

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 přihlednutím 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 užívaný 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 1x 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 hydrolyza 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

1. Topinková E. Farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře u seniorů. Urol. praxi 2017;18(4): 148-153.
2. Drábková P. Hyperaktivní močový měchýř ve stáří jako ošetřovatelský problém. Urol. praxi. 2021;22(3):155-158.
3. 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.
4. Horčíčka L, Topinková E. Hyperaktivní močový měchýř u starších pacientek: zvláštnosti léčby a lékové interakce.

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

5. Tůma J. Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik v léčbě syndromu hyperaktivního močového měchýře. Urol. praxi. 2021;22(3):115-119.
6. Eglen RM, Choppin A, Watson N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(8):409-414.
7. Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. Crit Rev Neurobiol. 1996;10(1):69-99.
8. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev. 1998;50(2):279-290.
9. Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. Remedia 2009.
10. 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.
11. ABC kalkulátor [online]. Available from: <https://www.acbcalc.com/>.