

Lékové interakce v urologii u pacientů s hypertenzí

PharmDr. Helena Šťastná Koblihová^{1,2}, Mgr. Jana Gallusová¹, PharmDr. Dalibor Černý, Ph.D.^{2,3}, PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.¹

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov

³Oddělení klinické farmacie, Krajská nemocnice Liberec

Léčiva používaná v denní praxi urologa mají vysoký potenciál farmakodynamických i farmakokinetických lékových interakcí. U pacientů léčených pro hypertenzi je třeba v rámci jednotlivých indikací pečlivě zvažovat výběr molekuly, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky ve smyslu navození hypertenze či posturální hypotenze. Obdobně u nemocných, kteří jsou již léčeni pro symptomy dolních močových cest, se doporučuje volit antihypertenziva, která primárně nepovedou ke zhoršení jejich příznaků. Článek shrnuje klinicky významné lékové interakce mezi antihypertenzivy a léčivy užívanými pro terapii hyperaktivního močového měchýře, benigní hyperplazie prostaty a interakce antiandrogenů.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, lékové interakce, antimuskarinika, beta-3-adrenergní agonista, alfa-1-blokátory, antiandrogeny.

Drug interactions in urology in patients with hypertension

Drugs commonly used in urological daily practice have a high potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions. In patients treated for hypertension, the choice of molecule must be carefully considered within the individual indications in order to minimize adverse effects (hypertension or postural hypotension). Similarly, in patients treated for lower urinary tract symptoms, choose antihypertensives that will not primarily lead to worsening of their symptoms. The article summarizes clinically significant drug interactions between antihypertensives and drugs used to treat overactive bladder, benign prostatic hyperplasia, and antiandrogen interactions.

Key words: arterial hypertension, drug interactions, muscarinic receptor antagonists, beta-3-agonist, alpha-1-blockers, androgen antagonists.

Za arteriální hypertenzi považujeme stav, kdy je minimálně při dvou různých návštěvách lékaře naměřeno u pacienta opakované zvýšení krevního tlaku (TK) $\geq 140/90$ mmHg. Prevalence hypertenze v České republice (ČR) se pohybuje ve věkové kategorii 25–64 let kolem 50 % u mužů a 34 % u žen, přičemž ve vyšších věkových skupinách dále narůstá. Dle dat Národního zdravotnického informačního portálu bylo v ČR léčeno pro hypertenzi v roce 2022 celkem 2,1 milionu osob, což představuje 20,6 % populace (1). Vzhledem k vysoké prevalenci tohoto onemocnění se s pacienty hypertoniky setkávají ve své každodenní praxi také urologové. Cílem tohoto sdělení je po-

psat klinicky významné lékové interakce mezi antihypertenzivy a nejčastěji používanými léčivy v urologii a upozornit na možná rizika, kterým je při společném užívání pacient vystaven. Podrobněji budou probrány interakce léčiv užívaných pro terapii hyperaktivního močového měchýře (OAB), benigní hyperplazie prostaty (BHP) a interakce antiandrogenů.

Lékové interakce

Dle mechanismu vzniku je možné lékové interakce rozdělit na farmakodynamické a farmakokinetické. Farmakodynamické lékové interakce vychází zpravidla z mechanismu účinku jednotlivých léčiv – kompetice dvou

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance 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.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2024;25(3):151-155

<https://doi.org/10.36290/uro.2024.060>

Článek přijat redakcí: 10. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 8. 7. 2024

PharmDr. Helena Šťastná Koblihová
helena.stastna@homolka.cz

látek na jednom receptoru nebo společné působení na stejný fyziologický systém. Farmakokinetické lékové interakce vznikají při cestě léčiva organismem, a to na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu i eliminace. Nejčastěji se hovoří o farmakokinetických lékových interakcích v kontextu metabolismu léčiv, resp. ovlivnění jednotlivých enzymatických systémů, které se na biotransformaci léčiv podílí. Zde rozlišujeme enzymovou inhibici, která může vést ke zvýšené nebo prodloužené expozici léčivu, a enzymovou indukci, při níž léčivo může dosahovat subterapeutických koncentrací. Situace je poněkud složitější, pokud je léčivo podáváno ve formě proléčiva. Farmakologicky aktivní látka pak vzniká až po metabolizaci v organismu (někdy hovoříme též o aktivních metabolitech). Enzymová inhibice může vést v tomto případě k nedostatečné tvorbě aktivního léčiva, enzymová indukce může vést ke zvýšeným projevům farmakologického účinku a případně až k intoxikaci (2).

Základní skupiny antihypertenziv

Mezi základní antihypertenziva řadíme ty skupiny léčiv, u nichž byl rozsáhlými klinickými studiemi prokázán příznivý vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Patří sem inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II (sartany), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů (BKK), thiazidová

diuretika a jejich analoga a betablokátory. V případě, že se nedaří léčba hypertenze pomocí výše uvedených skupin léčiv ani při použití jejich kombinací, je vhodné přidávat léčiva z dalších skupin (3). Přehled jednotlivých skupin antihypertenziv spolu s účinnými látkami, které jsou aktuálně obchodované v ČR, uvádí tabulka 1 (4).

V souvislosti s léčbou hypertenze je třeba též zmínit problematiku fixních kombinací léčiv. Na jedné straně představují významný benefit ve smyslu zjednodušení dávkového schématu a zvýšení adherence pacienta k léčbě (5). Na straně druhé můžeme identifikovat i některá negativa, např. riziko duplicit, nižší flexibilita dávkování a v neposlední řadě též problém identifikace účinné látky, která je zodpovědná za nežádoucí účinek či lékovou interakci (6).

Vliv antihypertenziv na funkci dolních močových cest

U některých antihypertenziv je třeba počítat s možnými nežádoucími účinky na funkci dolních močových cest, konkrétně se jedná o BKK nebo diuretika (7). Blokátory kalciových kanálů svým mechanismem účinku snižují hladinu intracelulárního vápníku, což vede ke snížení kontraktility svalových buněk. Z hlediska vlivu na dolní močové cesty může jejich užívání vést ke snížení kontraktility detruzoru, prodloužení doby potřebné k dosažení maximálního tlaku v močovém měchýři, snížení síly kontrakce, snížení rychlosti vyprazdňování

a snížení rychlosti plnění, a tím k navození akutní či chronické retence. Taktéž může jejich užívání vést k indukci noční polyurie (8). Spojitost mezi užíváním BKK a zhoršením či navozením symptomů dolních močových cest (LUTS) byla prokázána v několika studiích (9). Je tedy vhodné, aby pacienti užívající BKK byli na tento nežádoucí účinek upozorněni.

Další problematickou skupinu léčiv u pacientů s LUTS představují diuretika. Zejména u starších pacientů, u nichž se objevuje dysfunkce dolních močových cest (hyperaktivita a hypokontraktilita detruzoru) a případně současně se vyskytující subvezikální obstrukce, může zvýšená diuréza navodit konečnou dekompenzaci detruzoru a následně vést k retenci moči. Z mechanismu účinku diuretik pak vyplývá navození polakisurie a nykturie (7, 10). U nemocných s LUTS je tedy nezbytné pečlivě zvažovat nasazení diuretik, pakliže jsou podávána „pouze“ v indikaci hypertenze. Stávající léčbu je též vhodné pravidelně přehodnocovat. Samozřejmostí je správné načasování diuretik vzhledem k denní době. To se odvíjí od indikace a léčebného záměru. V terapii hypertenze jsou diuretika zpravidla podávána ráno či v poledne, aby se předešlo nykturii. Určitá skupina nemocných, typicky pacienti s pokročilým srdečním selháním, kteří trpí dušností, však výrazně profitují i z podání ve večerních hodinách.

Vzhledem k tomu, že jak BKK, tak diuretika patří mezi základní antihypertenziva, jistě není žádoucí se těmito dvěma skupinám léčiv

Tab. 1. Přehled základních skupin perorálních antihypertenziv

Skupina antihypertenziv		Léčiva
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu		cilazapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril arginin, perindopril erbumin, ramipril, trandolapril, enalapril, kaptopril
blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II		kandesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan
blokátory kalciových kanálů	dihydropyridiny	amlodipin, felodipin, lacidipin, lerkandipin, nifedipin s řízeným uvolňováním (XL), nitrendipin
	non-dihydropyridiny	diltiazem s řízeným uvolňováním, diltiazem s prodlouženým uvolňováním, verapamil, verapamil s prodlouženým uvolňováním (SR)
diuretika	thiazidová analoga	chlortalidon*, indapamid
	thiazidy	hydrochlorothiazid
	kličková diuretika	furosemid
	kalium šetřící diuretika	spironolakton, eplerenon, amilorid*
betablokátory		atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, metoprolol s prodlouženým uvolňováním (SR, ZOK), nebivolol, acebutolol, celiprolol, karvedilol
alfablokátory		doxazosin, doxazosin s prodlouženým uvolňováním
alfablokátory s centrálním účinkem		urapidil
agonisté imidazolinových receptorů		moxonidin, rilmenidin
centrální alfa-2 agonisté		methyldopa

Podle (4); zahrnuta léčiva aktuálně obchodovaná v ČR, stav k 31. 5. 2024

*jsou označena léčiva, která jsou k dispozici pouze ve fixní kombinaci s jiným léčivem

Pozn. Nejsou zahrnuta léčiva v režimu mimořádného dovozu nebo léčiva, která je nutné připravovat magistraliter.

v terapii hypertenze u pacientů s LUTS a priori vyhýbat. Pouze v situaci, kdy dojde při jejich užívání ke zhoršení či navození LUTS, je vhodné ve spolupráci s předepisujícím lékařem a s ohledem na ostatní (zejména kardiologické) indikace terapii přehodnotit.

Léčiva používaná u OAB

U léčiv používaných v terapii OAB je třeba pomýšlet jak na interakce farmakodynamické, tak na interakce farmakokinetické, neboť jsou substráty řady transportních systémů a enzymů. Mechanismus účinku močových spasmolytik (s výjimkou mirabegronu) spočívá ve více či méně selektivním antagonismu působení na muskarinový M3 receptoru. Bloádou aktivity acetylcholinu na muskarinový receptor M3 se snižuje kontrakční aktivita detruzoru. Všechny léky z této skupiny vykazují silný (oxybutynin, propiverin, trospium, darifenacin, fesoterodin) nebo středně silný až silný (solifenacin) anticholinergní účinek, který se může manifestovat typickými centrálními a periferními nežádoucími účinky, jako jsou závratě, somnolence, nespavost, poruchy paměti, suchost v ústech, zácpa, retence moče, tachykardie a ortostatická hypotenze. Četnost výskytu anticholinergních nežádoucích účinků je nižší u selektivních anticholinergik (solifenacin, fesoterodin, darifenacin), které působí přednostně na muskarinové M3 receptory v močovém měchýři (11). Například u darifenacinu je afinita k M3 receptoru 5krát vyšší než k receptoru M1 (přítomen v mozku a ve slinných žlázách). Anticholinergními nežádoucími účinky jsou ohroženi zejména senioři, u nichž v důsledku fyziologických změn s rostoucím věkem ubývá cholinergních neuronů v neokortexu a hippokampu a klesá aktivita enzymů syntetizujících acetylcholin v centrální nervové soustavě. Při nasazování močových spasmolytik u pacientů léčených antihypertenziv je tedy třeba opatrnosti, nemocné je vhodné monitorovat a v případě potřeby upravit stávající léčbu hypertenze. Z pohledu možných anticholinergních nežádoucích účinků se jako optimální léčivo jeví mirabegron, který má zcela odlišný mechanismus účinku, a to agonistické působení na beta-3-receptorech. U pacienta s arteriální hypertenzí však toto léčivo může být problematické, neboť

Tab. 2. Antihypertenziva metabolizovaná prostřednictvím cytochromu P450; podle (18)

enzym	substrát
CYP2C9	irbesartan, losartan, karvedilol
CYP3A4	amlodipin, felodipin, lacidipin, lerkanidipin, nifedipin, nitrendipin, diltiazem, verapamil, eplerenon
CYP2D6	metoprolol, nebivolol, karvedilol

může navodit zvýšení krevního tlaku. U pacientů (n = 263) s nově diagnostikovaným OAB sice nebylo po 12 týdnech užívání mirabegronu zaznamenáno signifikantní zvýšení systolického krevního tlaku (sTK) ve srovnání se vstupní hodnotou, nicméně u celkem 53 pacientů (20,2 %) byl zjištěn nárůst sTK o ≥ 10 mmHg. Rizikovým faktorem pro zvýšení krevního tlaku byl věk ≥ 65 let (12). Dle výrobce je mirabegron kontraindikován u závažné neléčené hypertenze definované jako systolický krevní tlak ≥ 180 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mmHg. Zejména u pacientů s již léčenou hypertenzí by měl být krevní tlak měřen při zahájení léčby, a poté v průběhu léčby pravidelně sledován (13).

Kromě trospia jsou všechna močová spasmolytika včetně mirabegronu metabolizována prostřednictvím cytochromu P450 resp. jeho izoformy 3A4. Podání těchto léčiv spolu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycin, itraconazol, vorikonazol) vede k dvojnásobnému nárůstu jejich plazmatických koncentrací. To může vést ke zvýšenému riziku anticholinergních nežádoucích účinků. Nejméně je tato interakce vyjádřena u oxybutyninu a propiverinu, nejvíce pak u darifenacinu, jehož podání je s účinnými (silnými) inhibitory CYP3A4 kontraindikované (14). Z hlediska léčby hypertenze tedy může být problematické společné podání s verapamilem nebo s diltiazemem (středně silné inhibitory CYP3A4). Dle výrobce je třeba se vyhnout společnému podávání darifenacinu a verapamilu (15), interakční databáze hodnotí tuto interakci jako středně významnou s nutností pomalé uptitrace dávek darifenacinu a pečlivé monitorace pacienta s ohledem na možný vyšší výskyt nežádoucích účinků darifenacinu (16, 17). U propiverinu, solifenacinu a fesoterodinu je při současném podání s verapamilem taktéž vhodná postupná titrace od nižších dávek s pečlivou monitorací možných nežádoucích účinků.

Mirabegron a darifenacin jsou středně silnými inhibitory CYP2D6 a mohou tedy zvyšovat plazmatické koncentrace léčiv, které jsou

tímto enzymem metabolizovány (substráty tohoto enzymu). Z antihypertenziv se jedná o betablokátory metoprolol, nebivolol či karvedilol (Tab. 2) (18). Například současné podání metoprololu s mirabegronem vedlo ke zvýšení expozice metoprololu o 229 % (13). U pacientů léčených metoprololem, nebivololem či karvedilolem, kteří jsou indikováni k podávání mirabegronu nebo darifenacinu, je tedy třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k riziku rozvoje hypotenze a bradykardie.

Léčiva používaná u BHP

U dvou základních skupin léčiv používaných v léčbě BHP (alfa-1-blokátory a inhibitory testosteron-5-alfa reduktázy) můžeme též identifikovat interakce farmakodynamické i farmakokinetické.

Alfa-1-blokátory (doxazosin, alfuzosin, tamsulosin, silodosin) inhibují kontrakci hladkých svalů v různých orgánech. Fyziologicky při stimulaci alfa-1 receptorů dochází ke zvýšení tonu svěrače močového měchýře (receptor alfa-1A), zvýšení tonu cév a vzestupu TK (receptor alfa-1B) a ovlivnění napětí detruzoru (receptor alfa-1D). Na základě mechanismu účinku alfa-1-blokátorů odvozujeme dvě hlavní indikace, a to léčbu hypertenze a léčbu LUTS na podkladě BHP.

Jednotlivé alfa-blokátory se vyznačují různou mírou uroselektivity tj. míry působení na alfa-1A a alfa-1D receptory ve srovnání s působením na receptory alfa-1B. Doxazosin působí neselektivně a je indikován jak pro léčbu hypertenze, tak pro léčbu LUTS, zatímco alfuzosin, tamsulosin a silodosin vykazují odlišnou míru uroselektivity a jsou indikovány pouze pro léčbu LUTS. S mírou uroselektivity velmi úzce souvisí možné navození hypotenze. Ta je obecně poměrně častým nežádoucím účinkem po podání alfa-1-blokátorů. Poměr selektivity (alfa-1A/alfa-1B) pro doxazosin, alfuzosin, tamsulosin a silodosin byl *in vitro* stanoven na 0,4, 0,5, 6,3 a 166 (19). Z výše uvedeného tedy vyplývá, že z hlediska možného navození hypotenze je nejnižší riziko u silodosinu, který

působení pouze velmi omezeně na receptory alfa-1B. V analýze tří randomizovaných dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných klinických studií (n = 1 494) byl výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků ve skupině pacientů léčených silodosinem srovnatelný s placebem (20).

Při zahájení terapie alfa-blokátory je třeba vždy pomýšlet na možnost nadměrného snížení krevního tlaku a navození posturální hypotenze. Opatrnost je na místě zejména při nasazení alfa-blokátorů u již léčených hypertoniků. Nemocní mohou popisovat výskyt závratí, celkovou slabost a zvýšenou únavu. Obecně budou k těmto nežádoucím účinkům náchylnější senioři, u nichž je třeba předpokládat nižší srdeční výdej, snížení citlivosti baroreflexu a vyšší riziko dehydratace (21).

Alfa-1-blokátory jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4. Dle doporučení výrobce je třeba se vyhnout podávání alufosinu a silodosinu se silnými inhibitory CYP3A4, u doxazosinu a tamsulosinu se doporučuje opatrnost při užívání se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (22–25). Při současném podávání silodosinu se středně silným inhibitorem CYP3A4, například s diltiazemem, byla pozorována zvýšená hodnota plochy pod křivkou silodosinu přibližně o 30 %, ale maximální koncentrace a biologický poločas nebyly ovlivněny. Tato změna není klinicky relevantní a není třeba upravovat dávku silodosinu (25).

Inhibitory testosteronu 5-alfa reduktázy (dutasterid, finasterid) blokují přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron, čímž snižují jeho plazmatickou koncentraci. Metabolismus dutasteridu probíhá pravděpodobně prostřednictvím CYP3A4, interakční studie se silnými inhibitory tohoto enzymu ale nebyly provedeny. V populační farmakokinetické studii však byly u malého počtu pacientů léčených souběžně verapamilem nebo diltiazemem zaznamenány průměrně 1,6krát (při současné léčbě verapamilem) až 1,8krát (při současné léčbě diltiazemem) vyšší kon-

centrace dutasteridu v séru než u ostatních pacientů. Je třeba počítat s možným výskytem nežádoucích účinků dutasteridu, vyšší inhibice 5-alfa-reduktázy se však zdá nepravděpodobná (26). Finasterid je také metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Interakční studie rovněž provedeny nebyly. Výrobce uvádí, že je pravděpodobné, že současné podání s induktory či inhibitory CYP3A4 bude mít vliv na plazmatické koncentrace finasteridu. Je však nepravděpodobné, že by jakékoliv zvýšení plazmatických koncentrací způsobené současným užitím silných inhibitorů CYP3A4 mělo klinický význam (27).

Antiandrogeny

Léčiva ze skupiny antiandrogenů indikovaných při léčbě pokročilého karcinomu prostaty (bikalutamid, apalutamid, enzalutamid) mají vysoký potenciál farmakokinetických lékových interakcí. Jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 a současně působí jako inhibitory a/nebo induktory řady enzymů.

Bikalutamid je inhibitorem CYP3A4. Při současném podání s léky, které jsou primárně metabolizovány touto izoformou cytochromu P450, je nutná opatrnost (28). Z antihypertenziv se jedná zejména o BKK (Tab. 2). Při současném podání hrozí kumulace léčiva a hypotenze. Je tedy zapotřebí, aby byl u pacienta monitorován tlak krve a v případě potřeby snížena dávka BKK.

Apalutamid a enzalutamid jsou induktory řady enzymů, a proto je u nich potřeba myslet na interakce s mnoha léčivy, která jsou prostřednictvím těchto enzymů metabolizována (16, 17). Snížení plazmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů, viz výše. Apalutamid je silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9, enzalutamid je silným induktorem CYP3A4 a středně silným induktorem CYP2C9 a CYP2C19. Při současném užívání

apalutamidu či enzalutamidu s BKK dochází k urychlení jejich metabolismu prostřednictvím CYP3A4, a lze tedy předpokládat snížení jejich antihypertenzního účinku. Analogicky při použití enzalutamidu s losartanem či irbesartanem bude docházet k urychlení jejich metabolismu prostřednictvím CYP2C9 a je třeba předpokládat nižší účinnost na pokles krevního tlaku. Klinický dopad interakcí apalutamidu a enzalutamidu s konkrétními léčivy je velmi obtížně hodnotitelný, neboť dosud nebyly provedeny farmakokinetické interakční studie.

Shrnutí

Léčiva používaná v denní praxi urologa mají vysoký potenciál farmakodynamických i farmakokinetických lékových interakcí. S ohledem na farmakokinetické lékové interakce je nutné se mít na pozoru zejména při podávání darifenacinu (substrát CYP3A4, inhibice CYP2D6), apalutamidu a enzalutamidu (indukce CYP3A4 a CYP2C19). U pacientů léčených pro hypertenzi je třeba pečlivě zvažovat výběr molekuly, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky ve smyslu tendence k navození hypertenze (mirabegron) či posturální hypotenze (alfa-1-blokátory resp. anticholinergně působící léčiva). Při nasazení potenciálně rizikového léčiva nebo pokud lze předpokládat interakci se stávající antihypertenzní medikací, je na místě po dobu prvního měsíce společného podávání měření krevního tlaku případně tepové frekvence. Měření je vhodné provádět alespoň dvakrát týdně a je možné ho realizovat formou selfmonitoringu v domácím prostředí nebo ve spolupráci s praktickým lékařem.

Na straně druhé je vhodné u pacienta s již existujícími LUTS volit antihypertenziva, která primárně nepovedou ke zhoršení jeho symptomů. Pokud na zavedené medikaci k jakémukoli zhoršení LUTS dojde, pak je nezbytné lékový režim pečlivě přehodnotit, aby poměr risk/benefit byl jednoznačně na straně benefitu pro konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. Benešová K, Jarkovský J, Klika P, et al. Hypertenze. Národní zdravotnický informační portál [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2023. Available from: <https://www.nzip.cz/clanek/1663-hypertenze>. ISSN 2695-0340.

2. Rychlíčková J, Součková L. Vybrané kapitoly z klinické farmakologie. Lékové interakce. [cit. 25-05-2024] Available from: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/lf/js23/klinicka-farmakologie/web/pages/03_01_definice_rozdeleni.html.

3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčeb-

né postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Available from: https://www.hypertension.cz/wp-content/uploads/2023/01/Widimsky_guidelines-CSH-2022.pdf.

4. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-

- 2024] Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
5. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713-719.
 6. Prescott J, Manalo B. Considerations for Fixed-Dose Combination Products in Cardiometabolic Disease. *Pharmacy Times.* Published Online: Monday, December 12, 2011, <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/December2011/>.
 7. Krhut J, Mainer K. Nežádoucí účinky léčiv na funkci dolních cest močových. *Urol. praxi.* 2003;2:55-57.
 8. Washino S, Ugata Y, Saito K, et al. Calcium Channel Blockers Are Associated with Nocturia in Men Aged 40 Years or Older. *J Clin Med.* 2021;10(8):1603.
 9. Salman M, Khan AH, Syed Sulaiman SA, et al. Effect of Calcium Channel Blockers on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4269875. doi: 10.1155/2017/4269875.
 10. Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW, et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int.* 2012;109(11):1676-1684.
 11. Mašata J. Anticholinergní látky v léčbě hyperaktivního močového měchýře. *Remedia.* 2007;17(1):89-100.
 12. Ito H, Matsuo T, Mitsunari K, et al. Impact of Mirabegron Administration on the Blood Pressure and Pulse Rate in Patients with Overactive Bladder. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):825.
 13. Betmiga. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 25-05-2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_cs.pdf.
 14. Prokeš M, Suchopár J. Anticholinergní léčiva a kumulace jejich nežádoucích účinků u seniorů. *Med. praxi.* 2020;17(3):182-189.
 15. Emselex. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 25-05-2024]. https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/emselex-epar-product-information_cs.pdf.
 16. UpToDate, Drug interactions. [cit. 31-05-2024] Available from: https://www.uptodate.com/drug=interactions/?source-responsive_home#di-druglist.
 17. Medscape, Drug Interaction Checker. [cit. 31-05-2024] Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
 18. Drug Interactions Flockhart Table™ [cit. 25-05-2024] Available from: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>.
 19. Yamada S, Ito Y. $\alpha(1)$ -adrenoceptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;202:283-306.
 20. Novara G, Chapple CR, Montorsi F. A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2014;114(3):427-433.
 21. Janský P. Oběhové komplikace urologické léčby alfa-blokátory. *Cor Vasa. Case Reports.* 2020;3(Suppl. 2):e8-e11.
 22. Zoxon. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
 23. Alfuzosin Mylan. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
 24. Omnic Tocas. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
 25. Urorec. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
 26. Avodart. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
 27. Androfin. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
 28. Bicaluplex. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 31-05-2024]. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.