

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 antagonistickém působení na muskarinovém M3 receptoru. Blokádou aktivity acetylcholinu na muskarinovém receptoru 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 antihypertenzivou 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  $\geq 10$  mmHg. Rizikovým faktorem pro zvýšení krevního tlaku byl věk  $\geq 65$  let (12). Dle výrobce je mirabegron kontraindikován u závažné neléčené hypertenze definované jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mmHg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  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 dvoji vícenásobnému 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 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