

působní 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 alifuzosinu 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 testosteron 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 taktéž 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](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](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-