

Srovnání antimuskarinik a beta-3-mimetik ve farmakoterapii hyperaktivního močového měchýře

MUDr. Lenka Plincelnerová

Uroservice Praha, s. r. o., Praha

Syndrom hyperaktivního močového měchýře je velmi častým důvodem přivádějícím pacienta do ambulance urologa. Vzhledem k jeho vysoké prevalenci u pacientů obou pohlaví a napříč všemi věkovými skupinami je vhodná dobrá orientace v jednotlivých léčebných možnostech. V posledních letech je trendem léčbu pacientovi tzv. „ušít na míru“, tedy je preferován individualizovaný přístup. Ruku v ruce s tímto přístupem je vhodné následovat doporučené postupy Evropské urologické společnosti. Kromě konzervativních postupů týkajících se úpravy životního stylu, o nichž má pacient být vždy edukován, je základním stavebním kamenem léčby hyperaktivního močového měchýře farmakoterapie. V posledních letech se vedle tradičních antimuskarinik dostávají do popředí beta-3-mimetika.

Klíčová slova: hyperaktivní močový měchýř, antimuskarinika, beta-3-mimetika.

Comparison of antimuscarinics and beta-3-mimetics in overactive bladder pharmacotherapy

Overactive bladder is a syndrome that leads many patients to visit a urological specialist. Due to its high prevalence in both males and females of any ages, urologist should be well informed about the diagnosis and its treatment. Nowadays, in addition to recommendations of European Association of Urology Guidelines, the treatment tends to be highly individualized. Beside conservative treatment, such as lifestyle changes, pharmacotherapy represents a crucial treatment option. Antimuscarinics are considered a traditional pharmacological choice. Nevertheless, beta-3-mimetics have been successfully used as a combination therapy or even an effective replacement to antimuscarinics in recent years.

Key words: overactive bladder, antimuscarinics, beta-3-mimetics.

Úvod

Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder, OAB) je syndrom, jenž je Mezinárodní společností pro inkontinenci (International Continence Society, ICS) definován jako urgencye s/bez urgentní inkontinence, frekvence a často i nykturie (1). Frekvence (frekventní mikce) je definována počtem mikcí více než 8 za 24 hodin. Společně s ostatními symptomy (obstrukční a postmikční obtíže) se řadí do skupiny symptomů dolních močových

cest (lower urinary tract symptoms, LUTS). Symptomy OAB, tak zvané iritační symptomy, jsou ovšem pacienty považovány za zvláště obtěžující. Za předpokladu, že je vyloučena vyvolávající příčina, hovoříme o tzv. idiopatickém OAB. V případě sekundárního OAB je možné identifikovat samotnou vyvolávající příčinu a jako takovou je potřeba ji eliminovat. Mezi příčiny sekundárního OAB patří infekce močových cest, benigní hyperplazie prostaty, cizí těleso – cystolitíáza, tumor močového

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. 2025;26(1):7-11
<https://doi.org/10.36290/uro.2025.016>
Článek přijat redakcí: 23. 1. 2025
Článek přijat k tisku: 20. 2. 2025

MUDr. Lenka Plincelnerová
lenkaplincelnerova@seznam.cz

měchýře, či neurogenní poruchy, eventuálně iatrogenní poškození – např. stav po radioterapii na oblast malé pánve. V případě neurogenní etiologie (neurogenní vezika) příčinu eliminovat nelze. Prevalence OAB se pohybuje kolem 17 % u obou pohlaví nad 40 let věku a s věkem dále stoupá (2). U populace nad 70 let je postižení udáváno již kolem 20–30 % (3). Ženy bývají postiženy častěji, než muži. Vzhledem k tomu, že syndrom OAB je poměrně častým důvodem, který pacienta přivede do ambulance urologa, je vhodné porozumět dané problematice a orientovat se v léčebných možnostech. Při volbě vhodného léčiva je potřeba zohlednit možné kontraindikace, pacientovy komorbidity, případné lékové interakce a také – v neposlední řadě – posoudit spektrum možných nežádoucích účinků. Právě nežádoucí účinky se často jeví jako limitující pro dlouhodobou terapii. Volíme proto ideálně individualizované léčebné schéma pro každého pacienta, se snahou udržet jeho adherenci a perzistenci k léčbě. S tím souvisí i důkladná edukace pacienta a nastavení jeho reálných očekávání.

Léčba hyperaktivního močového měchýře

Therapeutickým cílem v léčbě OAB je snížit urgence a počet mikcí za 24 hodin, snížit epizody urgentní inkontinence a zvýšit mikční objem. Prvním krokem v terapii OAB je dle EAU guidelines (European Association of Urology Guidelines) úprava životosprávy a rehabilitace svalů pánevního dna. Do úpravy životosprávy zařazujeme redukci či udržení zdravé hmotnosti, omezení/zanechání kouření cigaret, pití alkoholu, kávy a konzumace kořeněných jídel. Dále je vhodné pacienta edukovat v péči o pravidelné vyprazdňování stolice, adekvátní příjem tekutin, eventuálně omezení příjmu tekutin v odpoledních a večerních hodinách. V konzervativních postupech se dále uplatňuje trénink močového měchýře, tak zvaný bladder drill, nebo-li močení v přesně stanovený čas. Po uplatnění uvedených kroků přichází na řadu samotná farmakoterapie. Antimuskarinika (AM) jsou látky s anticholinergním účinkem a jsou tradičně využívány v léčbě OAB. V posledních letech se čím dál více uplatňují beta-3-mimetika, vzhledem k jejich nižšímu výskytu nežádoucích

účinků a tím i vyšší adherenci a perzistenci pacienta k léčbě.

Antimuskarinika

Antimuskarinika, nebo též anticholinergika, jsou antagonisté muskarinových receptorů (M receptorů). Muskarinové receptory jsou uloženy ve svalovině močového měchýře (detruzor) a také v urotelu. Jejich aktivace vede ke kontrakci detruzoru. Obsazení M receptorů antimuskariniky vede k inhibici funkce detruzoru, útlumu vnímání náplně měchýře a zlepšení iritačních příznaků. Tím dochází ke zmírnění symptomů OAB, aniž by došlo k ovlivnění samotné mikce. Antimuskarinika nabízejí širokou škálu preparátů, jež se liší svým bezpečnostním profilem, vazebnou specificitou k jednotlivým M receptorům a tím i spektrem svých nežádoucích účinků. Právě nežádoucí účinky představují nežádoucí limit v podávání antimuskarinik. Dosud bylo izolováno pět subtypů M receptorů (M1–M5) v různých tělesných tkáních a od jejich lokalizace se odvíjí škála nežádoucích účinků, která je přehledně shrnuta v tabulce 1. Antimuskarinika rozlišujeme na neselektivní (oxybutinin, propiverin, trospium) a selektivní (uroselektivní) – solifenacin, darifenacin, fesoterodin, tolterodine. Uroselektivní antimuskarinika primárně obsazují M3 receptory, které jsou obsažené dominantně v močovém měchýři (v urotelu

a detruzoru). Při výběru vhodného antimuskarinika by měl být rovněž zohledněn způsob metabolizování daného preparátu, s ohledem na možné lékové interakce. Vzhledem k tomu, že se většina antimuskarinik metabolizuje v játrech a následně je vyloučena močí, je v případě renální insuficience nutné adekvátně redukovat dávku podávaného léčiva (4). Podle doporučení EAU guidelines jsou antimuskarinika dosud lékem první volby v terapii OAB. Kontraindikace k jejich podávání jsou shrnuty v tabulce 2.

Neselektivní antimuskarinika

Oxybutinin a propiverin jsou antimuskarinika vykazující nejnižší afinitu k jednotlivým subtypům M receptorů (M3) a spolu s trospiem jsou doporučovány jako první linie léčby (3). Vzhledem k tomu, že **oxybutinin** je malá lipofilní molekula, prostupuje snadno přes hematoencefalickou bariéru, a tím pádem může mít vliv na centrální nervový systém (CNS), centrální anticholinergní účinek. U starší generace by se oxybutinin neměl používat. Výhodou oxybutininu je naopak malý vliv na převodní systém srdeční. **Propiverin** je AM s dvojitým mechanismem účinku – působí jednak blokádu M receptorů (anticholinergní účinek) a dále se uplatňuje jeho spasmolytický efekt, protože jako blokátor kalciových kanálů zabraňuje přísunu kalcia

Tab. 1. Distribuce jednotlivých M receptorů v tkáních a přehled nežádoucích účinků

Subtyp M receptoru	Orgánový systém/tkáň	Nežádoucí účinek
M1	Mozková kůra, hipokampus Slinné žlázy Slzné žlázy	Závrať, somnolence, poruchy paměti Xerostomie Xeroftalmie
M2	Myokard Močový měchýř	Tachyarytmie, prodloužení QT intervalu
M3	Slinné žlázy GIT Močový měchýř	Xerostomie Dyspepsie, obstrukce, plynatost
M4	Bazální ganglia	Závrať, somnolence
M5	Oči – musculus ciliaris Střední mozek, substantia nigra	Porucha akomodace, rozmazané vidění, glaukomový záchvat

Tab. 2. Léčebné linie dle doporučení EAU guidelines (12)

Antimuskarinika	Glaukom se zavřeným úhlem Tachykardie Ulcerózní kolitida, toxické megakolon Myastenia gravis Achalázie jícnu Obstrukce GIT Retence moči Gravidita, laktace
Beta-3-mimetika	Dekompenzovaná hypertenze (systolický TK ≥ 180 mmHg a/nebo diastolický TK ≥ 110 mmHg)

INZERCE

do svalové buňky a její kontrakci. Propiverin je dostupný v neretardované i retardované formě a vykazuje nižší výskyt a závažnost nežádoucích účinků oproti oxybutininu a to při stejné efektivitě (5).

Tropium představuje AM, které není metabolizováno přes cytochrom P450. Toho se s výhodou využívá zejména u pacientů s dalšími komorbiditami, protože se dá předpokládat nižší riziko lékových interakcí. Zároveň je zde využíváno faktu, že molekula tropia nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru a tudíž je vhodná k užívání geriatrickými pacienty s existujícím či hrozícím kognitivním deficitem (5).

Neselektivní antimuskarinika jsou dle EAU guidelines doporučena k léčbě 1. linie. Jsou dostupná v neretardované i retardované formě. Vzhledem ke svojí nízké selektivitě k M3 receptorům mají široké spektrum nežádoucích účinků.

Selektivní antimuskarinika

V případě, že antimuskarinika 1. linie nedávají po několika týdnech ke zlepšení pacientových symptomů, nebo se objeví obtěžující nežádoucí účinky, jsou k dispozici antimuskarinika 2. linie. Tato antimuskarinika vykazují lepší afinitu k M3 receptorům a jsou vyráběna v retardované formě.

Darifenacin je AM s dosud nejlepší afinitou k M3 receptorům. To se projevuje nízkým výskytem nežádoucích účinků (xerostomie, obstrukce) a při stejné efektivitě jako oxybutinin nebyly u darifenacinu popisovány žádné nežádoucí účinky na CNS (6).

Solifenacin, rovněž antimuskarinikum s vysokou afinitou k M3 receptorům detruzoru, vykazuje nižší vliv na slinné žlázy a tudíž nižší riziko xerostomie. Vykazuje až 100% účinnost v redukci epizod inkontinence, výrazně též redukuje epizody urgencye, frekvence a dokonce nykturií (5). Solifenacin ve studiích srovnávajících jednotlivá antimuskarinika prokázal největší efektivitu ve snížení počtu mikcí za 24 hodin, a to při dávce 10 mg 1× denně (7). Solifenacin je jako ostatní uroselektivní antimuskarinika dostupný v retardované formě. Solifenacin se váže na plazmatické bílkoviny, má dlouhý biologický poločas, a proto je možné i jeho podávání obden. Je obecně lépe snášen, k přerušování

léčby pro nežádoucí účinky došlo jen u 3% pacientů (5).

Fesoterodin je vedle tropia dalším antimuskarinikem, které není metabolizováno přes cytochrom P450. Toho je s výhodou využíváno u pacientů s rizikem lékových interakcí. Podává se 1× denně v dávce 4 mg, případně 8 mg.

Tolterodin již v České republice není dostupný.

Beta-3-mimetika

Beta-3-mimetika jsou léčiva působící – na rozdíl od antimuskarinik – na sympatickou část nervového systému. Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci beta-3-adrenoreceptorů. Ty jsou zastoupeny v hladké svalovině detruzoru a jejich stimulace vede k relaxaci detruzoru. Tím dosahujeme zvýšení kapacity měchýře, zároveň však lék nemá vliv na tlak při vyprazdňování měchýře a nezvyšuje případné postmiktické reziduum (8). Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku (vliv na sympatické nervové zásobení měchýře) se u podávání beta-3-mimetik nesetkáváme se spektrem nežádoucích účinků jako u antimuskarinik. Zástupci beta-3-mimetik jsou mirabegron a vibegron.

Mirabegron

Jedná se o jediného zástupce beta-3-mimetik dostupného na českém trhu. Mirabegron je schválen k léčbě OAB/urgentní inkontinence v Evropě od roku 2013 (3). Jedná se o vysoce selektivního agonistu beta-3-receptorů. Užívání léčiva v dávce 50 mg 1× denně vede ke zlepšení symptomů OAB, konkrétně snížení epizod inkontinence o více než 50% a snížení počtu mikcí za 24 hodin (9). Nejčastějšími nežádoucími účinky je zvýšení krevního tlaku, tachykardie a dále infekce močových cest a nazofaryngitida (9). Mirabegron byl porovnáván s antimuskariniky v multicentrické studii na více než 150 000 pacientech za účelem vyhodnocení možného vlivu na rozvoj závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků, včetně akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí kardiovaskulární etiologie. Ve studii nebyl prokázán vyšší vliv kardiovaskulárního rizika mirabegronu v porovnání s antimuskariniky (10). Mirabegron může zvyšovat krevní tlak (0,4–0,6 mmHg) a zvyšovat tepovou fre-

kvenci (o 1 tep za minutu) oproti placebu. U mirabegronu nebyl prokázán vliv na prodloužení QT intervalu na EKG při dávce 50 mg denně, nicméně pacienti s nekontrolovanou hypertenzí či srdeční arytmií nebyli zařazeni v klinických studiích. Je doporučováno dbát zvýšené opatrnosti u pacientů užívajících betablokátory a provádět pravidelné kontroly krevního tlaku při zahájení podávání mirabegronu a dále pravidelně při klinických kontrolách (3, 5). Mirabegron prokázal srovnatelnou účinnost jako antimuskarinika a to s minimem nežádoucích účinků. Xerostomie jako celkově nejvíce obtěžující nežádoucí účinek při podávání antimuskarinik se vyskytovala v případě podávání mirabegronu srovnatelně často jako u placeba a až 3–5× méně často než například u tolterodinu podávaného v dávce 4 mg jednou denně (9). Kontraindikací k podávání mirabegronu (Tab. 2.) je nekontrolovaná hypertenze, u hodnot systolického tlaku ≥ 180 mmHg a/nebo diastolického tlaku ≥ 110 mmHg. Dobrá snášenlivost mirabegronu vede k lepší adherenci a perzistenci pacientů k léčbě – po 18 měsících užívání byla perzistence k léčbě celkem 61,7% (11). Mirabegron je podáván v jedné denní dávce 50 mg, nezávisle na jídle. Jedná se o tabletu s prodlouženým uvolňováním a jeho plazmatické hladiny se ustalují zhruba sedmý den užívání. U pacientů s renální insuficiencí není dostatek dat, v případě středně závažné insuficience je možno na základě farmakokinetické studie podávat mirabegron v redukované denní dávce 25 mg. Tablety v této gramáži však v současné době nejsou na trhu k dispozici. Celkově lze říci, že uplatnění mirabegronu v posledních letech díky jeho vlastnostem, efektivitě a bezpečnostnímu profilu narůstá. Aktuálním krokem pozitivním směrem jsou nové podmínky úhrad od pojišťoven, uzákoněné od 1. ledna 2025. Dosud byly doplatky nad rámec ochranného limitu pojištěncům vráceny zpětně, včetně tzv. započitatelného doplatku u mirabegronu (preparát Betmiga). Nově pojištěnec nebude v lékárně za doplatky nad rámec svého ochranného limitu platit. Limity jsou zajímavé zejména pro vyšší věkové skupiny, kdy u populace nad 65 let maximální započitatelný doplatek činí 1 000 Kč, u populace nad 70 let věku pak 500 Kč.

Farmakoterapie hyperaktivního močového měchýře – doporučení

Při volbě vhodného preparátu v rámci farmakoterapie OAB je vhodné respektovat doporučení EAU guidelines a zároveň zohlednit individuální potřeby každého pacienta. Dle doporučení EAU guidelines z roku 2024 se v první linii léčby pacientům podávají tzv. neselektivní antimuskarinika, tj. trospium, oxybutinin a propiverin. Pokud nedojde po jejich podávání po několika týdnech k požadovanému efektu, případně se vyskytnou významné nežádoucí účinky, pokračujeme druhou linií léčby, tj. antimuskarinika selektivní (solifenacin, tolterodin, darifenacin, fesoterodin) a v dnešní době je možné v druhé linii léčby využít též beta-3-mimetika (12). Přehledně je základní doporučení uvedeno v tabulce 3. Dále je možno využít účinek antimuskarinik v kombinaci s beta-3-mimetiky: byly prokázány lepší výsledky terapeutického ovlivnění OAB při podávání solifenacinu 5 mg v kombinaci s mirabegronem 50 mg oproti monoterapii s vyšší dávkou solifenacinu 10 mg

Tab. 3. Léčebné linie dle doporučení EAU guidelines (12)

Linie léčby	Jednotlivá generika
1. linie – neselektivní antimuskarinika	Trospium Oxybutinin Propiverin
2a. linie – uroselektivní antimuskarinika	Solifenacin Tolterodin Darifenacin Fesoterodin
2b. linie – beta-3-mimetika	Mirabegron

Tab. 4. Distribuce jednotlivých M receptorů ve tkáních a přehled nežádoucích účinků

Doporučení	Stupeň doporučení
Nabídněte léčbu beta-3-mimetiky jako alternativu antimuskarinik pacientům s OAB, u kterých selhaly konzervativní postupy.	silný
Nabídněte léčbu mirabegronem jako doplněk léčby pacientům, kteří jsou nedostatečně léčeni solifenacinem 5 mg 1x denně.	slabý

(13). Doporučení pro využití beta-3-mimetik je uvedeno v tabulce 4.

Závěr

Při léčbě syndromu OAB máme v rámci farmakoterapie k dispozici poměrně širokou škálu léčiv. Vždy je třeba zvážit individuálně přínos i riziko pro daného pacienta a současně respektovat doporučení EAU guidelines. Antimuskarinika zůstávají tzv. zlatým stan-

dardem a první linií léčby, nicméně nebojme se v případě možných kontraindikací či nežádoucích účinků využít možnosti podání beta-3-mimetik, jejichž bezpečnostní profil a současně dobrá účinnost se jeví jako slibný směr do budoucna. V neposlední řadě je dobré využívat možnost kombinovat preparáty z obou lékových skupin, přičemž četné studie prokázaly účinnost léčby bez zvýšení nežádoucích účinků.

LITERATURA

- Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(5):622-624. doi: 10.1002/nau.22609. Epub 2014 May 16. PMID: 24838519.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50(6):1306-1314; discussion 1314-1345. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019. Epub 2006 Oct 2. PMID: 17049716.
- Topinková E. Farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře u seniorů. *Urol. praxi.* 2017;18(4):148-153.
- Burešová E, Vidlář A, Študent V. Anticholinergika v urologii a jejich nežádoucí účinky. *Urol. praxi.* 2013;14(1):13-14.
- Zámečník L. Moderní farmakoterapie v urologii. Praha: Maxdorf, 2019; p. 187-211.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008;54(3):543-562. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.047. Epub

- 2008 Jun 20. PMID: 18599186.
- He W, Huang G, Cui W, et al. Comparative assessment of efficacy and safety of approved oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2023;49(5):535-563. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0158. PMID: 37506033; PMCID: PMC10482468.
- Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, et al. β 3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(1):53-60. doi: 10.1007/s11255-012-0343-5. Epub 2012 Dec 2. PMID: 23212147.
- Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):17-30. doi: 10.1002/nau.22505. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24127366.
- Hoffman V, Hallas J, Linder M, et al. Mirabegron PMR-PASS study group. Cardiovascular Risk in Users of Mirabegron Compared with Users of Antimuscarinic Treatments for Overactive

- Bladder: Findings from a Non-Interventional, Multinational, Cohort Study. *Drug Saf.* 2021;44(8):899-915. doi: 10.1007/s40264-021-01095-7. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34236595; PMCID: PMC8280006.
- Martan A, Mašata J, Švábík K, et al. Léčebný efekt a persistence na léčbě mirabegronem u pacientů s příznaky hyperaktivního močového měchýře v multicentrické klinické studii. *Ceska Gynekol.* 2017;82(6):424-429.
- Nambiar AK, Arlandis S, Bø K. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2022;82(1):49-59. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.045. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35216856.
- Alcántara-Montero A. Combined treatment of solifenacin and mirabegron, an alternative in patients with overactive bladder (BESIDE study). *Actas Urol Esp.* 2016;40(9):593-594. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2016.03.005. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27126125.