

Antikolinergilised ravimid ja nende eripärad

Antikolinergilised ravimid ehk kolinoblokaatorid inhibeerivad atsetüülkoliini retseptoreid kesknärvisüsteemis ja perifeersetes kudedes, mille tulemusena väheneb neurotransmitteri atsetüülkoliini eritumine. Atsetüülkoliin on oluline neurotransmitter ehk aine, mis osaleb närviimpulsi ülekandel.



**LJUBOV
GRIGOROVA**

proviisor
Ujula Konsumi apteek
Maarjamõisa apteek

Näiteks aktiveerub atsetüülkoliini toimel pärast sööki meie seedeelundkonna töö, samuti on sellel mitmeid ülesandeid, mis on seotud aju tööga: mälu ja tähelepanu hoidmine, lihastoonuse ja koordineerimise kontroll (1). Selle retseptoreid võib omakorda jagada **muskariinitundlikeks** (M-kolinoretseptorid) ja **nikotiinitundlikeks** (N-kolinoretseptorid). M-kolinoretseptorid asuvad kesknärvisüsteemis (KNS) ning ka perifeersetes kudedes – erinevates näärmetes, veresoonte endoteelis, organite silelihastes. N-kolinoretseptorid asuvad KNS-is ning osalevad neuromuskulaarsel ülekandel.

Antikolinergilisi ravimeid kasutatakse kõige rohkem astma ja obstruktiivse kopsuhaiguse ravis, üliaktiivse põie sündroomi ja kusepidamatuse sümptomite leevendamiseks, Parkinsoni tõve ravi osana, samuti depressiooni ja allergia raviks.

Eestis kasutatakse antikolinergilisi ravimeid suhteliselt vähe ja mõnel neist ei ole süsteemset toimet. Samas on piisavalt ravimeid, mis omavad teatud antikolinergilist aktiivsust, kuid otseselt ei kuulu antikolinergiliste ravimite hulka, näiteks mõned antidepressandid ja antihistamiinikumid.

Antikolinergilised ravimid Eestis

Atropiin ja **skopolamiin**. Need on looduslikud ained, mis sisalduvad *Solana-ceae* perekonna taimedes, näiteks karumustikas (*Atropa belladonna*), ogaõunas (*Datura stramonium*) ja koerapöörirohus (*Hyoscyamus niger*).

Atropiini kasutatakse Eestis intensiivravivis antidoodina antikoliinesteraasi pärssivate ainete (organofosfaadid, karbamiidid) põhjustatud mürgistusnähtude ning teatud seenemürgistuste korral (2).

Samuti kasutatakse atropiini sisaldavaid silmatilku lühinägevuse süvenemise aeglustamiseks, mida tänapäeval peetakse kõige efektiivsemaks ravimeetodiks lühinägevuse arengu pidurdamisel (3).

Mõlemad atropiini ravimvormid on arstide erialaorganisatsiooni taotlusega ravimite nimekirjas. Atropiini silmatilkasid valmistatakse haiglates aseptilise ravimpreparaadina.

“Eestis kasutatakse antikolinergiliseid ravimeid suhteliselt vähe ja mõnel neist ei ole süsteemset toimet.

Skopolamiini transdermaalseid plaastreid ja infusiooni kasutatakse palliatiivravivis iivelduse ja oksendamise vähendamiseks, kuid transdermaalsel ravimvormil ei ole Eestis müügiluba (4).

Muuhulgas on Eesti turul ka registreeritud antikolinergilised ravimid, mida väljastatakse patsientidele sageli jae-müügiapteekidest.

Tsüklopentolaat. Oftalmoloogias kasutatakse tsüklopentolaati sisaldavaid silmatilku silmapõhja uuringutel pupilli laiendamiseks. Vaatamata paiksele manustamisele võib toimeaine anda ka süsteemset toimet, mis väljendub tahhükardia ja peeringlusena.

Ipratropium ja **tiotropium**. Bronhiaalastma ravis inhalatsioonpreparaatidena kasutatavad ipratropium ja tiotropium kopsudest ja seedetraktist praktiliselt ei imendu, samuti ei läbi need hematoentsefaalbarjääri.

Ipratropiumiga kombinatsiooni-preparaat leidub ka lokaalse toimega nasaalsete preparaatide valikus, mille manustamise tagajärjel väheneb sekreedi eritus ninalimaskestalt.

Triheksüfenidüül. Seda kasutatakse Parkinsoni tõve ravis domineeriva tremori korral ning ravimite tingitud ekstrapüramidaalsete häirete ravis.

Tritsüklilised antidepressandid ning vanema põlvkonna antihistamiinikumid. Tugev antikolinergiline efekt on oma- ne ka tritsüklilistele antidepressantidele (amitriptüliin, nortriptüliin, klomipra- miin) ning vanema põlvkonna antihista- miinikumidele (näiteks kloorfenamiin ja klematsiin). Võrreldes uuema põlvkonna esindajatega tekitavad vanema põlvkon- na antihistamiinikumid kõrvaltoimena sedatsiooni just antikolinergilise aktiiv- suse tõttu.

Oksübutüniin. Enimkasutatav ravim tungikontinetsi korral, samas piiravad selle kasutamist sagedased kõrvaltoi- med, mis esinevad kuni 80%-l kasutaja- test (5). Eakatel patsientidel soovitatakse tavaannuse asemel (5 mg 2–3 korda öö- päevas) alustada redutseeritud annusega (2,5 mg 2 korda päevas) ning kohandada annust vastavalt ravivastusele ja -tal- vusele (6).

Kõige rohkem kasutataksegi antiko- linergilisi preparaate tungikontinet- si ravis. Põie silelihaste kontraktsioone vahendavad parasümpaatilised mus- kariinergilised kolinoretseptorid, seega pärsvad M-kolinoblokaatorid kusepõie lihaskontraktsiooni aktiivsust, vähendavad kontraktsioonide tugevust ja suurenda- vad põie funktsionaalset mahtu. (5)

Järjest rohkem kasutatakse ka uuemaid antikolinergilisi preparaate – **tolterodiini, trospiumi, solifenatsiini**. Nende ravi- mite antikolinergilist aktiivsust peetakse mõõdukaks ning lisaks omavad need selektiivsemat toimet nii põiele kui ka süljenäärmetele. Ühes uuringus võrreldi tolterodiini ja oksübutüniini efektiivsust ning järeldati, et kahe toimeaine tugevus on sarnane, kuid tolterodiini kasutami- sel esineb tänu selle halvale tungimisele KNS-i vähem suukuivust ja kognitiivseid kõrvaltoimeid. (7)

Antikolinergilised kõrvaltoimed

Antikolinergilised ravimid pärsvad pa- rasümpaatilise närvisüsteemi aktiivsust, millest tulenevad ka nende ravimite sa- gedasemad kõrvaltoimed (8):

- kusepõie lihaskontraktsiooni toonuse lan- gus – uriinipeetus;
- seedemotoorika aeglustumine – kõhukinnisus;
- näärmete sekretsiooni vähenemine – suu ja silmade limaskestast kuivus;

“Kõige rohkem kasutataksegi antikolinergilisi preparaate tungikontinetsi ravis.

- silma siserõhu tõus;
- tahhükardia;
- ähmane nägemine, pearinglus, se- datsioon – suurenenud kukkumis- risk;
- söögitoru alumise sfinkteri lõõgastu- mine – refluksahaiguse tekke risk (5).

Antikolinergilised kõrvaltoimed on eri- ti sagedased eakatel patsientidel, seda muutunud farmakokineetiliste protses- side, kaasuvate haiguste, polüfarmaatsia ning hapruse tõttu, mis omakorda võib viia kukkumiste, deliiriumi ning pikema kasutamise puhul ka kognitiivse languse ning dementsuseni. Kognitiivsete häirete ja dementsuse korral tuleb antikolinergi- liste preparaatide kasutamist vältida. (9)

Õnneks on paljud loetletud kõrvaltoi- metest ennetatavad ning ravimite kasu- tamist saab muuta talutavamaks.

“Antikolinergilised ravimid pärsvad parasümpaatilise närvisüsteemi aktiivsust, millest tulenevad ka nende ravimite sagedasemad kõrvaltoimed.

Suukuivus. Antikolinergilise toimega ra- vimi väljastamisel tasub patsiendi tähele- panu juhtida suutervisele, sest suukuivuse tagajärjel suureneb hambakaariese, mine- ralisatsiooni häirete, hammaste tundlik- kuse suurenemise ja suukandidoosi risk. Adekvaatne sülje teke on vajalik seedimis- protsessi alustamiseks ja toidu neelami- seks, ebapiisav sülje produktsioon mõ- jutab ka maitsetundlikkust. Samuti võib täheldada maitsetundlikkuse muutust. Patsiendile võib suukuivuse leevenda- miseks soovitada juua sagedasti päeva jooksul väikeste lonksudena vett, närida süljevoolu stimuleerimiseks suhkruvaba närimiskummi, vajaduse korral kasutada suud niisutavaid tooteid (niisutavaid geele, suuloputusvahendeid, eelistada niisutava toimega hambapastat). (8)

Elustiili- ja toitumissoovitused. Üliaktiivse põie sündroomi ravimite väljastamisel ta- sub uurida, kas kasutatakse ka mittefar- makoloogilisi meetmeid. Näiteks võib regulaarne vaagnapõhjalihaste treening vähendada ravimite suurimate annuste ja kestva kasutamise vajalikkust. Põie ak- tiivsust mõjutavate ravimite kasutamisel on mõistlik mitte liialdada tarbitava vede- likuga ja hoida ööpäevased kogused 1–1,5 liitri piires. Peab ka arvestama, et tee, kohvi ja alkoholi joomine võivad põit veel rohkem ärritada. Liigse kehakaalu lan- getamine võib ka aidata uriinipidamatu- se sümptomite leevendamisele kaasa. (10)

Silmade kuivus. Selle ennetamiseks on mõistlik regulaarselt kasutada silma li- bestavaid ja niisutavaid silmatilku.

Kõhukinnisus. Selle probleemi tekkimi- se tõenäosuse vähendamiseks võib abi olla suure kiudainetesisaldusega toidu ning piisava vedelikukoguse tarbimisest ning kehalise aktiivsuse suurendamisest. Lisaks võib vajaduse korral tarvitada os- mootse toimega lahtisteid (laktuloosi või makrogooli) (4). Ravimi pideval kasuta- misel ja tugeva talumatu kõhukinnisu- se tekkel tasub soovitada patsiendil ka raviarstiga nõu pidada.

Neuroloogilised kõrvaltoimed. Neuro- loogiliste kõrvaltoimete (uimasuse, se- gasuse, mäluhäirete, pearingluse ning nägemishäirete) ilmnemisel tuleb pat- sient alati suunata raviarsti juurde uue sümptomaatika tekkepõhjuse väljasel- gitamiseks ning vajadusel ravi korrigeerimiseks.

Koostoime muude ravimitega. Eakate inimeste puhul tuleb arvestada ka muu- de tarvitata- vate ravimitega, vältimaks koostoimete ohtu, kuna enamik kolino- blokaatoreid metaboliseeritakse mak- sas tsütokroom P450 ensüümide kau- du. Neerufunktsiooni halvenemise korral on kolinoblokaatorite eritumine pikene- nud, seega esineb kumuleerumise ja sel- lest tuleneva toksilisuse oht. (6)

Tabel 1. Valitud toimeainete antikolinergilise aktiivsuse võrdlemine erinevate tööriistade abil (hindamisel kasutatud skaala 0 kuni 3, v.a AAS, mille skoor on 0 kuni 4) (12, 13)

Toimeaine	ACB	ARS	ADS	ABC	AAS	ALS	Synbase
Amitriptülliin	3	3	3	3	4	3	3
lpratropiumbromiid	–	–	0	–	4	–	2
Klemastiin	3	–	3	–	–	–	2
Klomipramiin	3	–	3	3	–	–	3
Kloorfenamiin	3	3	3	3	–	3	2
Klosapiin	3	2	3	–	4	–	3
Kvetiapiin	3	1	0	–	2	–	2
Loperamiid	1	2	1	–	–	1	0
Loratadiin	1	2	0	–	–	1	0
Nortriptülliin	3	2	3	–	3	–	2
Oksübutiin	3	3	3	3	4	2	3
Olansapiin	3	2	1	–	3	–	3
Paroksetiin	3	1	1	–	3	2	1
Solifenatsiin	3	–	–	–	–	0	2
Tolterodiin	3	2	3	–	–	3	2
Triheksüfenidüül	3	–	3	3	4	–	3
Tsetirisiin	1	2	0	–	–	2	0

Antikolinergiline koormus

Mitme antikolinergilise aktiivsusega ravimi kasutamine annab kumulatiivse efekti, mida nimetatakse **antikolinergiliseks koormuseks** (ingl *anticholinergic burden*).

Tänapäeval ei ole antikolinergilise koormuse hindamiseks kuldset standardit. On välja töötatud mitmeid tööriistu, mille abil saab antikolinergiliste ravimite kumulatiivset efekti määrata. Mõned neist põhinevad ekspertide konsensusel ning on mõõdetud vastavalt seerumi antikolinergilisele aktiivsusele või farmakoloogilistele põhimõtetele. (11)

Kõige rohkem kasutatakse kirjanduses kuut tööriista: *Anticholinergic Activity Scale* (AAS), *Anticholinergic Burden Classification* (ABC), *Anticholinergic Cognitive Burden scale* (ACB), *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), *Anticholinergic Risk Scale* (ARS).

Tasub aga silmas pidada, et erinevad andmebaasid/tööriistad võivad hinnata samade ravimite antikolinergilist aktiivsust erinevalt (vt tabel 1). Näiteks on selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitor paroksetiin välja toodud viiel skaalal kuuest, kuid erinevates skaalades omab ravim erinevat antikolinergilist aktiivsust. Paroksetiini ravimi omaduste kokkuvõttest leiame infot, et sellel on nõrk afiinsus M-kolinergiliste retseptorite suhtes. Eesti kasutatav Synbase'i andmebaas asetab paroksetiini hoopis mõnevõrra suurenenud ohuga rühma. (12, 13)

Arst peab kaaluma antikolinergiliste kõrvaltoimete riski ja ravi jätkamise kasu iga patsiendi puhul individuaalselt. Selleks peab patsient olema teadlik, millele ravi alustamisel tähelepanu pöörata. Eakate patsientide korral peab võimalusel eelistama minimaalset toimivat annust võimalikult lühikese aja jooksul.

“Antikolinergiliste ravimite väljakirjutamisel ja väljastamisel tasub kindlasti arvesse võtta teisi raviskeemis olevaid ravimeid. Erilist tähelepanu nõuavad sedatiivsed ravimid ja ortostaatilist hüpotensiooni põhjustavat toimeained.

Antikolinergiliste ravimite väljakirjutamisel ja väljastamisel tasub kindlasti arvesse võtta teisi raviskeemis olevaid ravimeid. Erilist tähelepanu nõuavad sedatiivsed ravimid ja ortostaatilist hüpotensiooni põhjustavat toimeained.

Juhul, kui on otsustatud antikolinergiline ravim skeemist ära jätta, siis on oluline annuse järkjärguline vähendamine. Pärast antikolinergilise ravimi järsku lõpetamist on täheldatud selliseid võõrutussümptomeid nagu iiveldus, higestamine, sage urineerimisvajadus, ortostaatiline hüpotensioon, tahhükardia, ärevus ja unehäired. (12)

Kokkuvõtteks

Antikolinergiliste ravimite kõrvaltoimete profiil on lai. Kõige rohkem on ohustatud keerukate raviskeemidega eakad inimesed ja halvenenud neerufunktsiooniga patsiendid. Apteekril on oluline roll patsientide nõustamisel kõrvaltoimete toimetulekul. Suu ja silmade kuivus, kõhukinnisus ja pearinglus on sagedased probleemid, mille seos ravimite kasutamisega jääb sageli tuvastamata.

Ravimikasutuse hindamisel peab kindlasti tähelepanu pöörama raviskeemi antikolinergilisele koormusele.

Kasutatud kirjandus

1. Eesti Parkinsoniliit. <https://www.parkinson.ee/> (vaadatud 09.2023)
2. Terviseameti Mürgistusteabekeskus. Antidoodikäsiraamat. Tallinn, 2018.
3. Lühinägevuse atropiinaravi. Ida-Tallinna Keskhaigla. <https://www.itk.ee/patsiendile/patsiendi-infomaterjalid/protseduurid/luhinagevuse-atropiinaravi> (vaadatud 09.2023)
4. Palliativse ravi juhend (I osa). Sümptomaatiline ravi. RJ-Z/44.1-2020. Ravijuhendite nõukoda. 2020. <https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/172/palliativse-ravi-juhend-i-osa-symptomaatiline-ravi>
5. Otter K, Uuetoa T. Eakate farmakoterapia. Tallinn: Medicina, 2012.
6. Ravimiregister. <https://ravimiregister.ee/> (vaadatud 09.2023)
7. Anderson RU, MacDiarmid S, Kell S, et al. Effectiveness and tolerability of extended-release oxybutynin vs extended-release tolterodine in women with or without prior anticholinergic treatment for overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006 Sep; 17 (5): 502–511. doi: 10.1007/s00192-005-0057-7.
8. Tharian R, Patteril R, Shah C. The Pharmaceutical Journal. Anticholinergic adverse effects and oral health. The Royal Pharmaceutical Society's official journal. 2023 Aug.
9. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2021 (5): CD013540.
10. Pamela I Ellsworth. Overactive Bladder Treatment & Management. Medscape. Updated: Dec 20, 2022.
11. Hilmer SN, Gnjdic D. The anticholinergic burden: from research to practice. *Australian Prescriber. Aust Prescr* 2022 Aug; 45 (4): 118–120.
12. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses *Archives of Gerontology and Geriatrics. Arch Gerontol Geriatr* 2020 Mar-Apr; 87: 103885.
13. Synbase. <https://app.synbase.eu/app/et/ravimid/> (vaadatud 09.2023)