

# Wpływ leków antycholinergicznycych na funkcje poznawcze u osób starszych leczonych z powodu zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB)

dr n. med. Jacek Tomaszewski  
II Katedra i Klinika Ginekologii UM  
w Lublinie

**O**AB i zaburzenia funkcji poznawczych, demencja często współistnieją u osób w podeszłym wieku. Większość somatycznych działań niepożądanych leków antycholinergicznycych stosowanych w leczeniu dolegliwości na tle zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB) zostało dobrze udokumentowanych w badaniach klinicznych. Metaanaliza obejmująca 22 229 pacjentów stosujących doustnie oksybutyninę, darifenacynę, fesoterodynę, propiwerinę, solifenacynę, tolterodynę, chlorek trospium oraz przeskrórną postać oksybutyniny (69 badań), nie wykazała istotnych różnic w profilu działań niepożądanych pomiędzy stosowanymi lekami, za wyjątkiem oksybutyniny podawanej doustnie w dawce przekraczającej 10 mg/dobę.

Aż 80% chorych powyżej 60 r.ż. z demencją, stosujących leki o właściwościach antycholinergicznycych wykazuje łagodne zaburzenia funkcji poznawczych. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) zidentyfikowano wszystkie z 5 podklas receptora muskarynowego (M1-M5). Stymulacja receptora M1 przez leki antymuskarynowe może modyfikować funkcje poznawcze pacjentów w zakresie pamięci wczesnej i/lub późnej, uczenia się, przyswajania informacji czy zdolności koncentracji.

Hipotetycznie, leki antymuskarynowe mogą wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, poprzez:

- wybiórczą zdolność do łączenia z różnymi podklasami receptorów muskarynowych M1-M5;
- specyficzną dla danego leku zdolność do przenikania substancji aktywnej przez barierę krew-mózg;
- schorzenia zaburzające funkcję metaboliczną wątroby, w tym genetycznie uwarunkowanej niewydolności CYP2D6 (1-10% populacji), enzymu biorącego udział w przemianach darifenacyny, tolterodiny i fesoterodiny, leczenia współistniejącego modyfikującego aktywność szlaków enzymatycznych odpowiedzialnych za metabolizm leków antycholinergicznycych (makrolidy, fluoksetyna);



Fot. Photogenica Sp. z o.o.

- stosowanie dodatkowo innych leków o działaniu antycholinergicznym (leki: stosowane w terapii choroby Parkinsona, przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe, bronchodilatacyjne, spazmolityczne, antyarytmiczne). Z danych amerykańskich wynika, że około 30% rezydentów domów pomocy społecznej stosuje 3 lub więcej leków antycholinergicznycych, a 5% - powyżej 5 preparatów o takim działaniu.

Paradoksalnie, obserwacje dotyczące wpływu substancji stosowanych w leczeniu OAB na czynność ośrodkowego układu nerwowego są nieliczne, a wynikające z nich wnioski często sprzeczne. Działania niepożądane ze strony OUN w przebiegu terapii antymuskarynowej były rzadkie, a ich profil zbliżony do zaobserwowanego w grupie placebo (sic!). Najczęściej zgłaszanymi objawami były: bóle głowy, senność, zawroty głowy, rzadziej zaburzenia funkcji poznawczych, dezorientacja, zmęczenie, znużenie, psychozy czy bezsenna. Ze względu na fakt, iż nie stosowano narzędzi badawczych ukierunkowanych na ocenę funkcji poznawczych w przebiegu leczenia antycholinergicznego, nie można wykluczyć niedoszacowania częstości występowania działań niepożądanych ze strony OUN oraz ich stopnia nasilenia. Co ciekawe, sami chorzy nie byli w stanie odpowiedzieć, czy deklarowane pogorszenie zdolności poznawczej było związane z ich podeszłym wiekiem, schorzeniami współistniejącym, stosowaną terapią, czy z leczeniem antycholinergicznym z powodu dolegliwości na tle OAB. Ponadto, do wielu z tych badań nie kwalifikowano pacjentów starszych niż w wieku 60 lat, a osoby z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony OUN były dyskwalifikowane od udziału w eksperymencie. Dotyczyło to osób w podeszłym wieku, z zaburzeniami pamięci i funkcji poznawczych,

u których istniała wątpliwość co do ich zdolności do udziału w badaniu zgodnie z jego protokołem, jak i leczonych antycholinergicznymi z innych przyczyn. Unieвозмоżliwienie udziału w badaniu klinicznym takim pacjentom limituje dostęp do wiarygodnych danych naukowych opisujących działanie leków antymuskarynowych na funkcje poznawcze u osób starszych.

Negatywny wpływ terapii antagonistami receptora muskarynowego na funkcje poznawcze pacjentów z OAB, zwłaszcza u osób starszych, obciążonych demencją, nie został jednoznacznie potwierdzony czy wykluczony. Pogorszenie jakości życia mentalnego najlepiej udokumentowano dla chorych z OAB leczonych doustnie oksybutyniną.

Inhibitory acetylocholinesterazy (donazepil) mogą korzystnie wpływać na pamięć i funkcje poznawcze przez wydłużenie czasu aktywacji receptora przez acetylocholinę. Stosowane w leczeniu OAB leki antycholinergiczne mogą blokować receptor muskarynowy i hipotetycznie odpowiadać za objawy dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego, podobne do zaobserwowanych u pacjentów z chorobą Alzheimera. U pacjentów z demencją stosujących donezapil, a leczonych z powodu OAB tolterodyną, odnotowano epizody urojeń, omamów, jak też hiperaktywność objawiającą się stanem pobudzenia oraz wzburzenia. Objawy te ustępowały samoistnie po zakończeniu terapii antymuskarynowej. W innym z badań wykazano, że u samodzielnych starszych chorych stosujących inhibitory acetylocholinesterazy oraz oksybutyninę lub tolterodynę, niekorzystnym efektem takiej połączonej terapii było aż 50% pogorszenie ich funkcji poznawczych ze strony OUN.

Wydaje się, że nowoczesne antycholinergiki (darifenacyna, tolterodyna, solifenacyna, trospium) wykazują neu-

tralność lub tylko w nieznacznym stopniu pogarszają jakość życia mentalnego u osób starszych z OAB. Jednak nie można wykluczyć, że w grupie pacjentów cierpiących już wcześniej na demencję, leczonych z powodu schorzeń pogarszających czynność układu nerwowego lub przyjmujących inne leki mogące zaburzać metabolizm antycholinergicznymi, dochodzi do zjawiska kumulacji dawki, i w konsekwencji do nasilenia objawów niepożądanych w terapii OAB na poziomie mózgowia.



Fot. Photogenica Sp. z o.o.

**Tabela I. Wpływ terapii lekami o działaniu antymuskarynowym na funkcję OUN u pacjentów z OAB**

<p><b>Oksybutynina</b></p>	<p>Doustna postać oksybutyniny (IR/ER) może negatywnie wpływać na funkcje poznawcze osób starszych po 60 r.ż. Odnotowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie asocjacyjne pamięci, głównie wczesnej, mierzone testem opóźnienia/zdolności do rozpoznawania/kojarzenia nazwiska z twarzą,</li> <li>• halucynacje,</li> <li>• epizody psychoz,</li> <li>• zwiększenie aktywności elektrycznej OUN w EEG dotyczące fal beta, theta oraz alfa,</li> <li>• istotne zmniejszenie czasu trwania fazy REM snu,</li> </ul> <p>Transdermalna postać oksybutyniny nie wpływała istotnie na funkcję OUN mierzoną testami poznawczymi oraz psychomotorycznymi, w zakresie pamięci wczesnej i późnej, reakcji psychomotorycznych, koncentracji wzrokowej/zdolności postrzegania.</p> <p>Od 2008 roku FDA zaleca informowanie pacjentów stosujących oksybutyninę o możliwości wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN.</p>
<p><b>Tolterodyna</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dobra tolerancja leczenia u zdrowych osób, nawet w podeszłym wieku,</li> <li>• nie wykazano negatywnego wpływu terapii tolterodyną ER (4 mg/dobę/21 dni terapii) na funkcję OUN starszych pacjentów (średnia wieku 63 lata) mierzoną testami oceniającymi funkcję poznawczą i pamięć (recent memory via Name-Face Association Test),</li> <li>• brak danych dotyczących wpływu tolterodyny na czynność elektryczną OUN u osób starszych; nie wykazano zmian w EEG w grupie pacjentów młodszych,</li> <li>• tolterodyna może modyfikować przebieg fazy REM snu; pojedyncza dawka skraca o 15% czas trwania snu REM</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów &gt;50 r.ż. bez wpływu na ich subiektywne postrzeganie/odczucia dotyczące jakości snu; brak obserwacji co do wpływu tolterodyny na fazę REM w przebiegu terapii długoterminowej,</li> <li>u pojedynczych osób z zaburzeniami pamięci opisano przypadki dezorientacji i majaczenia po tolterodynie - zazwyczaj o charakterze przejściowym, które ustąpiły po zakończeniu terapii,</li> </ul>
<b>Solifenacyna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dobra tolerancja leczenia u pacjentów +65,</li> <li>skąpe dane dotyczące wpływu terapii na funkcję OUN,</li> <li>brak wpływu pojedynczej dawki 10 mg na funkcje poznawcze pacjentów (n=12, wiek: 65-76 lat); brak danych dla leczenia długotrwałego,</li> <li>brak danych potwierdzających/negujących wpływ terapii solifenacyną na sen i czynność elektryczną mózgu u starszych pacjentów,</li> </ul>
<b>Darifenacyna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dobra tolerancja leczenia u osób starszych,</li> <li>rzadkie działania niepożądane związane z czynnością OUN,</li> <li>neutralny wpływ na funkcje poznawcze,</li> </ul>
<b>Fesoterodyna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wiarygodnych badań oceniających wpływ fesoterodyny na funkcje poznawcze u osób starszych,</li> <li>teoretycznie: niskie ryzyko powikłań ze strony OUN podczas terapii fesoterodyną,</li> <li>słabsze przechodzenie aktywnego metabolitu (5-HMT) przez barierę krew-mózg,</li> <li>stabilne stężenie leku w surowicy krwi u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby,</li> </ul>
<b>Trospium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czwartorzędowa amina o słaby przenikaniu przez barierę krew mózg,</li> <li>dobrze tolerowana przez osoby starsze - rzadkie działania niepożądane dotyczące OUN przy dawkach nie przekraczających 360 mg/dobę,</li> <li>nie odnotowano niekorzystnego wpływu terapii (60 mg/dobę, postać ER) na funkcję OUN (oceniało: zawroty głowy, senność, zaburzenia pamięci, zaburzenia wzroku),</li> <li>stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym &lt;40 pg/ml - próg detekcji (dawka 60 mg/dobę/10 dni terapii postacią ER),</li> <li>brak wpływu terapii na potrzebę snu w godzinach porannych/popołudniowych, fazę REM oraz wartość prognozy czuwania (alertness level),</li> <li>brak wpływu terapii na czynność elektryczną OUN (EEG),</li> <li>trospium nie jest metabolizowane przez CYP450 - niskie ryzyko interakcji lekowych u osób w podeszłym wieku leczonych z powodu innych schorzeń,</li> </ul>

Aktualnie nie dysponujemy wiarygodnymi badaniami porównującymi inne cholinergiki pod kątem ich negatywnego wpływu na funkcje poznawcze u ludzi. Fakt ten nie pozwala na wysnucie jednoznacznych wniosków co do ryzyka wystąpienia bądź nasilenia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu leczenia antycholinergicznego, czy też na wybór optymalnej formy terapii nadreaktywno-

ści pęcherza w grupie starszych pacjentów z demencją. Z tego powodu wytyczne towarzystw naukowych dotyczące leczenia OAB rekomendują monitorowanie funkcji poznawczej OUN pacjentów w przebiegu terapii antymuskarynowej.

*Piśmiennictwo u autora*

## Badanie urodynamiczne w województwie podkarpackim

W najnowszym numerze prezentujemy Państwu listę pracowni urodynamicznych z województwa podkarpackiego. Według zebranych danych (stan na 06.2012) w województwie podkarpackim badanie urodynamiczne wykonuje obecnie 6 placówek. Biorąc pod uwagę gęstość zaludnienia w województwie (2 mln 99 tys. mieszkańców) na jedną pracownię przypada ok. 350 tys. pacjentów. Porównując obecne dane ze statystykami sprzed czterech lat (kiedy po raz pierwszy analizowaliśmy sytuację w wo-

jewództwie), liczba pracowni urodynamicznych podwoiła się.

Pełny wykaz placówek wykonujących badania urodynamiczne na terenie całego kraju dostępny jest na stronie internetowej [www.ntm.pl](http://www.ntm.pl).

W razie jakichkolwiek sugestii dotyczących uzupełnienia prezentowanej listy pracowni urodynamicznych w poszczególnych województwach prosimy o kontakt na adres mailowy: [ntm@ntm.pl](mailto:ntm@ntm.pl).

### Krosno

1. Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II; 38-400 Krosno, ul. Korczyńska 57
2. Przychodnia S.A.-MED., Poradnia urologiczna; 38-400 Krosno, ul. Hutnicza 20

### Rzeszów

1. Szpital Wojewódzki Nr 2 - Oddział Chirurgii Dziecięcej; 35-301 Rzeszów, ul. Lwowska 30

2. Wojewódzki Zespół Specjalistyczny; 35-310 Rzeszów, ul. Warzywna 3

### Sanok

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Sanoku; 38-500 Sanok, ul. 800-lecia 26

### Stalowa Wola

Powiatowy Szpital Specjalistyczny w Stalowej Woli; 37-450 Stalowa Wola, ul. Staszica 4

Źródło: opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych w placówkach oraz danych zamieszczonych na ich stronach internetowych