

Také recentní souhrnná práce autorů Rube et al. (2023) (8) ukazuje, že převážná většina studií zařazuje A-OAB mezi léky se silným anticholinergním účinkem, a to jak oxybutynin, tak i tolterodin, solifenacin, darifenacin i fesoterodin. Ve studii Bishara et al. (2021) (9) bylo u seniorů podávání tolterodinu nebo oxybutyninu po dobu 2 let spojeno s poklesem kognitivních funkcí, avšak podávání darifenacinu, fesoterodinu, solifenacinu nebo tropsia nikoliv. V jiné studii Matta et al. (2022) (10) však podávání solifenacinu i darifenacinu bylo spojeno s vyšším rizikem demence než u pacientů užívajících mirabegron, a to jak v intervalu do 6 měsíců, tak do 1 roku od zahájení podávání takových léků.

Prodloužení QT intervalu

Ve studii autorů Özmen et al. (2015) (11) byla popsána kazuistika 84letého pacienta s diabetes mellitus 2. typu, který byl léčen metforminem v denních dávkách 2000 mg denně a atorvastatinem 10 mg. Pro močovou inkontinenci byla zahájena terapie solifenacinem v dávkách 10 mg denně. Po 15 dnech současného podávání musel být pacient hospitalizován pro výskyt krátkodobých synkop, při přijetí došlo k náhlému bezvědomí. Diagnostikována byla setrvaná komorová tachykardie, kterou bylo nutno zrušit kardioverzí. Poté byl zaznamenán sinusový rytmus s QTc 548 ms (výrazné prodloužení). V následujících 4 hodinách se opakovaly ataky komorové tachykardie, bylo nutno zavést trvalou kardiostimulaci, po ukončení terapie solifenacinem se stav postupně upravil a interval QTc se zkrátil na 420 ms. Další podobnou kazuistiku publikoval Asajima et al. (2008) (12): u 81leté ženy léčené amiodaronem bylo zahájeno podávání solifenacinu 5 mg denně, po 14 dnech žena dvakrát upadla do bezvědomí. Interval QTc byl prodloužen z původních 360 ms na 580 ms a byla zachycena arytmie torsade de pointes, kterou bylo nutno zrušit kardioverzí. Podávání solifenacinu bylo ukončeno a poté k žádné podobné epizodě nedošlo.

Držitel rozhodnutí o registraci **solifenacinu** doporučuje opatrnost při podávání dalších léků prodloužujících QT interval, neboť při takové kombinaci může (velmi vzácně) dojít k výskytu potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes (TdP). Dalšími rizikovými

faktory pro vznik TdP jsou zejména hypokalemie, bradykardie a poškození srdečního svalu. Prodloužení QT intervalu, respektive vznik TdP, se může vyskytnout v zásadě v každém věku zhruba u třetiny pacientů zpravidla při kumulaci rizikových faktorů. Podobné doporučení uvádí i držitel registračního rozhodnutí pro Toviaz (fesoterodin), i když tento, na rozdíl od solifenacinu, není uveden v seznamu léků prodloužujících interval QT na portálu DrugBank® (13) ani na seznamu léků, které mohou vyvolat arytmií TdP na portálu CredibleMeds® (14). Riziko vzniku TdP je u solifenacinu podmíněno ještě přítomností dalších rizik pro vznik arytmie TdP u dotyčného pacienta. Podrobnější informace k této problematice jsou uvedeny v publikaci Suchopár et al. (2023) (15). Ve studiích s oxybutyninem autorů Hussain et al., (1996) (16) i s darifenacinem autorů Serra et al. (2005) (17) bylo prokázáno, že tyto léky interval QT neprodloužují a prodloužení QT nebylo pozorováno ani při podávání tropsia, viz Breuel et al. (1993) (18). V dalších dvou studiích autorů Donath et al., 2011(19) u 24 zdravých žen a 25 mužů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), kteří jevíli EKG známky po prodělaném transmuralním infarktu myokardu, nebyl zjištěn vliv propiverinu na délku QTc intervalu,

a to ani po podání jednorázové dávky propiverinu 30 mg, ani při podávání opakovaných dávek 15 mg propiverinu 3krát denně po dobu 6 nebo 13 dnů.

Farmakokinetické interakce anticholinergik užívaných u OAB

Tabulka 1 ukazuje míru citlivosti jednotlivých A-OAB vůči inhibitorům, respektive induktorům CYP3A4, CYP2D6 a vybraným transportérům.

Výčet nejčastěji se vyskytujících inhibitorů zmíněných enzymů a transportéru P-gp je uveden v tabulce 2.

Z tabulky 1 vyplývá, že nejzávažnější interakce s inhibitory CYP3A4 lze očekávat u darifenacinu, což bylo potvrzeno v klinických studiích, jejichž výsledky jsou uvedeny v grafu 4. Pro propiverin nebyly dosud výsledky podobné studie publikovány. Údaje v grafu 4 ukazují zvýšení AUC u všech zkoumaných A-OAB kromě tropsia, které tímto způsobem neinteraguje. U ostatních A-OAB bylo zvýšení AUC způsobeno současným podáváním silných inhibitorů CYP3A4: V případě oxybutyninu byl ve studii Lukkari et al. (1997) (21) podáván itraconazol 200 mg denně, u ostatních A-OAB byl podáván ketokonazol zpravidla

Tab. 1. Citlivost anticholinergik užívaných k terapii OAB k působení inhibitorů různých enzymů a P-gp, podle Suchopár et al. (2020) (20)

Léčivá látka	Název*	Substrát			Prodloužení intervalu QT
		CYP3A4	CYP2D6	P-gp	
Oxybutynin	Uroxal	++	–	–	–
Propiverin	Mictonorm	++	–	+	–
Solifenacin	Vesicare	+++	–	–	+
Tropium**	Spasmed	–	+	?	–
Darifenacin	Emsalex	+++	+	++	–
Fesoterodin***	Toviaz	++	++	–	(+)

*Název přípravku, který měl v roce 2023 nejvyšší spotřebou

**Tropium chlorid je metabolizován pouze v malé míře, a proto se nepředpokládá výskyt klinicky významných farmakokinetických interakcí na isoenzymech P-450

***Fesoterodin je prolečivo, které je rychle hydrolyzováno na vlastní účinnou látku 5-hydroxymethyl-tolterodin, který je substrátem CYP2D6 a CYP3A4

Tab. 2. Příklady inhibitorů CYP3A4, CYP2D6 a P-glykoproteinu

	Silné (vysoce účinné)	Středně silné	Slabé
Inhibitory CYP3A4	klarithromycin, itraconazol, posakonazol, ritonavir, grapefruitová šťáva*	verapamil, diltiazem, doxycyklin, flukonazol, ciprofloxacín, fluvoxamin, grapefruitová šťáva*	amiodaron, roxithromycin
Inhibitory CYP2D6	paroxetin, fluoxetin, bupropion	amiodaron, dronedaron, propafenon, mirabegron, darifenacin	venlafaxin, felodipin, ropinirol
Inhibitory P-glykoproteinu	dronedaron, itraconazol, ketokonazol, ciklosporin	verapamil, karvedilol, ranolazin, spironolaktón, amiodaron, propafenon	atorvastatin, diltiazem, felodipin, omeprazol, simvastatin

*grapefruitová šťáva: intenzita interakce závisí kromě jiného i na konkrétním kultivaru grapefruitu