späť do cirkulácie (11 – 14). K centrálnym nežiaducim účinkom anticholinergík, v závislosti od vyššie uvedených vlastností, patria závraty, somnolencia, nespavosť, poruchy pamäti. Ovplyvnenie kognitívnych funkcií sa spája s ovplyvnením M1 receptorov (10, 12). Periférne nežiaduce účinky anticholinergík zahŕňajú xerostómiu (suchosť v ústach, znížená tvorba slín), syndróm suchého oka, poruchy akomodácie, rozostrené videnie, zvýšený vnútroočný tlak, obštipáciu, retenciu moču, tachykardie, predĺženie QT intervalu, hypertenziu. Častý výskyt nežiaducich účinkov anticholinergík výrazne znižuje tolerabilitu liečby hyperaktívneho močového mechúra a perzistenciu k nej. Až 80 % pacientov preruší liečbu už po 1–2 mesiacoch užívania (15, 16). Anticholinergiká sú kontraindikované u pacientov s obštrukciou urogenitálneho a gastrointestinálneho traktu, u pacientov s glaukómom a myasténiou gravis. Prehľad vybraných vlastností anticholinergík uvádza tabuľka 1.

Tropium je kvartérny amín, neprechádza hematoencefalickou bariérou, čím sú jeho centrálné nežiaduce účinky minimalizované. Nie je však selektívny, pôsobí na M1 a M3 receptory, menej na M2. Pri jeho používaní boli pozorované xerostómia, suchosť očí a kože, bolesť hlavy, obštipácia.

Solifenacín je vysoko selektívne anticholinergikum s vysokou selektivitou k M3 receptorom. Jeho výhodou je práve pôsobenie len na močový mechúr bez vplyvu na iné orgány. Xerostómiu spôsobuje len ojedinele. Vzhľadom na dlhý biologický polčas je výhodné jeho podávanie 1x denne.

Darifenacín je málo lipofilné, selektívne M3 anticholinergikum s minimom centrálnych, ale aj periférnych (xerostómia, obštipácia) nežia-

ducich účinkov. Je kontraindikovaný u pacientov s myasténiou gravis a glaukómom. Oproti iným anticholinergikám, má vyšší interakčný potenciál, predovšetkým s antikoagulantami a psychofarmakami.

Oxybutynín je najstarším liečivom, ktoré sa používa v liečbe hyperaktívneho močového mechúra a patrí k zlatému štandardu liečby. Oxybutynín má anticholinergický a spazmolytický účinok. Po perorálnom podaní sa metabolizuje na aktívne metabolity. Má dobrú klinickú účinnosť, no vzhľadom na svoju neselektivitu a prestup cez hematoencefalickú bariéru spôsobuje centrálnu aj periférnu nežiaduce účinky. Na trhu je dostupný vo forme perorálnych tabliet a transdermálnych náplastí. Transdermálnym podávaním sa obchádza významný first-pass effect a vznik metabolitov zodpovedných za nežiaduce účinky a uľahčí sa dosiahnutie stabilných plazmatických hladín liečiva (24).

Tolterodín má nižšiu afinitu k M1 receptorom, nižší výskyt xerostómie. Vzhľadom na krátky biologický polčas sa odporúča podávať formy s modifikovaným uvoľňovaním.

Fesoterodín patrí k anticholinergikám novej generácie so selektívnejším účinkom na receptory močového mechúra. Jeho aktívny metabolit prestupuje obmedzenú hematoencefalickú bariérou. Môže spôsobovať poruchy spánku. Kvôli obsahu sójového lecitínu v lieku je potrebná opatrnosť u pacientov s alergiou (25).

Propiverín sa vyznačuje kombinovaným účinkom – pôsobí anticholinergicky a lokálne anesteticky. Zhoršuje srdcovú nedostatočnosť, tachykardie a arytmie. Na animálnych modeloch bol preukázaný slabší efekt na zhoršovanie kognitívnych funkcií oproti oxybutynínu (26–28).

Kognitívne funkcie u starších pacientov a anticholinergiká

Vplyv anticholinergík pri liečbe hyperaktívneho močového mechúra na kognitívne funkcie u starších pacientov bol sledovaný vo viacerých štúdiách a u rôznych skupín pacientov (napr. pacientov bez prítomnosti kognitívnych porúch alebo so začínajúcimi poruchami kognície, ktoré boli zistené rôznymi kognitívnymi testami; u pacientov, ktorí už nejaký liek na hyperaktívny močový mechúr užívali v porovnaní s naivnými pacientmi) (6, 29). Vo vyššom veku je zníženie kognitívnych i telesných funkcií prirodzene prítomné (30, 31). Často je ťažko odlíšiteľné, či príčinou zníženia kognitívnych funkcií je pod-

mienené vekom, progresiou iného ochorenia, vlastnosťami indikovaného anticholinergika (32), alebo iným liekom, ktoré starší pacient vzhľadom na svoju polypragmáciu, užíva (11, 33, 34).

Niekoľko štúdií jednoznačne preukázalo, že používanie anticholinergík spôsobuje u starších pacientov zníženie kognitívnych funkcií (8). Zvýšené riziko rozvoja demencie bolo pozorované pri dlhodobom užívaní oxybutynínu, solifenacínu a tolterodínu aj u mladších pacientov s diabetom (35). U krehkých starších pacientov sa anticholinergiká neodporúčajú (36). Najrizikovejším anticholinergikom vzhľadom na negatívny vplyv na kognitívne funkcie je oxybutynín. V štúdiu SENIOR sa ukázalo, že oxybutynín významne znižoval kognitívne funkcie oproti placebo, kým u solifenacínu sa vplyv na kognitívne funkcie nezaznamenal (37). Negatívny vplyv oxybutynínu na kognitívne funkcie u starších pacientov zaznamenala aj porovnávacia štúdia s darifenacínom (38). Pri podávaní oxybutynínu vo forme topického gélu počas jedného týždňa neboli u starších pacientov, na rozdiel od perorálne podávaného oxybutynínu, zaznamenané kognitívne zmeny (39). Výsledky štúdií ukazujú, že trospium (40), darifenacín (41), solifenacín (42), fesoterodín (43), ani propiverín (44) nemajú významný vplyv na kognitívne funkcie starších pacientov.

Nové výsledky priamo porovnávajúce efekt liečiv používaných pri hyperaktívnom močovom mechúre na kognitívne funkcie u žien snád' priniesie pilotná štúdia, ktorú realizujú v americkom Texase pod názvom: Higher Neural and Cognitive Changes Following Anticholinergic Versus Beta 3 Agonist Versus Placebo Treatments in Female Patients With Overactive Bladder: a Multicenter Randomized Controlled Pilot Trial (45).

Záver

Pri indikovaní anticholinergík v liečbe hyperaktívneho mechúra u starších pacientov je potrebné vždy zvážiť prínosy a riziká, vziať do úvahy zmeny vo farmakokinetike starších pacientov (u starších pacientov sú účinné aj nižšie dávky v porovnaní s mladšími pacientmi), polyfarmáciu a prípadné interakcie s inými užívanými liekmi, ktoré môžu potencovať anticholinergické účinky, ako aj interakcie s (pre)existujúcimi ochoreniami (46, 47).

Vzhľadom na zhoršenie kognitívnych funkcií sa ako relatívne bezpečné liečivá, ktoré neinteragujú a nezhoršujú (pre)existujúce zhoršené kognitívne schopnosti starších pacientov javia trospium, solifenacín, darifenacín a fesoterodín. Naopak, ne-