

Farmakodynamické interakce anticholinergik

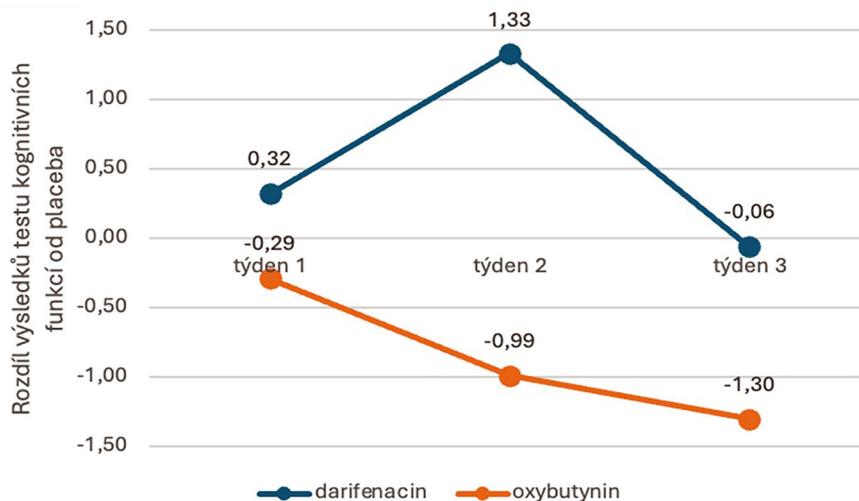
Tyto interakce jsou v zásadě dvojího druhu: jednak adice anticholinergního působení, kdy se obáváme zejména vzniku kognitivního deficitu a plíživého rozvoje demence u seniorů, a jednak adice či potenciace prodloužení QT intervalu, které lékaře upozorní na zvyšující se riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (pokud je ovšem EKG pořízeno). Zajímavé přitom je, že zhoršení kognitivního deficitu podle většiny níže uvedených studií významně narušuje schopnost pacientů správně užívat léky.

Adice nežádoucích účinků anticholinergního charakteru

Anticholinergika užívaná k terapii OAB (A-OAB) působí především na muskarinových receptorech. Zvyšují kapacitu močového měchýře, snižují přitom frekvenci mikce a urgentní nucení na moč. Nežádoucí účinky anticholinergik lze rozdělit jednak na periferní, jako je sucho v ústech, zácpa, poruchy zraku, bolesti hlavy a další, a dále na centrální, jako je delirium a poruchy paměti. U pacientů s glaukomem s úzkým úhlem může dojít k výraznému zvýšení nitroočního tlaku, proto jsou anticholinergika u pacientů s nekompenzovaným glaukomem kontraindikována a u pacientů s glaukomem korigovaným je třeba zvláštní opatrnosti. Anticholinergika se selektivním působením na M₃ receptory (antimuskarinika 2. generace) bývají lépe tolerována (tolterodin, solifenacin, darifenacin a fesoterodin), i když ne všechny studie toto potvrzují (2), tolerance těchto léků závisí též na lékové formě a na věku pacientů. Bylo prokázáno, že podáváním jiných léčiv s anticholinergním působením dochází k adici těchto nežádoucích účinků. Bylo vytvořeno několik různých škál, které anticholinergika třídí podle síly jejich účinku (3). Jednou ze škál je ACB Scale, viz Boustani et al. (2008) (4), která anticholinergika rozděluje podle typu důkazů, které o jejich působení existují:

1. existují důkazy pouze *in vitro* (například oxazepam),
2. existují též důkazy pro klinicky významné periferní anticholinergní působení u lidí; nejčastěji bývá pozorován tento efekt u karbamazepinu (5),

Graf 2. Zhoršení kognitivních funkcí (zjištěné testem na zapamatování obličejů a příslušných jmen) při podávání oxybutyninu, nikoliv však darifenacinu, oproti hodnotám testu při podání placeba, podle Kay et al. (2006) (6)



Denní dávky: 1. týden: darifenacin 7,5 mg, oxybutynin ER 10 mg; 2. týden: darifenacin 7,5 mg, oxybutynin ER 15 mg; 3. týden: darifenacin 15 mg, oxybutynin 20 mg

3. existují důkazy nejen pro periferní, ale i centrální anticholinergní působení u lidí (deliria, demence), kam jsou zařazována i A-OAB.

Zatímco výhody selektivních A-OAB před neselektivními v oblastech periferního působení jsou dobře známé, je otázkou, zda to platí i pro jejich centrální působení? Ve studii Kay et al. (2006) (6) byl porovnáván vliv podávání selektivního a neselektivního anticholinergika užívaného k terapii OAB u 50 zdravých dobrovolníků ve věku 60 roků. Tito byli rozděleni do tří skupin a po 3 týdny užívali jednak darifenacin (n = 40) v denních dávkách 7,5 mg až 15,0 mg, nebo oxybutynin ve formě s prodlouženým uvolňováním v denních dávkách 10, poté 15 a nakonec 20 mg (n = 44), nebo bylo podáváno placebo (n = 50). Dobrovolníci opakovaně podstupovali vyšetření s pomocí baterie testů ke zjišťování krátkodobé paměti nebo oddálené paměti, vizuální paměti a psychomotorických schopností, z nichž za nejdůležitější byl považován test na zapamatování obličejů a příslušných jmen. Zatímco u pacientů se selektivním darifenacinem došlo oproti placebo ke zcela zanedbatelnému snížení o 0,06 bodů (p = 0,908), u pacientů s neselektivním oxybutyninem došlo ve třetím týdnu v testu zapamatování obličejů a jmen k signifikantně horším výsledkům než u pacientů s darifenacinem o 1,30 bodů

(p = 0,011) a oproti pacientům s placebem o 1,24 bodů (p = 0,022). Dalším důležitým zjištěním bylo, že pacienti s oxybutyninem si nebyli vědomi, že jsou jejich kognitivní funkce oslabeny, což může být osudné pro řidiče motorových vozidel.

Snížení kognitivních funkcí při krátkodobém podávání neselektivního oxybutyninu prokázané studií Kay et al. (2006) (6) je pozoruhodné, nicméně pro praxi jsou důležitější výsledky delšího sledování, neboť léky pro terapii OAB se obvykle podávají kontinuálně po řadu let. Pro středně silná a silná anticholinergika byl tento vztah prokázán ve studii Richardson et al. (2018) (5) a též v britské studii Coupland et al. (2019) (7), která byla uskutečněná nad databází praktických lékařů QResearch database. V separátní analýze prokázáno i zvýšení demence u A-OAB, viz graf 3.

Graf 3. Závislost rizika vzniku demence při podávání anticholinergik k terapii OAB oproti pacientům, kteří anticholinergika neužívali; referenčním obdobím je čas před zahájením terapie OAB („počet dnů terapie: 0“), kdy riziko je rovno 1, podle Coupland et al. (2019) (7)

