

Výběr vhodného močového spasmolytika u geriatrické pacientky

Lada Feřtová^{1, 2}, Barbora Brezinová^{1, 2, 3}, Jaroslava Červeňová^{1, 2}

¹Oddělení klinické farmacie Lochotín, Fakultní nemocnice Plzeň

²Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

³Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Výběr vhodného léčiva pro geriatrického pacienta je náročný proces, který vyžaduje pečlivé zvážení několika faktorů, jako např. přítomnost dalších léčiv ve farmakologické anamnéze pacienta, změny ve farmakokinetice a farmakodynamice provázející stárnutí organismu, funkční stav pacienta a jeho další komorbidit. Pozornost si zaslouží i samotný lékový režim (včetně lékových forem), kde bychom měli dbát na maximální podporu adherence pacienta k farmakoterapii. V prezentované kazuistice bude diskutován individuální přístup při výběru močového spasmolytika u multimorbidní geriatrické pacientky. Porovnány budou jednotlivé skupiny léčiv, ale i jejich zástupci.

Klíčová slova: geriatrická farmakoterapie, močová inkontinence, močová spasmolytika.

Selection of an appropriate urinary spasmolytic in a geriatric patient

The selection of an appropriate medication for a geriatric patient is a complex process that requires careful consideration of several factors, such as the presence of all medications in the patient's pharmacological history, age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, the patient's functional status, and comorbidities. Special attention should also be given to the medication regimen itself (including dosage forms), ensuring maximum support for patient adherence to pharmacotherapy. This case study discusses an individualized approach to urinary spasmolytic selection in a multimorbid geriatric patient. This article provides comparison of different drug classes, as well as individual molecules.

Key words: geriatric pharmacotherapy, urinary incontinence, urinary spasmolytics.

Úvod

Hyperaktivní močový měchýř je symptomatický klinický syndrom, který se projevuje urgencí na močení, zvýšenou frekvencí močení a nočním močením. Může být provázen urgentní inkontinencí. To vše se pak děje bez prokazatelné infekce nebo jiné patologie dolních močových cest. Hyperaktivita detruzoru močového měchýře je velmi častým problémem geriatrických pacientů, který však může být v mnoha případech podceňován. Je třeba si uvědomit, že se jedná o stav, který významně ovlivňuje kvalitu života a může vést k dalším komorbiditám, jakými jsou psychické komplikace, kožní onemocnění, zvýšené riziko infekcí močových cest, ale

například i vyšší riziko pádů a následných zlomenin (především v případě noční urgencye – nykturie) (1, 2, 3).

Močová spasmolytika jsou léčiva využívající se při léčbě těchto onemocnění. Při výběru vhodného močového spasmolytika máme k dispozici molekuly, které se liší svým mechanismem účinku, ale i výskytem nežádoucích účinků. Právě výskyt nežádoucích účinků je v této skupině léčiv zásadní a pro terapii mnohdy limitující (1, 4).

Vlastní případ

Kazuistika demonstruje případ 78leté geriatrické pacientky s močovou inkontinencí, která byla hospitalizována na interním oddělení.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

This article was supported by project NETPHARM/ New Technologies in Translational Research in Pharmaceutical Sciences (Project ID. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607) co-funded by the European Union.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):245-248

<https://doi.org/10.36290/far.2025.064>

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 23. 10. 2025

PharmDr. Lada Feřtová

feroval@fnplzen.cz

Kromě známé močové inkontinence se jednalo o hypertoničku s vertebrogenním algickým syndromem páteře a chronickou žilní insuficiencí. Pacientka byla přijata pro podezření na spondylodiscitidu, kterou nebylo pro rozsáhlé degenerativní změny v oblasti páteře možno verifikovat, ale ani vyvrátit. Pro přítomnost kliniky odpovídající spondylodiscitidě byla zahájena několikátýdenní antibiotická léčba s nutným klidem na lůžku (předhospitalizačně byla pacientka mobilní o chodítku). Další hospitalizační diagnózou pak byl erysipel.

V tabulce 1 je uvedena medikace pacientky před intervencí klinického farmaceuty.

V medikaci pacientky je několik potenciálních lékových problémů (mimo jiné i nezcela jasná indikace pro podávání donepezilu). Pro účely naší kazuistiky se budeme nadále věnovat pouze vybranému potenciálnímu lékovému problému, kterým je přítomné močové spasmolytikum – oxybutynin. Ten byl ordinován praktickým lékařem již několik let. Více informací, jako např. typ inkontinence, se bohužel nepodařilo získat.

Během hospitalizace došlo u pacientky ke zhoršení renálních funkcí. Při magnetické rezonanci, která byla provedena k ověření podezření na spondylodiscitidu, byla jako vedlejší nález zjištěna močová retence. Následně byl pacientce zaveden permanentní močový katétr.

Prvním zjištěným lékovým problémem byla indikace oxybutyninu, který se v dané klinické situaci ukázal jako zbytečný. Vzhledem k uvedeným okolnostem bylo rozhodnuto o jeho dočasném vysazení. Současně však bylo nutné zvážit další postup pro případ, že by po ukončení hospitalizace bylo vhodné močové spasmolytikum znovu nasadit.

Mechanismus účinku oxybutyninu spočívá v jeho anticholinergním působení. Řadí se tak mezi urologická anticholinergika, která tvoří jednu ze skupin močových spasmolytik (4, 5).

Urologická anticholinergika

Močově spasmolytický efekt této skupiny léčiv je způsoben bloádou účinku acetylcholinu na receptorech v močovém měchýři. Vedle této bloády však dochází k bloádě účinku acetylcholinu i na dalších recepto-

rech, což může vést k výskytu anticholinergních nežádoucích účinků této skupiny léčiv. Problematické muskarinových receptorů a potenciálních nežádoucích účinků při jejich bloádě se věnuje tabulka 2 (5).

Z důvodu postupného poklesu počtu cholinergních neuronů a aktivity acetylcholintransferázy v oblasti mozkové kůry a limbického systému, ke kterým dochází s přibývajícím věkem, jsou geriatrickí pacienti k anticholinergním nežádoucím účinkům obzvláště citliví. Riziko anticholinergních nežádoucích účinků je pak ještě vyšší v případě pacientů s již existující kognitivní poruchou (9, 10).

Stupeň anticholinergní zátěže lze vypočítat pomocí skórovacího nástroje Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB kalkulátor), podle kterého představují urologická anticholinergika nejvyšší stupeň anticholinergní zátěže = 3 (11).

První otázkou, kterou si tak při výběru musíme položit, je míra selektivity jednotlivých zástupců z této skupiny léčiv. Oxybutynin, který byl pacientce ordinován, patří obecně mezi molekuly s nízkou selektivitou – a tím i celou řadou nežádoucích účinků (viz tabulka 2). S ohledem na to, že se jednalo o pacientku, která měla ve své lékové anamnéze vedle oxybutyninu i donepezil (léčivo určené k symptomatické léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy demence), můžeme předpokládat, že se jedná o léčivo

pro pacientku nevhodné. Oxybutynin může u geriatrických pacientů s demencí vyvolat i delirium, při dlouhodobém podávání pak může zhoršovat kognici, přispívat k rychlejší progresi demence a částečně antagonistovat efekt donepezilu (1, 5, 9, 12).

Další léčivo s relativně nízkou selektivitou je propiverin, který se tak, podobně jako oxybutynin, jeví jako léčivo nevhodné. O nízké selektivitě můžeme hovořit i v případě trospia, zde je však s výhodou to, že díky fyzikálně-chemickým vlastnostem (trospium je na rozdíl od ostatních zástupců hydrofilní kvarterní amoniová sůl) nedochází k přestupu trospia přes hematoencefalickou bariéru = k centrálním nežádoucím účinkům způsobených bloádou receptoru M1 v centrální nervové soustavě (CNS) nedochází (13–17).

Za relativně selektivní můžeme naopak považovat solifenacin a darifenacin, jejichž selektivita pro M3 je nejvyšší (5, 18).

Vedle selektivity však musíme vzít v úvahu i další, farmakokinetické vlastnosti. Těmto vlastnostem se více věnuje tabulka 3.

Z tabulky je na první pohled patrné, že darifenacin, který by mohl být v mnoha případech preferován pro svoji selektivitu, může být v ordinaci limitován díky potenciálním lékovým interakcím na cytochromu CYP450, kde vykazuje v této skupině léčiv největší interakční potenciál. Naopak trospium má tento potenciál nejnižší (22, 24).

Tab. 1. Medikace pacientky

Léčivá látka	Léková forma, podání	Dávkování
Meropenem 1 g	infuze, intravenózní	à 24 hodin
Vankomycin „dle TDM“	infuze, intravenózní	„dle TDM“
Telmisartan 40 mg	tableta, perorální	1-0-0
Oxybutynin 5 mg	tableta, perorální	0-0-1
Donepezil 10 mg	tableta, perorální	0-0-1
Fentanyl 50 µg/hodinu	náplast	à 3 dny
Enoxaparin 4 000 IU/0,4 ml	injekce, subkutánní	à 24 hodin

TDM = Therapeutic Drug Monitoring (terapeutické monitorování léčiv)

Tab. 2. Muskarinové receptory (6, 7, 8)

Receptor	Hlavní lokalizace	Možný důsledek bloády
M1	CNS, ganglia autonomního nervového systému, žaludeční parietální buňky	Zhoršení paměti, zmatenost, ospalost, snížená sekrece žaludeční kyseliny
M2	Srdce (sinusový uzel, síň)	Tachykardie, palpitace
M3	Hladká svalovina močového měchýře, trávicího traktu, bronchiální svalovina, žlázy (slinné, potní)	Sucho v ústech, zácpa, retence moči, mydriáza, snížené pocení
M4	CNS (bazální ganglia), autonomní ganglia	Potenciální ovlivnění motorických funkcí, zmatenost
M5	CNS (mezencefalon), cévy (endotel)	Možné kognitivní poruchy, snížený průtok krve v CNS

CNS = centrální nervová soustava

V závislosti na aktuálním stavu ledvin a podávané medikaci bychom se v případě výběru vhodného močového spasmolytika z této skupiny léčiv rozhodovali u naší pacientky mezi trospiem (s nutným přihlédnutím na možný výskyt nežádoucích účinků, které však nebudou centrálního charakteru) a darifenacinem. Darifenacin bychom před solifenacinem preferovali z důvodu přítomnosti arteriální hypertenze v anamnéze pacientky – darifenacin je pro kardiaky (zejména pokud mají sklony ke QT prolongaci, ischemickou chorobu srdeční, tachyarytmii, ale i izolovanou hypertenzi) bezpečnější volbou (25).

Dle Bearsových kritérií i STOPP-START kritérií jsou močová anticholinergika označena jako „léčiva potenciálně nevhodná ve stáří“ u pacientů s demencí, kognitivními poruchami, glaukomem s uzavřeným úhlem, anamnézou zácpy nebo při vysokém postmikčním reziduu (tj. > 200 ml). Urologická anticholinergika však nejsou jedinou možností. Další skupinu léčiv, kterou lze zvolit, jsou beta-3 adrenergní agonisté (1, 26).

Beta-3 adrenergní agonisté

Beta-3 adrenergní agonisté představují alternativu k anticholinergikům. Díky stimulaci beta-3 adrenergních receptorů v močovém měchýři dochází k relaxaci hladké svaloviny a sníženému nutkání na močení, a to bez rizik, která přinášejí anticholinergika (27).

Často tak představují vhodnou alternativu zejména u geriatrických pacientů (28).

V České republice je v současné době užíván pouze jeden zástupce z této skupiny léčiv – mirabegron (29).

Jeho největším limitem (vedle rizika překlopení účinku do močové retence, které je společné pro všechna močová spasmolytika) je riziko zvýšení krevního tlaku. Kontraindikován je tak u pacientů s obtížně

Tab. 3. Farmakokinetické vlastnosti močových anticholinergik (19–24)

Léčivo	Metabolismus	Dávkování u renální insuficience	Dávkování u jaterní insuficience
Oxybutynin	CYP3A4	„opatrnost“	„opatrnost“
Propiverin	CYP3A4	GF < 30 ml/min – max. 30 mg/den	KI u středně těžké a těžké poruchy
Solifenacin	CYP3A4	GF < 30 ml/min – max. 5 mg/den	Středně těžká porucha = 5 mg/den KI těžká porucha
Darifenacin	CYP2D6, CYP3A4 středně silný inhibitor CYP2D6	„opatrnost“	Středně těžká porucha = 7,5 mg/den KI těžká porucha
Fesoterodin	CYP3A4	GF < 30 ml/min – max. 4 mg/den	Středně těžká porucha = 4 mg/den KI těžká porucha
Trospium	nemetabolizuje se přes CYP	GF = 15–59 ml/min – 15 mg 1× denně KI při GF < 30 ml/min	Středně těžká porucha = bez úpravy KI těžká porucha

CYP = cytochrom, GF = glomerulární filtrace, KI = kontraindikováno

kontrolovanou hypertenzí, což však nebyl případ naší pacientky (30).

Doporučená denní dávka je 50 mg denně. Redukce na 25 mg denně je doporučena v případě renální insuficience s GF < 30 ml/min a v případě středně závažného jaterního poškození. V případě GF < 15 ml/min nebo při závažné poruše jaterní funkce není užívání mirabegronu doporučeno (31).

Mirabegron je metabolizován především v játrech a podléhá několika metabolickým cestám. Primárně je metabolizován enzymy CYP3A4 a CYP2D6, ale na jeho eliminaci se významně podílí i hydrolýza a konjugace (glukuronidace a sulfatace). Právě díky přítomnosti několika cest, kterými může být mirabegron metabolizován, je většina jeho potenciálních lékových interakcí na úrovni metabolismu klinicky nevýznamných. Jsou však i situace, kdy bychom svoji pozornost měli zvýšit. Obezřetní bychom měli být v případě, kdy má pacient poruchu eliminačních orgánů a v lékové anamnéze silný inhibitor CYP3A4 (31, 32).

Pozornost si zaslouží také potenciální lékové interakce mirabegronu, který jako inhibitor CYP2D6 a P-glykoproteinu může ovlivňovat účinek dalších současně podávaných léčiv. Zvláštní opatrnost je na místě u přípravků s úzkým terapeutickým rozmezím, jež jsou

substráty CYP2D6 (např. propafenon) nebo P-glykoproteinu (např. digoxin, dabigatran), protože vlivem mirabegronu může dojít k zvýšení jejich plazmatických koncentrací až do toxických hodnot.

Zvýšené pozornosti je třeba i při současném podávání tramadolu, jehož účinnost závisí na aktivitě CYP2D6. Tramadol je proléčivo, které se prostřednictvím tohoto enzymu metabolizuje na aktivní metabolit O-desmethyltramadol s výrazným analgetickým účinkem. Velmi podobná situace nastává u kodeinu, kdy mirabegron inhibicí CYP2D6 snižuje jeho přeměnu na morfin, a tím i analgetický efekt.

K potenciálnímu zesílení účinku může dojít naopak při současném podání metoprololu, neboť inhibice CYP2D6 zpomaluje jeho metabolismus a vede ke zvýšení plazmatických hladin tohoto betablokátoru (31–34).

Závěr

V případě nutnosti návratu močového spasmolytika do terapie bychom jako optimální volbu pro naši pacientku volili mirabegron v dávce odpovídající stavu eliminačních orgánů. S ohledem na známou anamnézu arteriální hypertenze bychom v případě volby mirabegronu doporučili pečlivý monitoring krevního tlaku.

LITERATURA

- Topinková E. Farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře u seniorů. Urol. praxi 2017;18(4): 148–153.
- Drábková P. Hyperaktivní močový měchýř ve stáří jako ošetřovatelský problém. Urol. praxi. 2021;22(3):155–158.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. NeuroUrol Urodyn. 2002;21(2):167–178.
- Horčíčka L, Topinková E. Hyperaktivní močový měchýř u starších pacientek: zvláštnosti léčby a lékové interakce.

Vnitřní lékařství 2018;64(11):1085–1090.

- Tůma J. Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik v léčbě syndromu hyperaktivního močového měchýře. Urol. praxi. 2021;22(3):115–119.
- Eglen RM, Choppin A, Watson N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(8):409–414.
- Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. Crit Rev Neurobiol. 1996;10(1):69–99.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors.

Pharmacol Rev. 1998;50(2):279–290.

- Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. Remedia 2009.
- Dengler KL, High RA, Moga DC, et al. Overactive Bladder and Cognitive Impairment: The American Urogynecologic Society and Pelvic Floor Disorders Research Foundation State-of-the-Science Conference Summary Report. Urogynecology (Phila). 2023;29(1S Suppl 1):S1–S19.
- ABC kalkulátor [online]. Available from: <https://www.acbcalc.com/>.

12. Ressler P, Konrád J, Bártlová P. Delirium u geriatrických nemocných. *Neurol. praxi* 2011;12(5):311-316.
13. Rovner ES. Trosipium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs*. 2004;64(21):2433-2446.
14. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trosipium chloride, and oxybutynin on the central nervous systém. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(6):636-644.
15. Scarpignato C, Pelosini I. Treatment of overactive bladder: are all antimuscarinics the same? *Drugs*. 2008;68(2):245-264.
16. Stangier J, Schug BS, Stähle H, Roth W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trosipium chloride in healthy volunteers after single doses. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):664-673.
17. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(8):423-429.
18. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(4):511-523.
19. SmPC Uroxal, www.sukl.cz.
20. SmPC Mictonetten, Mictonorm, www.sukl.cz.
21. SmPC Folinar, www.sukl.cz.
22. SmPC Emselex, www.sukl.cz.
23. SmPC Toviaz, www.sukl.cz.
24. SmPC Spasmed, www.sukl.cz.
25. Topinková E, Fialová D. Nová verze STOPP-START kritérii 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů. *Vnitř Lék*. 2023;69(8):516-524.
26. Michel MC, Wetterauer U, Vogel M, Rosette J. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study. *Drug Saf* 2008;31(6):505-514.
27. Chapple CH, Cardozo L, Nitti V, et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):17-30.
28. Wagg A, Nitti V, Kelleher C, et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621-638.
29. Enemchukwu E. Beta 3 agonists: A „much-needed alternative“ for patients with OAB, *Urol. Times Innovation Celebration: Expert Insights: Episode 17*.
30. White W, Siddiqui E, Tat T, et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(11):768-778.
31. Betmiga: Summary of product characteristics (SPC). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf.
32. Lee J, Moy S, Meijer J, et al. Role of cytochrome P450 isoenzymes 3A and 2D6 in the in vivo metabolism of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist. *Clin Drug Investig*. 2013;33(6):429-440.
33. Samer CF, Desmeules JA, Dayer P. Individualizing analgesic prescription Part I: pharmacogenetics of opioid analgesics. *Per Med*. 2006;3(3):239-269.
34. Keating GM. Mirabegron: a review of its use in patients with overactive bladder. *Drugs*. 2013;73(11):1213-1225.