

Anticholinergiká používané v liečbe hyperaktívneho močového mechúra a vplyv na kognitívne funkcie starších pacientov

Anna Oleárová^{1, 2}

¹Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Hyperaktívny močový mechúr je častým problémom starších pacientov. Vo farmakoterapii sa najčastejšie používajú anticholinergiká. Vyznačujú sa veľmi dobrou účinnosťou, ale môžu zhoršovať kognitívne funkcie pacientov. Tento nežiaduci účinok závisí najmä od schopnosti anticholinergika prechádzať hematoencefalickou bariérou a viazať sa na muskarínové M1 receptory v centrálnom nervovom systéme. Prienik cez hematoencefalickú bariéru závisí od veľkosti molekuly, náboja, lipofily a od toho, či je anticholinergikum substrátom P-glykoproteínu. Výsledky viacerých štúdií ukázali, že nevhodným liečivom hyperaktívneho mechúra u starších pacientov je oxybutynín, ktorý významne znižuje kognitívne funkcie. Naopak, trospium, solifenacín, darifenacín a fesoterodín nepreukázali významný vplyv na zníženie kognitívnych funkcií starších pacientov. Článok poskytuje prehľad farmakoterapeutických možností liečby hyperaktívneho močového mechúra na príklade staršej pacientky s vekom podmieneným poklesom kognitívnych funkcií.

Kľúčové slová: hyperaktívny močový mechúr, anticholinergiká, kognitívne funkcie.

Anticholinergic agents used in overactive bladder and their effect on cognitive function in elderly.

Overactive bladder is common condition in elderly. Anticholinergic agents are the mainstay of pharmacological treatment of overactive bladder. They are effective but can decline the cognitive function. This adverse event depends on their ability to cross the blood – brain barrier and binding on muscarinic M1 receptors in central nervous system. Crossing of anticholinergics across the hematoencephalic barrier is dependent upon the molecular size, ionic charge, lipophilicity and if the anticholinergic is a P-glycoprotein substrate. Results of studies have shown the inappropriate anticholinergic agent to treat overactive bladder in elderly is oxybutynin, which frequently causes the cognitive impairment. On the contrary, trospium, solifenacin, darifenacin and fesoterodine have insignificant effect on cognitive functions in the elderly. The article provides an overview of pharmacotherapeutic options for treatment of overactive bladder on an example of elderly female patient with age-associated cognitive decline.

Key words: overactive bladder, anticholinergics, cognitive function.

Klinická otázka

Lekár 75-ročnej pacientky, s hypertenziou a dyslipidémiou nezávažného charakteru a vekom podmieneným poklesom kognitívnych funkcií (resp. pre-existujúcou demenciou) sa obrátil na ambulanciu klinickej farmakológie s otázkou, ktoré anticholinergikum by bolo vhodné na liečbu hyperaktívneho močového mechúra vzhľadom na vyšší vek pacientky a klesajúce kognitívne funkcie.

Pacientka užívala losartan 50 mg denne, vitamín E 200 mg denne a vápnik v kombinácii s vitamínom D3 600 mg/ 400 IU denne.

Hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)

Fyziologicky je plnenie močového mechúra a močenie regulované stimuláciou adrenergických a cholinergických nervových zakončení.

Tieto sú lokalizované v stene ($\beta 3$ a M3) a hrdle ($\alpha 1$ a N) močového mechúra. Aktiváciou $\beta 3$ -receptorov dochádza k relaxácii hladkej svaloviny steny mechúra (detruzora), čo umožňuje jeho plnenie. Naopak, aktiváciou muskarínových receptorov dochádza ku kontrakcii svaloviny steny mechúra a k močeniu.

Hyperaktívny (dráždivý) močový mechúr predstavuje komplex symptómov dysfunkcie

dolných močových ciest, pri ktorom dochádza ku kontrakcii detruzora pri znížených objemoch močového mechúra (1). Základnými príznakmi sú urgentné nutkanie na močenie s alebo bez urgentnej inkontinencie moču (suchý alebo mokrý hyperaktívny močový mechúr), spravidla frekventné močenie (> 8x denne) a nyktúria (> 1x v noci). Prevalencia týchto symptómov sa zvyšuje s vyšším vekom pacientov. Ochorenie postihuje obe pohlavia, u žien sa začínajú príznaky ochorenia objavovať skôr. U pacientov nad 75 rokov je prevalencia nad 40 % (2). Prejavy hyperaktívneho močového mechúra majú významný vplyv na kvalitu života pacientov a predstavujú medicínsky aj spoločensko – ekonomický problém (3).

Etiológia hyperaktívneho močového mechúra môže byť neurogénna – neadekvátna aktivácia močového reflexu, alebo myogénna – patologická reakcia svaloviny steny močového mechúra (napr. postradiačná). U pacientov vyššieho veku bola preukázaná súvislosť medzi výskytom hyperaktívneho močového mechúra a intracerebrálnymi léziami (4).

Liečbe hyperaktívneho močového mechúra má predchádzať dôsledná diagnostika s vylúčením infekčných, zápalových, metabolických, endokrinných a neurogénnych faktorov, cudzieho telesa v močových cestách, litiázy, ako aj malígnych či benígnych ochorení dolných močových ciest (5).

Liečba hyperaktívneho močového mechúra zahŕňa nefarmakologické postupy (režimové

opatrenia, behaviorálne techniky), farmakoterapiu, a v rezistentných prípadoch neuromoduláciu či chirurgickú liečbu. Režimové opatrenia zahŕňajú úpravu nadmerného príjmu tekutín, najmä pred spaním, načasovanie podávania diuretik, vylúčenie kofeínu (teínu) a korených jedál, fajčenia, posilňovanie svalov panvového dna. Behaviorálne techniky zahŕňajú vedomú kontrolu nad močením, predlžovanie intervalov medzi močením, psychoterapiu. Pacient by si mal viesť mikčny denník. Chirurgická liečba sa indikuje iba u rezistentných pacientov, ktorí neodpovedajú na iný typ liečby a predstavuje napr. aplikáciu botulotoxínu do svaloviny močového mechúra, čím dochádza k dočasnému ochrnutiu detruzora (6, 7).

Farmakologická liečba predstavuje najčastejší spôsob liečby hyperaktívneho močového mechúra s 70–80% klinickou úspešnosťou vymiznutia príznakov počas podávania. V liečbe sa úspešne používajú anticholinergiká (antimuskariniká), β_3 -adrenergiká, spazmolytiká, antidepresíva a analógy vazopresínu. Najviac používanými sú anticholinergiká.

Anticholinergiká používané v liečbe hyperaktívneho močového mechúra

Anticholinergiká sú antagonisti acetylcholínu na muskarínovom receptore. Nízke dávky blokujú cholinergickú sekréciu slinných, bronchiálnych a potných žliaz; vyššie dávky

ovplyvňujú oko a myokard; a ešte vyššie dávky ovplyvňujú hladké svaly vnútorných orgánov gastrointestinálneho traktu, močového mechúra a bronchov. Anticholinergiká s terciárnym dusíkom v molekule prenikajú hematoencefalickou bariérou a majú aj centrálnu anticholinergickú účinky (8).

Z chemického hľadiska sú anticholinergiká amóniové deriváty, ktoré sa podľa počtu alkylových/ arylových substituentov delia na primárne, sekundárne, terciárne a kvartérne. Ich chemická štruktúra podmieňuje farmakokinetické vlastnosti jednotlivých látok. Kvartérne amóniové deriváty sú hydrofilné, zle sa absorbujú z gastrointestinálneho traktu, majú malú biologickú dostupnosť a neprenikajú hematoencefalickou bariérou (napr. trospium). Terciárne deriváty sú lipofilné, majú vyššiu biologickú dostupnosť a pomerne ľahko prenikajú hematoencefalickou bariérou. V závislosti od prítomnosti rôznych substituentov majú anticholinergiká rôzny biologický polčas, od ktorého sa odvíja dávkovanie liečiva. V prípade kratších biologických polčasov sa musia liečivá dávkovať viackrát denne alebo sa technologicky upravujú do liekových foriem s modifikovanou liberáciou (9). Väčšina anticholinergík sa metabolizuje v pečeni systémom cytochrómu P450 (najmä izoenzymami 3A4 a 2D6), čo môže viesť k vzniku liekových interakcií. Anticholinergiká sa odlišujú aj rôznou afinitou k jednotlivým podtypom muskarínových receptorov, s čím súvisí jednak ich klinická účinnosť (M2 a M3 selektivita), ale aj výskyt nežiaducich účin-

Tab. 1. Prehľad vybraných vlastností anticholinergík používaných pri liečbe hyperaktívneho močového mechúra (17–23)

	trospium	solifenacín	darifenacín	oxybutynín	tolterodín	fesoterodín	propiverín
Komerčný názov (príklad)	Spasmed	Vesicare, Urokur	Emselex	Kentera, Uroxal	Detrusitol	Toviaz, Tovedeso	Mictonorm
Chemická štruktúra	kvartérny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín
Selektivita voči M receptorom	neselektívny	M3	M3	M1/M3	neselektívny	neselektívny	neselektívny
Molekula	veľká	veľká	veľká	malá	veľká	veľká	malá
Lipofilita / hydrofilita	hydrofilné	lipofilný	lipofilný	lipofilný	lipofilný	lipofilný	lipofilný
Náboj	kladný	-	kladný	neutrálny	kladný	kladný	-
Substrát P-gp	áno	nie	áno	nie	nie	áno	nie
Biologický polčas (h)	5–21	45–68	12–20	2–3	3–4	7	14
Väzba na bielkoviny	50–80 %	98 %	98 %	85 %	96 %	50 %	95 %
Metabolizmus	N/A	CYP3A4	CYP3A4, 2D6	CYP3A4	CYP2D6, 3A4	plazmatické esterázy	CYP3A4
Spôsob podania	perorálne	perorálne	perorálne	perorálne, trasdermálne	perorálne	perorálne	perorálne
Dávkovanie	3x 15 mg	1x 5–10 mg	1x 7,5–15 mg	2–4x 5 mg	2x 1–2 mg (1x 4 mg)	1x 4–8 mg	2–3x 5–15 mg

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 bariéru. Môže spôsobovať poruchy spánku. Kvôli obsahuje 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 porovnávací 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 potenciovateľ 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-

vhodným liečivom hyperaktívneho močového mechúra u pacientov s kognitívnymi poruchami je oxybutynín (48). Štúdie s tolterodínom zahŕňali málo probandov, preto sa k jeho vplyvu na kognitívne funkcie treba vyjadrovať opatrne (12, 49).

Pacientke, u ktorej vyvstala klinická otázka z úvodu článku bolo nasadené trospium v počítočnej dávke 45 mg denne s dobrým klinickým efektom a bez výskytu nežiaducich účinkov. Po

štyroch týždňoch sa dávka znížila na 30 mg denne dlhodobo. Kvartérna štruktúra a hydrofilita molekuly limitujú prestup trospia hematoencefalickou bariérou a znižujú jeho vplyv na kognitívne funkcie u starších pacientov (50). Medzi trospiom a ostatnou medikáciou pacientky neboli identifikované žiadne potenciálne interakcie.

V prípade závažných kognitívnych porúch sa odporúča medziodborová spolupráca praktického

lekára s urológom, gynekológom, psychiatrom, geriatrom, klinickým farmakológom alebo klinickým farmaceutom. Farmakoterapia sa odporúča kombinovať s rôznymi behaviorálnymi technikami (51). Je vhodné zvážiť aj použitie liečiv z iných skupín, napr. β -agonistu mirabegron, desmopresín, u žien estrogény, u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty kombinované preparáty, vždy po posúdení klinického stavu a potrieb pacienta (52).

LITERATÚRA

- Bujdák P. Diagnostika a liečba dráždivého močového. *Via Pract* 2012; 9(2): 70–74.
- Irwin DE, Milsom I, Hunksar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306–1315.
- Goncalves F. Hyperaktívny močový mechúr. In: Hegyi L, Krajčík Š. Geriatria. Bratislava: Herba, 2010: 358–359.
- Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Murrin A, Clarkson B, Resnick NM. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2012; 31(5): 652–658.
- Chen JL, Chen SF, Jiang YH, Kuo HC. Practical points in the medical treatment of overactive bladder and nocturia in the elderly. *Tzu Chi Medical Journal* 2016; 28: 1–5.
- Corcos J, Przydacz M, Campeau L, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J* 2017; 11(5): E142–173.
- EAU. European Association of Urology Guidelines 2016 Edition. [Online] <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>. Cit. 02. 01. 2020
- Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder and Their Potential Effects on Cognitive Function in Older Patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2195–2201.
- Wiedmann A, Schwantes PA. Antimuscarinic drugs for the treatment of overactive bladder: are they really all the same? – A comparative review of data pertaining to pharmacological and physiological aspects. *Euro J Ger* 2007; 9(Suppl. 1): 29–42.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 565–578.
- Çetinel B, Onal B. Rationale for the Use of Anticholinergic Agents in Overactive Bladder With Regard to Central Nervous System and Cardiovascular System Side Effects. *Korean J Urol* 2013; 54: 806–815.
- Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract* 2008; 62(11): 1792–1800.
- Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(2): 235–246.
- Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012; 29(4): 259–273.
- Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol* 2017; 72(3): 389–399.
- Andersson KE. Drugs for the overactive bladder: are there differences in persistence and compliance? *Transl Androl Urol* 2017; 6(3): 597–601.
- Detrusitol SR 4 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=40418. Cit. 05. 01. 2020
- Emselex tbl plg 15 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=45798. Cit. 05. 01. 2020
- Kentera emp tdm 3,9 mg/ 24 h. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=42660. Cit. 05. 01. 2020
- Mictionormtbl flm 15 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=2698C. Cit. 05. 01. 2020
- Spasmed tbl flm 30 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=04998. Cit. 05. 01. 2020
- Toviaz tbl plg 8 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=3577 A. Cit. 05. 01. 2020
- Vesicare tbl flm 10 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=83218. Cit. 05. 01. 2020
- Cohn JA, Brown ET, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, Dmochowski RR. An update on the use of transdermal oxybutynin in the management of overactive bladder disorder. *Ther Adv Urol* 2016; 8(2): 83–90.
- Hesakkers J, Espuña Pons M, Tooze Hobson P, Chartier-Kastler E. Dealing with complex overactive bladder syndrome patient profiles with focus on fesoterodine: in or out of the EAU guidelines? *Res Rep Urol* 2017; 9: 209–218.
- Oka T, Nakano K, Kirimoto T, Matsuura N. Effects of Antimuscarinic Drugs on Both Urinary Frequency and Cognitive Impairment in Conscious, Nonrestrained Rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 87: 27–33.
- Topinková E. Farmakoterapie urgentní inkontinencie a hyperaktívneho mechúra u seniorů. *Urol praxi* 2017; 18(4): 148–153.
- Verner P. Porovnaní účinnosti a vedľajších účinků anticholinergik při léčbě OAB. *Urolog pro Praxi* 2010; 11(5): 241–246.
- Painter CE, Suskind AM. Advances in Pharmacotherapy for the Treatment of Overactive Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2019; 14: 377–384.
- Koitaabashi R, Uchida Y. Analysing the relationship between cognition and urine storage function. *Int J Urol Nurs* 2019; 13(2): 51–56.
- Suskind AM. The Aging Overactive Bladder: a Review of Aging-Related Changes from the Brain to the Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2017; 12(1): 42–47.
- Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. *CNS Neurol Ther* 2012; 18: 167–174.
- Moga DC, Abner EL, Wu Q, Jicha GA. Bladder antimuscarinics and cognitive decline in elderly patients. *Alzheimer's Dement (NY)* 2017; 3: 139–148.
- Harwood D. Good prescribing in dementia: a brief guide. *The Journal of Dementia Care* 2013; 21(4): 23–25.
- Yang YW, Liu HH, Lin TH, Chuang HY, Hsieh T. Association between different anticholinergic drugs and subsequent dementia risk in patients with diabetes mellitus. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175335.
- Woodford HJ. Anticholinergic Drugs for Overactive Bladder in Frail Older Patients: The Case Against. *Drugs Aging* 2018; 35(9): 773–776.
- Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, Multicentre, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Study Investigating the Effect of Solifenacin and Oxybutynin in Elderly People with Mild Cognitive Impairment: The SENIOR Study. *Eur Urol* 2013; 64(1): 74–81.
- Kay G, Crook T, Rekeke L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006; 50(2): 317–326.
- Kay GG, Staskin DR, MacDiarmid S, McIlwain M, Dahl NV. Cognitive effects of oxybutynin chloride topical gel in older healthy subjects: a 1-week, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 707–714.
- Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 4: 1294–1300.
- Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173(2): 493–498.
- Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (9): 279–1286.
- Kay GG, Maruff P, Scholfield D, et al. Evaluation of Cognitive Function in Healthy Older Subjects Treated with Fesoterodine. *Postgrad Med* 2012; 124(3): 7–15.
- Oelke M, Murgas S, Schneider T, Heßdörfer E. Influence of propiverine ER 30 mg once daily on cognitive function in elderly female and male patients with overactive bladder: a non-interventional study to assess real life data. Barcelona. 2013; 43rd Annual Meeting of the International Continence Society. Poster 201. [Online] <https://www.ics.org/2013/abstract/201>. Cit. 13. 01. 2020
- www.clinicaltrials.gov. Higher Neural Changes Following Anticholinergic, Beta 3 Agonist, or Placebo in Patients With Overactive Bladder. NCT03817931. [Online] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03817931>. Cit. 12. 01. 2020
- Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 17(17): 861–875.
- Ballert KN, Bales GT. Dementia and Overactive Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2013; 8: 57–61.
- Robinson D, Arakitis G. Anticholinergic therapy: A case-based approach. *Case Reports in Women's Health* 2020; 25: e00164.
- Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and Memory. *Dry but Forgetful. Arch Neurol* 2003; 60(5): 771–773.
- McFerren SC, Gomelsky A. Treatment of Overactive Bladder in the Elderly Female: The Case for Trospium, Oxybutynin, Fesoterodine and Darifenacin. *Drugs Aging* 2015; 32(10): 809–819.
- Wagg A. Treating overactive bladder in the elderly. *Can Urol Assoc J* 2011; 5(5 Suppl. 2): S149–S151.
- Green AR, Segal J, Tian J, et al. Use of bladder antimuscarinics in older adults with impaired cognition. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(2): 390–394.