

Nežádoucí účinky anticholinergik užívaných v léčbě hyperaktivního močového měchýře na centrální nervový systém

Adverse effects of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder on the central nervous system

Jan Krhut^{1,2}, Kateřina Ryšánková^{1,2}, Roman Zachoval³

¹Urologická klinika FN Ostrava

²Katedra chirurgických oborů, LF OU Ostrava

³Urologická klinika 3. LF UK a FTN Praha

Došlo: 25. 6. 2024

Přijato: 19. 8. 2024

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Jan Krhut, Ph.D.
Urologická klinika FN Ostrava
Tř. 17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: jan.krhut@fno.cz

Střet zájmů: JK – konzultant pro Stimvia, Medtronic, Coloplast, Promedon; přednášející pro Astellas; KR – bez střetu zájmů; RZ – konzultant pro Coloplast, Promedon.

Prohlášení o podpoře: Vznik této práce nebyl žádným způsobem podporován.

SOUHRN

Krhut J, Ryšánková K, Zachoval R. Nežádoucí účinky anticholinergik užívaných v léčbě hyperaktivního močového měchýře na centrální nervový systém.

Podávání anticholinergik je základem terapie hyperaktivního močového měchýře. Jejich efektivita byla prokázána v řadě velkých randomizovaných studií. V poslední době je věnována velká pozornost nežádoucím účinkům anticholinergik užívaných v léčbě hyperaktivního močového měchýře na centrální nervový systém.

Současná literární evidence ukazuje na sice nízké, ale reálné riziko zhoršení kognitivních funkcí a rozvoje demence při dlouhodobém užívání anticholinergik, zejména oxybutininu a tolterodinu. Před zahájením léčby anticholinergiky by měl být zvažován benefit a potenciální riziko u každého individuálního pacienta. Zvýšené opatrnosti je třeba zejména u pacientů s preexistujícím kognitivním deficitem. Při selhání léčby anticholinergiky nebo při výskytu nežádoucích účinků je třeba časně zvažovat nasazení léčby z dalších linií léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hyperaktivní močový měchýř, anticholinergika, muskarinové receptory, kognitivní postižení, demence.

SUMMARY

Krhut J, Ryšáková K, Zachoval R. Adverse effects of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder on the central nervous system.

Administration of anticholinergics represents the mainstay of overactive bladder therapy. Their efficacy has been proven in a number of large randomized trials. Recently, much attention has been paid to the adverse effects of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder on the central nervous system.

Current literature evidence shows a low but real risk of cognitive impairment and the development of dementia with long-term use of anticholinergics, particularly oxybutynin and tolterodine. Before starting anticholinergic therapy, the benefits and potential risk should be carefully considered for each individual patient. Particular caution is required in patients with pre-existing cognitive impairment. If anticholinergic treatment fails or side effects occur, alternative treatment options should be considered early.

KEY WORDS

Overactive bladder, anticholinergics, muscarinic receptors, cognitive impairment, dementia.

.....

ÚVOD

Hyperaktivní močový měchýř je symptomový komplex, postihující 10–12 % dospělé populace. Jeho diagnostika a léčba je součástí běžné klinické práce většiny urologů. V posledních letech se objevují data o zvýšeném riziku kognitivního postižení a rozvoje demence u pacientů užívajících anticholinergika (1). Cílem práce je proto přinést stručný narativní přehled dostupné evidence na toto téma, zasadit jej do širšího kontextu a poskytnout praktická doporučení pro předepisování anticholinergik v běžné urologické praxi.

HYPERAKTIVNÍ MOČOVÝ MĚCHÝŘ

Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB) je symptomový komplex, který je definován

jako závažná urgence s urgentní inkontinencí nebo bez ní, většinou provázená zvýšenou frekvencí močení a nykturiemi (2). Pokud není identifikována primární příčina, hovoříme o idiopatickém OAB. V současné době je jasné, že existuje řada odlišných fenotypů OAB s odlišnou patofyziologií (3). I když je v současné době zdůrazňována snaha o individualizovanou léčbu u jednotlivých fenotypů, je farmakoterapie anticholinergiky jedním ze základních kamenů léčby OAB (4). U nás jsou používány oxybutynin, tolterodin, trospium, propiverin, solifenacin a darifenacin. Jejich efektivita v léčbě OAB byla prokázána v řadě velkých studií (5). Účinnost je srovnatelná napříč všemi dostupnými anticholinergiky, liší se však jejich bezpečnostní profil, tedy spektrum, frekvence a závažnost nežádoucích účinků (6, 7). Kromě dobře známých specifických nežádoucích účinků anticholinergik, jako jsou sucho v ústech, obstipace a rozmazané vidění, bylo v posledních dvou dekadách opakovaně popsáno rovněž riziko negativního ovlivnění kognitivních funkcí a zvýšené riziko vývoje demence (8).

KOGNITIVNÍ POSTIŽENÍ A DEMENCE

Pro správné pochopení tohoto přehledu je třeba vysvětlit rozdíl mezi kognitivním postižením a demencí.

Kognitivní postižení je definováno jako objektivně prokazatelný deficit různých domén kognitivních schopností (paměť, pozornost, rozhodování, řešení problémů), který je závažnější, než bychom očekávali vzhledem k věku a vzdělání jedince, ale který zároveň neinterferuje s jeho běžnými denními aktivitami a soběstačností (9). Patofyziologickým podkladem kognitivního postižení je poškození tkáně mozku, zejména v oblasti kory, thalamu, bazálních ganglií, ale i bílé hmoty, které může být způsobeno řadou faktorů (metabolické, toxické, ischemické apod.). Důležité je, že kognitivní postižení může být za určitých okolností reverzibilní.

Naproti tomu demence je definována jako nevratná ztráta kognitivních funkcí, která působí postupnou ztrátu soběstačnosti jedince. Podkladem

demence jsou jasně definované histopatologické změny mozkové tkáně (inkluze beta-amyloidu a Tau proteinu v případě Alzheimerovy demence, Lewyho tělíska u Lewyho demence apod.). Nejčastější je Alzheimerova demence, jejíž věkově specifická incidence je asi 1 % u osob mladších 65 let, ale až 6 % u osob ve věku 85 let (10). Prevalence navíc dále rychle roste. Popis dalších typů demence (frontotemporální demence, Creutzfeldt-Jakobova nemoc, subkortikální vaskulární demence atd.) zdaleka přesahuje rámec tohoto sdělení. Kognitivní postižení je obligatorním časným stadiem demence, na druhé straně „pouze“ 3–30 % pacientů s kognitivním postižením progreduje do demence (11).

PATOFYZIOLOGIE NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ANTICHOLINERGIK NA CNS

Acetylcholin je jedním ze základních neurotransmiterů zajišťujících přenos vzruchu v centrálním i periferním nervovém systému (somatickém i vegetativním). Cholinergní receptory se dělí na nikotinové a muskarinové, které zajišťují různý efekt na cílové tkáně a struktury. Velmi zjednodušeně lze říci, že nikotinové receptory zajišťují zejména

postsynaptický přenos vzruchu na nervosvalové ploténce a v periferních autonomních gangliích. V CNS naproti tomu ovlivňují zejména uvolňování působků z presynaptických zdrojů. Muskarinové receptory se nacházejí v buňkách efektorových autonomních orgánů inervovaných postgangliovými parasympatickými nervy. V CNS se nacházejí zejména v kortexu, hippocampu a thalamu (12). Na úrovni CNS se muskarinové receptory zapojují do řady zásadních funkcí, jako jsou regulace bazální pozornosti a spánkových cyklů, zpracování senzomotorických aferencí přicházejících z periferie, učící procesy, paměť a řada dalších (13). Celkem bylo identifikováno pět subtypů muskarinových receptorů (M1–M5), které se liší funkcí a lokalizací v lidském těle (Tab. 1) (14, 15).

V CNS mají nejvyšší denzitu subtypy M1, M2 a M4. Útlum cholinergního přenosu (zejména na M1 receptorech) je považován za zásadní faktor v patofyziologii kognitivního postižení a demence (16). V dolních močových cestách jsou predominantně zastoupeny subtypy M2 a M3, přičemž se nepodílejí jen na regulaci kontraktility detruzoru, ale i na generování a zpracování aferentních signálů o náplni močového měchýře, které jsou následně vedeny do CNS. Z překryvu distribuce jednotlivých subtypů M receptorů v CNS a dolních močových cestách vyplývá potenciální ovlivnění

Tab. 1. Distribuce a funkce muskarinových receptorů

Tab. 1. Distribution and function of muscarinic receptors

Receptor	Distribuce	Funkce
M1	CNS, GIT, slinné žlázy, autonomní ganglia	↑ kognitivní funkce a pozornost, emoce, učení ↑ sekreční aktivita žláz ↑ transmise na autonomních gangliích ↓ sekrece dopaminu a lokomoce
M2	Srdce, hladká svalovina, autonomní nervová zakončení, urogenitální trakt, CNS	↓ srdeční frekvence ↑ kontraktilita hladké svaloviny ↑ atrioventrikulární konduktivita ↓ transmise na autonomních gangliích
M3	Hladká svalovina, žlázy, srdce, urogenitální trakt, CNS	↑ kontraktilita hladké svaloviny ↑ sekreční aktivita žláz ↑ mióza ↑ vazodilatace ↓ sekrece dopaminu a lokomoce
M4	CNS	↑ sekrece dopaminu a lokomoce ↑ analgezie
M5	CNS	↑ vazodilatace cerebrálních arterií

Zkratky: CNS – centrální nervový systém, GIT – gastrointestinální trakt

Abbreviations: CNS – central nervous system, GIT – gastrointestinal system

funkce CNS při použití anticholinergik k léčbě OAB.

Míra tohoto rizika u jednotlivých anticholinergik je ovlivněna řadou faktorů – receptorovou selektivitou, lipofilitou, molekulovou hmotností, prostupností hematoencefalickou bariérou a dalšími farmakokinetickými vlastnostmi (biologická dostupnost, vazba na proteiny, distribuční objem, eliminační poločas) (17). Riziko plynoucí z užívání anticholinergik může dále zvyšovat řada faktorů na straně pacienta. Například diabetes výrazně zvyšuje prostupnost hematoencefalické bariéry, což vede k přímé expozici mozkové tkáně anticholinergikům (18).

KLASIFIKACE ANTICHOLINERGIK PODLE MÍRY NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ NA CNS

Nejčastěji používanou klasifikací anticholinergik podle jejich nežádoucích účinků na kognitivní funkci je Anticholinergic cognitive burdenscale (ACB scale). Ta přiděluje celkem 88 lékům s anticholinergním účinkem skóre 1–3, přičemž skóre 3 znamená nejvyšší riziko negativního ovlivnění kognitivních funkcí (19). Podle této škály jsou do nejrizikovější skupiny se skóre 3 řazeny oxybutinin a tolterodin. V poslední době byla škála aktualizována a doplněna o klasifikaci dalších 129 používaných léků (20).

CELKOVÁ ANTICHOLINERGNÍ NÁLOŽ

Je známo, že prevalence OAB pozitivně koreluje s věkem a že pacienti s OAB trpí větším počtem komorbidit než stejně staří pacienti, kteří OAB netrpí (21). To vede ke zvýšenému výskytu polypragmázie (užívání více než 5 léků současně) u těchto pacientů. Prevalence polypragmázie u osob starších 65 let je odhadována na více než 27 % (22). Řada léků využívaných v léčbě deprese, psychóz, neurologických chorob, alergií, dysfunkcí gastrointestinálního traktu a spasticity má anti-

cholinergní efekt. Vzájemná kombinace těchto léků, případně jejich kombinace s anticholinergiky předepisovanými k léčbě OAB, může vést ke zvyšování celkové anticholinergní zátěže organismu (23). Ten může být dále zhoršován současným užíváním léků, které inhibují aktivitu cytochromu P-450 2D6. Tento enzym se významně podílí na metabolismu a eliminaci více než 25 % běžně užívaných léků v humánní medicíně. Inhibice tohoto enzymu proto vede ke vzestupu sérových hladin a prolongaci jejich eliminace (24). Mezi nejpotentnější inhibitory cytochromu P-450 2D6 patří některá antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, bupropion, venlafaxin, sertralin, nortryptilin, escitalopram), antipsychotika (thiotidazin, clozapin, risperidon), antiarytmika (amiodaron), antiandrogeny (abirateron), antihypertenziva (pindolol, amlodipin, propranolol), antiulceróza (ranitidin, cimetidin, omeprazol), některá antibiotika, ale i mirabegron a vardenafil a mnohé další (25).

Bohužel v současné době nemáme k dispozici jednoduchý, a přitom spolehlivý nástroj, jak celkovou anticholinergní zátěž organismu měřit. Nicméně počet a druh konkomitantních léků, jejich potenciální interakce a celková možná anticholinergní zátěž jsou faktory, které by měl urolog zvažovat při stanovování každé léčebné strategie, a to zejména v případě OAB.

VLIV ANTICHOLINERGIK POUŽÍVANÝCH V LÉČBĚ OAB NA KOGNITIVNÍ FUNKCE

Krátkodobé používání

U oxybutininu bylo pozorováno již při krátkodobém podávání negativní ovlivnění paměti a pozornosti a byly zaznamenány změny na EEG (26, 27). U ostatních anticholinergik nebylo zaznamenáno při krátkodobém použití negativní ovlivnění kognitivního výkonu.

Společnými limitacemi dosud provedených studií na toto téma je absence placebové větve nebo aktivního komparátoru a rozdílné nástroje použité pro hodnocení kognitivních funkcí, což

Tab. 2. Nejčastěji používaná léčiva s anticholinergním účinkem (podle Ramos H et al. (20))**Tab. 2.** Most frequently prescribed drugs with anticholinergic effect (according to Ramos H et al. (20))

Slabý Ach efekt		Střední Ach efekt		Silný Ach efekt	
Název	ATC	Název	ATC	Název	ATC
Atenolol	C07AB03	Baclofen	M03BX01	Amitryptilin	N06AA09
Betaxolol	C07AB05	Cimetidin	A02BA01	Atropin	A03BA01
Captopril	C09AA01	Olanzapin	N05AH03	Chlorphenamin	R06AB04
Cinnarizin	N07CA02	Quetiapin	N05AH04	Chlorpromazin	N05AA01
Citalopram	N06AB04	Tramadol	N02AX02	Chlorprotixen	N05AF03
Codein	R05DA04			Emepronium	G04BD01
Cortison	H02AB10			Imipramin	N06AA02
Diazepam	N05BA01			Propanthelin	A03AB05
Digoxin	C01AA05			Scopolamin	A04AD01
Fentanyl	N01AH01				
Furosemid	C03CA01				
Levodopa	N04BA02				
Metformin	A10BA02				
Mirtazapin	N06AX11				
Sertralin	N06AB06				
Warfarin	B01AA03				

Zkratky: Ach efekt – anticholinergní efekt, ATC – kód anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv

Abbreviations: Ach efekt – anticholinergic effect, ATC – Anatomical Therapeutic Chemical code

ztěžuje vzájemné porovnání těchto studií. Navíc do většiny těchto studií byli zařazováni zdraví subjekty bez kognitivního deficitu a bez přítomnosti symptomů OAB (28).

Dlouhodobé používání

Dlouhodobé podávání oxybutininu je spojeno se zvýšeným rizikem kognitivního postižení ve smyslu zhoršení celkové i selektivní paměti a reakčního času. U ostatních anticholinergik nebyl prokázán jednoznačný efekt na kognici (29). Nutno však dodat, že dostupná data se týkají subjektů bez preexistujícího kognitivního deficitu a bez závažných neurologických onemocnění CNS.

ANTICHOLINERGIKA A RIZIKO ROZVOJE DEMENCE

Zatím je k dispozici jen velmi málo studií, které by byly primárně zaměřeny na riziko demence při dlouhodobém užívání anticholinergik určených pro léčbu OAB.

Shodně v nich je reportováno vyšší relativní riziko vzniku demence při užívání anticholinergik na OAB (odds ratio 1,13–1,22), zejména v případě užívání oxybutininu a tolterodinu (28). Při hodnocení absolutního rizika uvádí Richardsonová et al. 1–5% riziko vzniku demence v horizontu 15–20 let (30). I tyto studie jsou však spojeny s některými metodologickými limitacemi. Především je známo, že u velkého procenta pacientů vzniká OAB při snížené schopnosti CNS řídit mikční reflex. OAB patří proto k jednomu z nejčasnějších klinických příznaků degenerativních procesů v CNS, zejména v korových oblastech mozku. Nelze proto vyloučit, že u řady pacientů zařazovaných do výše citovaných studií byla anticholinergika podávána pro symptomy OAB, které byly ve skutečnosti již prodromálními příznaky demence. To může vést samozřejmě k zásadnímu ovlivnění výsledků, protože u těchto pacientů by se demence rozvinula i bez podávání anticholinergik. Navíc je velmi těžké určit, zda je vztah mezi anticholinergiky a rozvojem demence epidemiologickou asociací nebo vztahem kauzálním.

NEJASNOSTI A KONTROVERZE

Cílem práce je upozornit na problém, který je v běžné urologické praxi dosud přehlížen. Bohužel však tento přehled není schopen odpovědět na všechny relevantní otázky, které nás s tímto tématem mohou napadat. Nemůžeme například sestavit žebříček anticholinergik dle „šetrnosti k CNS“ a tedy dát doporučení, které anticholinergikum použít jako první volbu. Efekt anticholinergik na CNS je natolik komplexní a multifaktoriálně podmíněný, že preferovat některé anticholinergikum na podkladě hodnocení jednoho hlediska (afERENCE/selektivita k subtypům muskarinových receptorů, průchodnost hematoencefalickou bariérou atd.) by bylo zavádějící. Navíc je třeba si uvědomit, že řada těchto informací byla získána na podkladě animálních experimentů a nejsou vždy beze zbytku přenositelné do humánní medicíny (31). Data dostupná z klinických studií naopak umožňují formulovat doporučení, kterým anticholinergikům se snažit vyhnout v první linii.

Stejně tak nám v současnosti dostupná data neumožňují přijmout stanovisko ke kombinaci anticholinergika a mirabegronu s ohledem na jeho aktivitu jako inhibitoru cytochromu P-450 2D6. A podobných nejasností je řada. Je proto jasné, že je zde aktuální potřeba dalších dobře designovaných studií zaměřených na komplexní efekt anticholinergik a případné lékové interakce nejen v oblasti léčby OAB.

SHRNUTÍ PRO PRAXI

I když je v otázce kognitivního postižení a rozvoje demence při užívání anticholinergik pro léčbu OAB řada nejasností, nelze tato rizika podceňovat. Na druhé straně není důvod k plošnému odmítání anticholinergik v léčbě OAB. Při stanovování léčebného plánu pro pacienty s OAB bychom měli postupovat racionálně, vycházet z individuálního posouzení stavu a potřeb každého pacienta a v každodenní klinické praxi dodržovat následující doporučení (18, 32):

- Vždy bychom měli posuzovat benefit a možná rizika podávání anticholinergik u konkrétního pacienta.
- Vždy bychom měli zhodnotit kognitivní stav pacienta. Ve většině případů jsme schopni orientačně zhodnotit kognici během rozhovoru s pacientem (pamatuje si pacient užívané léky?, pamatuje si prodělané choroby?, odpovídá přiléhavě?, je schopen formulovat své myšlenky?, obrací se o pomoc s odpověďmi na otázky k doprovodu?). V případě pochybností je možno zvažovat odborné vyšetření kognice.
- Vždy bychom měli znát všechny léky, které pacient užívá a posoudit případné nebezpečí kumulativní anticholinergní expozice.
- Měli bychom preferovat podávání moderních anticholinergik a vyhnout se podávání oxybutininu.
- Měli bychom se vyhnout podávání anticholinergik u osob s již přítomným kognitivním deficitem. U těchto pacientů bychom měli primárně zvažovat podání beta-3-mimetik.
- Obzvláštní opatrnosti je při preskripci anticholinergik třeba dbát u pacientů s diabetem.
- Vždy bychom po 3–6 týdnech po nasazení anticholinergik měli ověřit, jestli je medikace efektivní.
- U dlouhodobých uživatelů bychom měli jednou za čas anticholinergika na určitý čas přechodně vysadit (cca na 2 týdny). Pokud nedojde po vysazení anticholinergik ke zhoršení symptomů OAB, resp. po opětovném nasazení ke zlepšení symptomů OAB, nemá smysl je dále podávat.
- U všech stávajících uživatelů bychom měli cíleně pátrat po známkách případného rozvoje kognitivního postižení během podávání anticholinergik.
- Vždy bychom měli indikovat nejnižší dávky nutné k dosažení žádoucího efektu. V mnohých případech lze zvažovat i intermitentní podávání (on-demand).
- Vždy bychom měli zvažovat alternativní způsoby léčby (behaviorální terapie, beta-3-mimetika, neuromodulace) s výhodnějším bezpečnostním profilem.

ZÁVĚR

Dostupná data potvrzují nízké, ale reálné riziko ovlivnění kognitivního výkonu a rozvoje demence při

dlouhodobé expozici anticholinergikům používaným v léčbě OAB. Vždy bychom proto měli pečlivě zvažovat poměr mezi očekávaným benefitem a potenciálními riziky v případě konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(8): 1477–1483.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010; 21(1): 5–26.
3. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol.* 2019; 75(6): 988–1000.
4. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2022; 82(1): 49–59.
5. He W, Huang G, Cui W, et al. Comparative assessment of efficacy and safety of approved oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2023; 49(5): 535–563.
6. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38(2): 525–534.
7. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One.* 2011 Feb 23; 6(2): e16718.
8. Kim YJ, Tae BS, Bae JH. Cognitive Function and Urologic Medications for Lower Urinary Tract Symptoms. *Int Neurourol J.* 2020; 24(3): 231–240.
9. Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, et al. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16(9): 731–739.
10. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, Wilson RS, Evans DA. Prevalence and incidence of clinically diagnosed Alzheimer's disease dementia from 1994 to 2012 in a population study. *Alzheimers Dement.* 2019; 15(1): 1–7.
11. Plassman BL, Langa KM, McCammon RJ, et al. Incidence of dementia and cognitive impairment, not dementia in the United States. *Ann Neurol.* 2011; 70(3): 418–426.
12. Tiwari P, Dwivedi S, Singh MP, Mishra R, Chandy A. Basic and modern concepts on cholinergic receptor: A review. *Asian Pac J Trop Dis.* 2013; 3(5): 413–420.
13. Lebois EP, Thorn C, Edgerton JR, Popielek M, Xi S. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2018; 136(Pt C): 362–373.
14. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev.* 1998; 50(2): 279–290.
15. Brann MR, Ellis J, Jørgensen H, Hill-Eubanks D, Jones SV. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes: localization and structure/function. *Prog Brain Res.* 1993; 98: 121–127.
16. Messer WS Jr, Bohnett M, Stibbe J. Evidence for a preferential involvement of M1 muscarinic receptors in representational memory. *Neurosci Lett.* 1990; 116(1–2): 184–189.
17. 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(5): 565–78.
18. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J.* 2021; 32(10): 2693–2702.

19. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the ageing brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008; 4: 311–320.
20. Ramos H, Moreno L, Pérez-Tur J, et al. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. *J Pers Med*. 2022 Feb 3; 12(2): 207.
21. Ganz ML, Liu J, Zou KH, Bhagnani T, Luo X. Real-world characteristics of elderly patients with overactive bladder in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(12): 1997–2005.
22. Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, et al. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: Data from the National Health Survey 2017. *Med Clin (Barc)*. 2019; 153(4): 141–150.
23. Hanlon P, Quinn TJ, Gallacher KI, et al. Assessing Risks of Polypharmacy Involving Medications With Anticholinergic Properties. *Ann Fam Med*. 2020; 18(2): 148–155.
24. Rutman MP, Horn JR, Newman DK, Stefanacci RG. Overactive Bladder Prescribing Considerations: The Role of Polypharmacy, Anticholinergic Burden, and CYP2D6 Drug-Drug Interactions. *Clin Drug Investig*. 2021; 41(4): 293–302.
25. www.go.drugbank.com, přístup 1. 6. 2024.
26. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN, Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6): 615–626.
27. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41(6): 636–44.
28. Welk B, Richardson K, Panicker JN. The cognitive effect of anticholinergics for patients with overactive bladder. *Nat Rev Urol*. 2021; 18(11): 686–700.
29. Naseri A, Sadigh-Eteghad S, Seyed-Sahebari S, et al. Cognitive effects of individual anticholinergic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2023 May 29; 17: e20220053.
30. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018 Apr 25; 361: k1315.
31. Yoshida A, Fujino T, Maruyama S, et al. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: bladder selectivity based on in vivo drug-receptor binding characteristics of antimuscarinic agents for treatment of overactive bladder. *J Pharmacol Sci*. 2010; 112(2): 142–50.
32. Zillioux J, Welk B, Suskind AM, Gormley EA, Goldman HB. SUFU white paper on overactive bladder anticholinergic medications and dementia risk. *Neurourol Urodyn*. 2022; 41(8): 1928–1933.