

Anticholinergika v urologii a jejich nežádoucí účinky

MUDr. Eva Burešová, MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Anticholinergika jsou látky, které jsou v medicíně široce používány. V urologii jsou lékem první volby v terapii hyperaktivního měchýře. Jejich vysoká účinnost byla prokázána v mnoha klinických studiích. Hlavní nevýhodou této léčby je relativně častý výskyt vedlejších antimuskarinových účinků. Autoři se ve svém článku zaměřují především na mechanismus vzniku těchto obtěžujících projevů.

Klíčová slova: antimuskarinika, muskarinové receptory, vedlejší účinky anticholinergik.

Anticholinergic drugs in urology and their adverse effects

Anticholinergic agents are widely used in medicine. In urology, they are the first-choice drugs in the treatment of overactive bladder. Their high efficacy has been proved in many clinical trials. The main drawback of this treatment is the relatively frequent occurrence of antimuscarinic side effects. The article mainly deals with the mechanism of origin of these annoying symptoms.

Key words: antimuscarinic drugs, muscarinic receptors, anticholinergic side effects.

Urol. praxi, 2013; 14(1): 13–14

Nadměrná aktivita parasymptického nervového systému vyvolává řadu poruch, které lze příznivě ovlivnit látkami blokujícími účinek acetylcholinu na muskarinových receptorech. Tyto látky se obecně nazývají parasymptolytika nebo antimuskarinika a používají se u stavů, jako je hyperaktivní močový měchýř, hypermobilita GIT, žaludeční hypersekrece, bradykardie. Selektivita závisí nejen na jejich afinitě k podtypům receptorů, ale i na farmakokinetických vlastnostech použité látky, např. preparáty s kvartérním dusíkem nepronikají hematoencefalickou bariérou.

Mechanismus vzniku terapeutického efektu a nežádoucích účinků je stejný a je způsoben vazbou na muskarinové receptory. Po podání neselektivních látek s terciálním dusíkem (např. Atropin) se vyvíjejí postupně v závislosti na dávce tyto účinky: blokáda slinných a potních žláz, rozšíření zornic, tachykardie, poruchy akomodace, poruchy řeči, polykací obtíže, neklid, bolesti hlavy, teplota a suchá kůže, snížení peristaltiky,

retence moči, ataxie, halucinace, delirium, koma, selhání dechu. Látky s kvartérním dusíkem hůře pronikají hematoencefalickou bariérou a navíc mají blokující účinek na ganglia, takže snižují kontrakci hladkých svalů v dutých orgánech bez většího vlivu na žláзовou sekreci (1).

Zatím je známo 5 subtypů muskarinových receptorů (M1–5), které se vyskytují na mnoha místech lidského těla. M1 se nacházejí v centrálním nervovém systému (mozková kůra, hypokampus) a slinných žlázách, M2 v myokardu a močovém měchýři, M3 ve slinných žlázách, močovém měchýři a gastrointestinálním traktu, M4 v bazálních gangliích a M5 ve substantia nigra, v oku a středním mozku (2).

V urologii jsou anticholinergika lékem první volby v terapii hyperaktivního měchýře. Ve stěně močového měchýře byly nalezeny subtypy M2 a M3 (poměr zastoupení M2:M3=3:1) (3). Kompetitivní blokádou acetylcholinu na těchto receptorech dochází k relaxaci hladkého svalstva

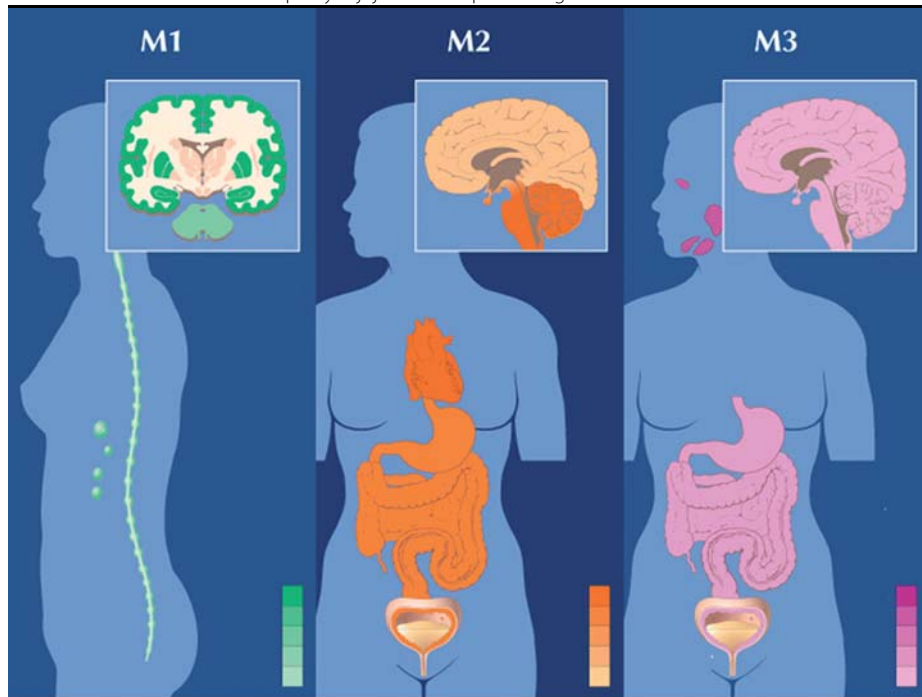
detruzoru. Výsledkem je následné zvýšení kapacity močového měchýře, snížení pocitu nucení na močení (urgenci) a snížení frekvence močení (4). Lepší účinnost anticholinergik proti placebo o 44–74% byla ověřena v mnoha klinických studiích (5). Přehled jednotlivých typů preparátů je v tabulce 1.

Vedlejší účinky

Mezi hlavní nevýhodu anticholinergik patří relativně častý výskyt vedlejších nežádoucích účinků, které výrazně snižují tolerabilitu této léčby a tím i pravidelné užívání preparátů pacienty. V klinických studiích se prokázalo, že pokud pacient vysadí léčbu, v 80% případů se tak stane během prvních měsíců užívání (nejčastěji 30–50. den). Z toho ve 21% jsou důvodem vedlejší účinky. Po roce léčby, bez ohledu na typ preparátu, jen 20% pacientů užívá léky pravidelně dle doporučení lékaře (6). Anticholinergika s prodlouženým uvolňováním přispívají k lepší spolupráci pacienta.

Tabulka 1. Přehled anticholinergik

Generikum	Oxybutinin	Propiverin	Trospium	Tolterodin IR	Tolterodin ER	Fesoterodin	Solifenacin	Darifenacin
Jedna dávka	5 mg	5 mg	5–15 mg	1–2 mg	4 mg	4–8 mg	5–10 mg	7,5–15 mg
Dávkování	2–4 × 1	2–3 × 1–3	3 × 1	2 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 1
Max. hladina	½–1 hod.	2–3 hod.	4–6 hod.	1–3 hod.	2–6 hod.	5 hod.	3–8 hod.	7 hod.
Metabolizace	CYP 3A4	CYP3A4	ne	CYP2D6,3A4	CYP2D6,3A4	plazmatické esterázy	CYP3A4	CYP3A4,2D6
Biolog. poločas	1. fáze 40 min. 2. fáze 2–3 hod.	14 hod.	5–21 hod.	3–4 hod.	6–10 hod.	7 hod.	45–68 hod.	12–20 hod.
Vylučování	moč 60%, stolice	moč 50%, stolice	moč 60%, stolice	moč 80%, stolice	moč 80%, stolice	moč 80%, stolice	moč 70%, stolice	moč 60%, stolice
Specialita	Ditropan® Uroxal®	Mictonetten® Mictonorm®	Spasmed® Uraplex®	Uroflow®	Detrusitol SR®	Toviaz®	Vesicare®	Emselex®

Obrázek 1. Muskarinové receptory a jejich zastoupení v orgánech lidského těla

Vedlejší účinky jsou způsobeny účinkem na muskarinové receptory, které se nacházejí mimo urogenitální trakt (obrázek 1).

Anticholinergika působením přes **M1 receptor** mají vliv na centrální nervový systém, kde mohou způsobit závratě, somnolenci, nespavost či poruchy paměti. Výskyt těchto vedlejších účinků závisí na prostupnosti preparátů hematoencefalickou bariérou, liposolibilitě, selektivitě k muskarinovým receptorům a typu aminu v molekule (terciální či kvartérní). Malé lineární lipofilní molekuly (oxybutinin) lépe prostupují do mozkomíšního moku, naopak látky, které jsou hůře solubilní (propiverin, trospium, fesoterodin), by měly být používány u rizikových pacientů (vyšší věk, ateroskleróza, zhoršené kognitivní funkce) (7).

Působením přes **M1 a M3 receptory** je ovlivněna funkce slinných a slzných žláz. Dochází ke snížení sekrece slin a pocitu sucha v ústech (xerostomie).

Tabulka 2. Přehled kontraindikace terapie anticholinergiky**Kontraindikace terapie anticholinergiky**

Glaukom se zavřeným úhlem
Tachykardie
Ulcerózní kolitida, toxický megakolon
Myastenia gravis
Achalázie
Obstrukce GIT
Retence moči
Těhotenství, laktace

mii). Dále snížené produkci slz (suché oko, zvýšené dráždění). Výskyt byl popsán u cca 10 % pacientů.

Ovlivnění **M2 receptorů** vede ke změnám srdečním rytmu a srdečního výdeje. Nejčastěji se jedná o vznik tachyarytmií nebo prodloužení QT intervalu.

Vazbou na **M3 receptory** v gastrointestinálním traktu dochází ke zpomalení činnosti střeva, obstrukci, zvýšené plynatosti a bolestem břicha. Tyto potíže postihují 2–28 % nemocných užívajících anticholinergika.

Afinita k **M5 receptorům** v očních tkáních ovlivňuje především kontrakci m. ciliaris. Účinek se může projevit ve špatné akomodaci oka a rozmazaném vidění. Také může dojít ke glaukomovému záchvatu.

Většina anticholinergik je metabolizována v játrech a poté je vylučována močí, proto při renální insuficienci hrozí vyšší riziko kumulace látek a vznik intoxikace, která může vést k poruchám vědomí, např. somnolence, halucinace, excitace.

U anticholinergik je terapeutický vliv a vedlejší nežádoucí účinky způsoben stejným mechanismem a to vazbou na antimuskarinové receptory. Při léčbě hyperaktivního močového měchýře se dříve používaly jen tzv. neselektivní anticholinergika (preparáty I. generace – oxybutinin, trospium, propiverin). Při této terapii velmi často dochází k vedlejším nežádoucím účinkům. Z tohoto důvodu byla snaha o vytvoření substancí

působících jen na muskarinové receptory ve stěně močového měchýře a přitom aby se zachovala anebo zvýšila klinická účinnost léku. Jedná se o tzv. měchýř selektivních anticholinergik II. generace (solifenacin, tolterodin, fesoterodin), které inhibují jen M2 a M3 receptory. Kontraindikace užívání anticholinergik jsou shrnuty v tabulce 2.

Závěr

I přes relativně častý výskyt vedlejších nežádoucích účinků anticholinergika zůstávají prvním lékem volby v terapii hyperaktivního měchýře. V klinických studiích byla prokázána jejich vysoká účinnost. Při použití antimuskarinik II. generace, tzv. měchýř selektivních, je přítomen menší výskyt vedlejších účinků a tím pádem i lepší tolerance léčby pacientem. Také preparáty s prodlouženým uvolňováním přispívají k lepší spolupráci pacienta.

Při výběru preparátu by urolog měl zvážit možné rizikové faktory (věk pacienta, kognitivní funkce, renální insuficienci, komorbidity). Samozřejmostí je znalost kontraindikací těchto preparátů. Pokud jsou dodrženy tyto podmínky, jsou anticholinergika bezpečným zlatým standardem léčby hyperaktivního měchýře.

Literatura

1. Farmakologie v kostce 2001: 123–124.
2. Andersson KE, et al. Antimuscarinic mechanism and the overactive detrusor: an update. Eur Urol, 2011; 59: 377–386.
3. Uchlyama T, et al. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. J Smooth Muscle Res. 2004; 40(6): 237.
4. Verner P. Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik v terapii OAB. Urol. praxi, 2010; 11(5): 241–246.
5. Bergmans L, Hendrick H, de Brie R, et al. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. BJU Int 2000; 85(2): 254–263.
6. Chapple C, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and metaanalysis. Eur Urol, 2005; 48: 5–26.
7. Krhut J. Hyperaktivní močový měchýř. Praha, Maxdorf 2007.

Článek přijat redakcí: 29. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 13. 12. 2012

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Eva Burešová

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Eva.Buresova@fnol.cz

