

Lékové problémy při terapii symptomů dolních močových cest u mužů

Alena Pilková^{1,2}, Jan Miloslav Hartinger^{1,2}, Petra Hrnčířová¹

¹Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Symptomy dolních močových cest u mužů (M-LUTS) jsou častými obtížemi, k jejichž řešení se používají léčiva z několika farmakoterapeutických skupin s rozdílným mechanismem účinku, rozdílným profilem a mechanismem vzniku nežádoucích účinků a s tím souvisejících možných lékových problémů. Při výběru vhodného léčiva je vždy třeba zhodnotit jak celkový stav pacienta, tak další léky, které užívá, aby bylo minimalizováno riziko rozvoje nežádoucích účinků u predisponovaných jedinců. Předložený text shrnuje současný přístup k farmakoterapii M-LUTS a na několika kazuistikách poukazuje na možné lékové problémy spojené s touto terapií.

Klíčová slova: lékové problémy, alfa-1-blokátory, beta-3-adrenergní agonista, antimuskarinika, analog vazopresinu, klinická farmacie.

Drug problems associated with male lower urinary tract symptoms therapy

Male urinary tract symptoms (M-LUTS) belong to common complaints that are treated with drugs from several pharmacotherapeutic groups, with different mechanism of action, different mechanism of adverse affects and associated potential drug related problems. When choosing a suitable drug, it is necessary to assess patients' general health status and concomitant medication, in order to minimize the risk of adverse effects in predisposed individuals. The text presented here summarizes current approach to the pharmacotherapy of M-LUTS and in several case reports demonstrates possible drug-related problems associated with this therapy.

Key words: drug-related problems, alpha-1-blockers, beta-3-agonist, muscarinic receptor antagonists, vasopressin analogue, clinical pharmacy.

Seznam zkratk

ACE – angiotenzin konvertující enzym
AH – arteriální hypertenze
BHP – benigní hyperplazie prostaty
cGMP – cyklický guanosinmonofosfát
DM2 – diabetes mellitus 2. typu
eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
ICHS – ischemická choroba srdeční
IM – infarkt myokardu
PDE-5 – fosfodiesteráza typu 5
PMK – permanentní močový katétr

Symptomy dolních močových cest u mužů (male lower urinary tract symptoms, M-LUTS) jsou časté obtíže dospělých mužů asociované zejména se stárnutím. S nejméně jedním symptomem se setká většina mužů staršího věku, mnohdy však může jít o projevy natolik mírné, že nevyžadují farmakologickou léčbu ani chirurgickou intervenci. V jiných případech mohou významně negativně ovlivňovat kvalitu života nebo progredovat do závažných stavů, vést k akutní obstrukci močových cest s městnáním v ledvinách a případně až k akutnímu renálnímu selhání (1).

M-LUTS bývají tradičně spojovány s obstrukcí způsobenou benigní hyperplazií prostaty (BHP), bylo však prokázáno, že na řadě obtíží se podílí další faktory. Těmi mohou být např. dysfunkce aktivity močového měchýře včetně hyperaktivity detrusoru, dále strukturní nebo funkční abnormality močového traktu a přiléhajících tkání, jako např. nádory, kameny a infekce močových cest (1). M-LUTS se také mohou objevit v souvislosti s neurologickými, kardiovaskulárními či respiračními onemocněními (2). Z důvodu multifaktoriální povahy vzniku obtíží se tak

dnes soustřeďujeme na M-LUTS jako celek místo kladení důrazu na samotnou BHP (1).

M-LUTS můžeme rozdělit na symptomy jímací (obtíže s jímací funkcí močového měchýře vedoucí k polakisurii, nykturii či inkontinenci), mikční (obtíže s močením, abnormální proud moči) a postmikční (pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře, retence moči) (2). Vzhledem k tomu, že tyto symptomy mohou mít příčiny jak benigní (např. hyperaktivní močový měchýř), tak i velice závažné (např. tumory nebo močové kameny), není v oblasti M-LUTS vhodná pouze samoléčba bez důkladného lékařského vyšetření.

Léčba M-LUTS se skládá z režimových a dietních opatření: kontroly příjmu tekutin (u starších pacientů je však důležité vyvarovat se dehydratace) a kontroly příjmu látek s diuretickým efektem (kofein, alkohol), dále pak optimalizace farmakoterapie (zejména přehodnocení terapie diuretiky a jejich vhodné časování) a terapie zácpy, využití distrakčních technik a nácvik zvyšování kapacity močového měchýře. V případě nedostatečného efektu režimových opatření je třeba přistoupit k farmakologické či chirurgické léčbě.

Ve farmakologické léčbě M-LUTS se setkáváme s několika skupinami léčiv, které jsou využívány s ohledem na to, zda u pacienta převažují obtíže obstrukční (obtížná mikce a neúplné vyprazdňování) či iritační (časté močení a inkontinence), případně se léčiva z jednotlivých skupin kombinují. Přehled těchto skupin léčiv s jejich mechanismem účinku a nejčastějšími nežádoucími účinky podává tabulka 1. Při posuzování farmakodynamických vlastností těchto léčiv je třeba si uvědomit, že v rámci skupiny se vyskytují léčiva s různou mírou selektivity k cílovým receptorům v oblasti močového traktu, a tím i různou mírou výskytu uvedených nežádoucích účinků – např. u alfa-1-blokátorů se tak častěji setkáme s hypotenzí u doxazosinu než u tamsulosinu, nežádoucí anticholinergní účinky typu xerostomie, zácpy, tachykardie či zmatečnosti budou častější u starších antimuskarinik (propiverin, oxybutinin) než u selektivnějších novějších léčiv, jako je solifenacin či darifenacin. Vzhledem k tomu, že anticholinergika i mirabegron snižují frekvenci močení, urgencye a urgentní inkontinenci, mají potenciál k navození močové retence a je třeba pečlivě zhodnotit a sledovat toto riziko u pacientů

s rizikem neúplného vyprázdnění močového měchýře, samotná BHP bez prokázané subvezikální obstrukce však kontraindikací k podání není a např. solifenacin s tamsulosinem je pro pacienty s BHP a jímacími symptomy k dispozici i ve fixní kombinaci.

Následující text poukazuje v kazuistikách na některé lékové problémy spojené s podáváním léčiv používaných při M-LUTS, které jsme zaznamenali v rámci naší klinickofarmaceutické praxe.

Kazuistika 1

73letý pacient byl přivezen rodinou pro bolesti v třísle a celkové zhoršení stavu. Uvedl, že poslední 3 dny málo jí a pije a málo močí. V minulosti prodělal pravostrannou nefrektomii pro karcinom ledviny, dále se léčil s folikulárním lymfomem, ischemickou chorobou srdeční (ICHS) s anamnézou infarktu myokardu (IM), s arteriální hypertenzí (AH) a diabetem mellitem 2. typu (DM2), hyperlipidemií, hyperurikemií, aterosklerózou a Menierovou chorobou. V době příjmu byl antikoagulován 5 let, důvod neznal. V minulosti byla u pacienta diagnostikována urolitiáza, s dispenzací u urologa, užíval mirabegron (Betmiga),

Tab. 1. Farmakologická léčba M-LUTS (podle (1–5))

Skupina léčiv	Zástupci	Mechanismus účinku	Nejčastější nežádoucí účinky	Pozn.
alfa-1 blokátory	doxazosin, terazosin, alfuzosin, silodosin, tamsulosin	relaxace hladkého svalstva prostaty a uretry zprostředkovaná bloádou alfa-1 adrenergických receptorů	hypotenze, tachykardie, závrať, bolesti hlavy, periferní otoky, nauzea, únava, poruchy ejakulace, rýma, syndrom plovoucí duhovky (především u tamsulosinu)	nástup efektu do týdne, neovlivňují progresi BHP
inhibitory 5-alfa reduktázy	finasterid, dutasterid	snížení objemu prostaty zprostředkované bloádou přeměny testosteronu na dihydrotestosteron	snížené libido, poruchy ejakulace, citlivost a zvětšení prsou	nástup efektu za několik měsíců, zpomalují progresi BHP
beta-3 adrenergní agonista	mirabegron	relaxace hladkého svalstva močového měchýře zprostředkovaná stimulací beta-3 adrenergických receptorů	hypertenze, tachykardie, zácpa, bolest hlavy, infekce močových cest, nasofaryngitis	ovlivnění jímací fáze
antimuskarinika (anticholinergika)	oxybutinin, propiverin, trospium, tolterodin, fesoterodin, solifenacin, darifenacin	snížení kontraktility detrusoru a močového měchýře zprostředkované bloádou muskarinových receptorů	zácpa, nauzea, dyspepsie, xerostomie, rozmazané vidění, dysurie, únava, periferní otoky	ovlivnění mikční fáze
analog vazopresinu	desmopresin	snížení diurézy zprostředkované účinkem na receptoru V2 pro antidiuretický hormon, retence vody bez ovlivnění exkrece Na	hypertenze, xerostomie, hyponatremie (bolest hlavy, závrať, nauzea, zvracení, únava)	nutno dodržovat restriktci tekutin na noc
inhibitory fosfodiesterázy typu 5	tadalafil	snížení tonu hladké svaloviny detrusoru, močového měchýře, prostaty a uretry prostřednictvím zvýšení koncentrace cGMP, zlepšení prokrvení a inhibice nervové aktivity	bolesti hlavy, návaly, nauzea, dyspepsie, bolesti zad a svalů, nosní kongesce	
fytofarmaka	Serenoa repens, Cucurbita pepo, Prunus africana, Urtica dioica, Epilobium angustifolium	in vitro protizánětlivý, antiandrogenní účinek, ovlivnění buněčné proliferace apod.; in vivo účinnost nejasná; nejvíce údajů je o podávání hexanového extraktu ze serenového plodu	většinou dobře tolerována, mírné gastrointestinální obtíže	nedostatečná standardizace a rozdílné složení různých přípravků vede k nepřenosnosti výsledků dostupných klinických studií

dříve solifenacin/tamsulosin (Urizia), důvod neznal. Recentně prodělal infekci herpes zoster. Chronickou medikaci pacienta shrnuje tabulka 2.

Tab. 2. Přehled chronické farmakoterapie – kazuistika 1

rivaroxaban 10 mg 1-0-0
betahistin 24 mg 1-0-1
perindopril/indapamid 4/1,25 mg 1-0-0
nitrendipin 20 mg ½-0-0
mirabegron 50 mg 1-0-0
inzulin glargin 24 j. ráno v 7:00
allopurinol 100 mg 1-0-0
aciklovir 800 mg 1-0-0
tramadol/paracetamol 37,5/325 mg po 6 hod.
metamizol 500 mg po 6 hod.
pregabalin 75 mg 1-1-1

Pacient byl vstupně hypertenzní, dehydratovaný, palpačně s nálezem velkého močového měchýře. Po zavedení permanentního močového katétru (PMK) bylo odvedeno přes 1500 ml moči, pacient byl hospitalizován k dalšímu řešení močové retence, titraci analgetické terapie a úpravě antihypertenzní terapie. Bylo vysloveno podezření na polékovou příčinu močové retence.

Retence moči při terapii mirabegronem patří mezi vzácné nežádoucí účinky. V kontrolované klinické studii bezpečnosti mirabegronu nebylo prokázáno zvýšení retence moči (3, 6), nicméně během postmarketingového sledování byla retence moči hlášena u pacientů s obstrukcí výtoku z močového měchýře a u pacientů, kteří užívali antimuskarinika (3, 4). V tomto případě mohl být pacient predisponován k retenci z důvodu pravděpodobné BHP, urolitiázy v anamnéze, recentně proběhlé herpetické infekce (retence na podkladě herpetické neuritis) a diabetu 2. typu (retence na podkladě diabetické neuropatie) (7). V situaci po proběhlé retenci moči byl mirabegron vysazen a po konzultaci s urologem do terapie přidán tamsulosin (0,4 mg denně). Vysazen byl také rivaroxaban, protože nebyl nalezen důvod k pokračování terapie, do terapie zavedena sekundární prevence po IM.

Během hospitalizace byla u pacienta zjištěna opakovaně dekompenzovaná AH, proto došlo k posílení antihypertenzní terapie, kromě již užívané kombinace ACE inhibitoru, diuretika a navýšení dávky blokátoru kalciových kanálů na maximální dávku (nitrendipin 20 mg 2× denně) byl do medikace postupně přidán betablokátor (metoprolol 25 mg), doxazosin 4 mg a rilmenidin 1 mg denně.

Souběžné podání doxazosinu a tamsulosinu je farmakodynamickou duplicitou, obě léčiva patří do skupiny alfa-blokátorů, jejich kombinace není racionální. Z dostupných studií vyplývá, že mezi jednotlivými alfa-blokátory není statisticky významný rozdíl v účinnosti na BHP a volba jednotlivého léčiva se tak odvíjí hlavně od jeho bezpečnosti a snášenlivosti (8–10). Hypotenzní účinek je v tomto případě žádoucí, proto je vhodné upřednostnit doxazosin, v doporučené dávce pro terapii BHP 4 mg, event. 8 mg (3), a tamsulosin vysadit. (Pozn.: Přestože je doxazosin vhodným anti-hypertenzivem u pacientů s BHP, na základě dostupných doporučení nepatří do první linie léčby AH a může být použit pouze v kombinaci terapii (11, 12)).

Pacient byl propuštěn s celkovou úpravou antihypertenzní a analgetické terapie, s dobrou tolerancí léčby i uspokojivou kompenzací krevního tlaku, s nutností dovyšetření v urologické ambulanci.

Kazuistika 2

90letý muž byl přijat k hospitalizaci pro zmatenost, febrilie a stav po pádu pravděpodobně při probíhající močové infekci. Odpoledne šel na zahradu, uklouzl a upadl, potom nemohl dlouho vstát. Nalezen byl sousedem ležící na zemi, pomočený a zmatený, nevěděl, jak dlouho ležel. Pacient chronicky trpěl fibrilací síní, pro kterou byl antikoagulován dabigatranem, dále BHP, dyslipidemií a středně těžkým kognitivním deficitem. Chronickou medikaci pacienta shrnuje tabulka 3.

Tab. 3. Přehled chronické farmakoterapie – kazuistika 2

dabigatran 150 mg 1-0-1
solifenacin 6 mg/tamsulosin 0,4 mg 0-0-1
fenofibrát 267 mg 1-0-0
betahistin 24 mg 1-0-0
omeprazol 20 mg 0-0-1
diosmin, kombinace 2-0-0

U pacienta byla zahájena antibiotická terapie a rehydratace a z důvodu retence zaveden PMK, pro přechodné zhoršení renálních funkcí byl převeden z dabigatranu na nízkomolekulární heparin. Pacient užíval chronicky fixní kombinaci tamsulosinu a solifenacinu. Solifenacin je určen pacientům s urgentní inkontinencí a pacientům s hyperaktivním močovým měchýřem s projevy zvýšené frek-

vence nebo naléhavostí močení. Vyznačuje se selektivitou vůči M3 receptorům, a tím i nižším výskytem anticholinergních nežádoucích účinků plynoucích z blokády dalších podtypů M receptoru (2, 3), přesto je nelze zcela vyloučit. Pro potenciál exacerbace kognitivního deficitu jsou anticholinergika obecně považována za riziková u pacientů s delíriem nebo demencí (13). Jedná se o symptomatickou léčbu, která zmírňuje uvedené mikční obtíže, ale nezabraňuje jejich progresi. V situaci, kdy je mikce zajištěna cestou PMK, je podávání solifenacinu potenciálně zbytečné a s ohledem na pacientovu zmatenost i nevhodné.

Přerušení léčby z hlediska další prognózy M-LUTS pacienta neohrožuje, proto bylo doporučeno dočasné vysazení. Tamsulosin zlepšuje mikci relaxací hladkého svalstva prostaty a uretry, bez vlivu na progresi velikosti prostaty, po dobu zavedení PMK lze tedy jeho podávání rovněž přerušit. Uvádí se však, že podání alfa-1-selektivních blokátorů před vytažením PMK může zvyšovat šanci úspěšného návratu ke spontánnímu močení (14), proto bylo s ohledem na plán brzkého odstranění PMK a farmakokinetické vlastnosti tamsulosinu toto léčivo v terapii ponecháno ve formě monokomponentního přípravku místo původní fixní kombinace se solifenacinem. Pokud by byl v budoucnu PMK v plánu jako trvalé řešení, je možno tamsulosin vysadit. Ke zvážení je též ověření nutnosti dlouhodobé terapie betahistinem a diosminem, pro které nenacházíme v anamnéze pacienta přesvědčivou indikaci, případně lze přehodnotit chronické užívání inhibitoru protonové pumpy. Antikoagulační terapie sice rutinní gastroprotektici nevyžaduje, ve vybraných případech však může být její podání vhodné (15).

Kazuistika 3

77letý pacient s chronickým srdečním selháním byl přijat pro výrazné otoky dolních končetin a těžkou hyponatremii (115 mmol/l). V anamnéze byl dále uveden abúzus alkoholu s epileptickými paroxysmy, narušené kognitivní funkce, AH, stav po IM, operace žaludku pro vředovou chorobu, BHP (po operačním řešení) a polyneuropatie.

Ve farmakologické anamnéze (viz Tab. 4) nacházíme terapii srdečního selhávání, sekundární prevenci po IM, antiepileptika a tobolky

s NaCl, které byly předepsány při dřívějších epizodách hyponatremie. V terapii M-LUTS užíval pacient dvě (!) anticholinergika, což mohlo přispívat k prohloubení kognitivní dysfunkce, dále doxazosin a desmopresin.

Tab. 4. Přehled chronické farmakoterapie – kazuistika 3

bisoprolol 5 mg 1-0-0
perindopril 4 mg 1-0-0
spironolakton 25 mg tbl 1-0-0
lerkanidipin 20 mg 0-0-1
omeprazol 20 mg 1-0-0
atorvastatin 15 mg 0-0-1
kys. acetylsalicylová 100 mg 1-0-0
solifenacin 10 mg 1-0-0
darifenacin 15 mg 1-0-0
desmopresin 60 µg 0-0-0-1
doxazosin 4 mg tbl 0-0-1
NaCl 1 000 mg (IPLP tobolky) 1-0-1
levetiracetam 500 mg 1-0-1
gabapentin 100 mg 1-1-1 (nově cca 14 dní)

Zajímavé je, že již před půl rokem byl pacient hospitalizován z důvodu obtížného močení, pocitu retence a močové infekce. Tehdy byla zjištěna rovněž těžká hyponatremie (120 mmol/l) a již tehdy byly v medikaci pacienta uváděny solifenacin a darifenacin. Přestože na doporučení urologa byl pacient propuštěn se solifenacinem a doxazosinem, pacient evidentně užíval anticholinergní léky duplicitně nadále. Dále byl při propuštění doporučen dostatečný příjem soli a restrikce tekutin, neboť nadměrná konzumace hypotonických roztoků u alkoholika může přispívat k riziku hyponatremie. Rizikovým faktorem pro vznik hyponatremie je též chronické srdeční selhání. O tři měsíce později byly pro recidivující hyponatremie doporučeny tobolky s NaCl, v této době pacient opakovaně docházel na urologii a byl mu předepsán desmopresin.

Při kontrole farmakoterapie (Tab. 4) bylo doporučeno vysazení duplicitního anticholinergika i desmopresinu, který je zcela nevhodným lékem u pacienta s recidivujícími hyponatremiemi. Jedná se o symptomatickou léčbu nykturií, která může hyponatremii výrazně prohloubit retencí vody bez ovlivnění eliminace sodíku. Navíc recentní metaanalýza (14 studií, 2 966 mužů) (16) popisuje spíše marginální efekt desmopresinu v terapii nykturií u mužů s nízkou kvalitou důkazu. V některých studiích u žen bylo prokázáno, že tento lék zvyšuje kvalitu života pacientek (17), a proto

nelze vyloučit, že pro další zlepšení symptomů může obtížně spolupracující pacient s kognitivním deficitem svévolně navyšovat dávky, rovněž z tohoto důvodu pro něj lék není vhodný.

Anticholinergní terapie může být kromě rizika prohloubení kognitivního deficitu problematická rovněž vzhledem k riziku rozvoje xerostomie, která může podpořit přepíjení. Duplicitní léčba přes opakované intervence při minulých hospitalizaci pouze ilustruje, jak komplikované může být vysvětlení principů farmakoterapie některým pacientům. Jistě by bylo vhodné v tomto případě např. připravit medikační list¹ a pravidelně s pacientem terapii konzultovat (ověřovat, že pochopil, proč léky užívá a jak je má užívat), což může být zajištěno formou ambulance klinické farmacie či farmakologie.

Doxazosin jako monoterapie arteriální hypertenze vedl ve studii ALLHAT k častějšímu výskytu srdečního selhání (18), nicméně v kombinaci s léky, které mají pozitivní vliv na srdeční selhávání (bisoprolol, perindopril, spironolakton), nelze předpokládat, že by pacientovi zhoršoval prognózu (19, 20).

Po vysazení desmopresinu a nasazení furosemidu (za dostatečné substituce NaCl) bylo dosaženo negativní bilance, ústupu otoků a stabilizace natremie kolem 130 mmol/l. Na tomto místě je třeba rovněž zmínit další možné příčiny hyponatremie, konkrétně užívání levetiracetamu a gabapentinu jako možných léků vyvolávajících syndrom nepřiměřené produkce antidiuretického hormonu (SIADH) (21). Oba léky byly v průběhu hospitalizace vysazeny bez rozvoje epi-paroxysmů (pacient levetiracetam neužíval ani doma) a bez rozvoje neuropatií či bolestí. Bylo by ironií, kdyby při SIADH byl pacientovi ordinován agonista receptorů pro tento hormon.

Kazuistika 4

76letý pacient byl hospitalizován na kardiochirurgické klinice za účelem provedení náhrady aortální chlopně a dvojnásobného aorto-koronárního bypassu. Pacient trpěl povšechnou aterosklerózou (ICHs, ischemická

choroba dolních končetin, postižení karotid), DM2, AH, chronickým onemocněním ledvin (eGFR = 40 ml/min), dyslipidemií a BHP.

Farmakologická anamnéza při příjmu je shrnuta v tabulce 5. Pacient měl vysazenou protidestičkovou léčbu, neboť ho čekal výkon na otevřeném srdci (náhrada aortální chlopně), dále mu byl hned při příjmu vysazen metformin vzhledem k riziku perioperační progresu renální insuficience.

V pooperačním období pacient rozvinul opakované epizody fibrilace síní s nutností zahájit sycení amiodaronem. Rehabilitace byla komplikována výraznou ortostatickou hypotenzí, pacient ztrácel vědomí při posazování a vstávání. Pravděpodobně nedoplněním při prepisech ordinací na jednotlivé dny došlo ke změně doby podávání doxazosinu a pacient po výkonu dostával doxazosin ráno. Bylo doporučeno nahrazení doxazosinu uroselektivním tamsulosinem, který méně často způsobuje ortostatickou hypotenzi (22) s podáváním večer.

Tab. 5. Přehled chronické farmakoterapie – kazuistika 4

irbesartan 150 mg 0-0-1
bisoprolol 2,5 mg 1-0-0
amlodipin 10 mg tbl 0-1-0
indapamid 1,25 mg 1-0-0
doxazosin 4 mg 0-0-1
atorvastatin 10 mg 1-0-0
metformin 500 mg 0-0-1
zolpidem 10 mg na noc dle potřeby
nadroparin 0,4 mL v 18:00 s.c. (profylaxe)

Po výměně alfa-blokátoru došlo k promptní úpravě ortostatické hypotenze, pacient začal plně rehabilitovat. V té době byla rovněž navýšena dávka beta-blokátoru (pooperačně užíval pacient 25 mg metoprololu 2× denně, který byl navýšen na 50 mg 2× denně). Po několika dnech došlo opět k rozvoji hypotenze a částečnému kolapsu při rehabilitaci, při kterém byl pacient bradykardický. Po snížení dávky metoprololu zpět na 25 mg 2× denně se již epizody hypotenze neopakovaly.

Vzhledem k uroselektivitě tamsulosinu a nižšímu potenciálu navozovat ortostatickou hypotenzi není striktní podávání na noc považováno za nezbytné (23), u některých pacientů však k projevům hypotenze dochází zejména na počátku terapie (efekt první dávky) (24), proto může být individuálně vhodné upřednostnit večerní podání před ranním. Na tomto

1. Seznam léků, jejich indikace a význam v terapii a způsob jejich užívání, který je součástí propouštěcí zprávy. Jedná se o běžnou praxi na některých zahraničních klinikách, kde medikační listy připravuje klinický farmaceut.

případu je navíc zajímavá kombinační terapie alfa- a beta-blokátorem, která pravděpodobně pacienta k rozvoji ortostatické hypotenze predisponovala, neboť beta-blokátor zamezil reflexnímu zvýšení tepové frekvence při poklesu tlaku (4). Pacient byl k rozvoji ortostatické hypotenze obzvláště vulnerabilní v pooperačním období, kdy navíc došlo k přesunu doxazosinu, který předoperačně dobře toleroval, na ráno. Problém byl úspěšně vyřešen změnou za uroselektivní alfa-blokátor a opětovným snížením dávky beta-blokátoru. Z hlediska ICHDK, kterou pacient trpěl, můžeme uvažovat o tom, že doxazosin, který má i periferní vazodilatační účinky, by pro pacienta byl nakonec lepší volbou, benefit tohoto postupu však nebyl nikdy přesvědčivě prokázán, stejně jako škodlivost podávání selektivních beta-blokátorů, která je v dnešní době považována za vyvrácenou (25).

Kazuistika 5

41letý muž s paranoidní schizofrenií a anamnézou opakované ureterolithiázy se dostavil na urologickou ambulanci pro 5 dní trvající bolestivou erekci. Medikaci pacienta shrnuje tabulka 6.

Před měsícem byl pacient odeslán praktickým lékařem do urologické ambulance pro bolesti pravé bederní krajiny. Stav byl zhodnocen jako nefrolithiáza a ureterolithiáza vpravo, byla doporučena dobrá hydratace, pohyb, mikce přes čajové sítko, analgetická terapie a byla zahájena terapie tamsulosinem jako součást expulzní léčby. Při kontrole po 14 dnech pacient udával noční bolestivou erekci, která spontánně odezněla, při nynější kontrole po dalších 11 dnech pacient uvedl, že vymočil asi 3mm konkrement. V té době se opět objevila bolestivá erekce, která v době návštěvy ambulance trvala přibližně 5 dní, ale pacient se styděl přijít dříve. Pro diagnózu priapismu, který je považován za akutní stav v urologii, byla na ambulanci provedena punkce kavernózních těles, erekce však neustupovala. Pacient byl tedy akutně přijat k hospitaliza-

ci a operačnímu výkonu (glandokavernózní shunt, anastomosis corporis cavernosi penis cum corpore spongiosae urethrae duplex) s aplikací adrenalinu.

Tab. 6. Přehled chronické farmakoterapie – kazuistika 5

felodipin 5 mg 1-0-0
amisulprid 200 mg 0-0-1
tamsulosin 0,4 mg 0-0-1
diklofenak 50 mg 1-1-1 při bolestech
metamizol/pitofenon gtt 30-30-30 při bolestech

Priapismus je vzácný stav dlouhotrvající a spontánně neustupující erekce trvající více než 4 hodiny a přesahující dobu sexuálního zájmu či stimulace nebo s nimi nesouvisející (26). Není-li rychle léčen, dochází vlivem stagnace krve k ischemickým změnám hladké svaloviny kavernózních těles, jejich trvalému poškození a ztrátě schopnosti erekce. Jednou z příčin priapismu může být i nežádoucí účinek léčiv. Se vznikem priapismu je spojeno podávání některých antipsychotik, antidepresiv, anxiolytik, antihypertenziv či psychostimulantů (3, 27, 28), vznik priapismu je také vzácným projevem vystupňovaného účinku inhibitorů PDE-5 (3). Za důležitý faktor vzniku polékového priapismu je považována blokáda alfa-1-adrenergických receptorů, která může omezit ústup erekce zprostředkovaný působením noradrenalinu (29), z tohoto důvodu patří mezi riziková léčiva též alfa-1-blokátory používané v léčbě M-LUTS. Publikovány byly jednotlivé kazuistiky priapismu asociovaného nejčastěji s podáním prazosinu, v minulosti používaného v léčbě hypertenze, popsáno je i několik případů priapismu po zahájení terapie tamsulosinem (30).

Mezi další riziková léčiva u tohoto pacienta patřil i chronicky užívaný amisulprid, ten však pacient toleroval minimálně 10 let a dávka byla přechodně navýšena před cca 1 rokem bez pozorovaných obtíží. Z hlediska receptorového profilu patří amisulprid mezi antipsychotika s nižším rizikem vzniku priapismu, neboť se jedná o selektivního anta-

gonistu dopaminových D2 a D3 receptorů, bez významné afinity k alfa-adrenergickým receptorům (3, 31). Jako riziková antipsychotika s vysokou afinitou k alfa-receptorům lze uvést např. chlorpromazin, kvetiapiin, risperidon a ziprasidon (29). Pravděpodobnější polékovou příčinou priapismu tedy bylo recentní nasazení tamsulosinu.

V rámci akutního managementu byl tamsulosin z medikace vysazen, po konzultaci psychiatra a vyšetření aktuálního stavu pacienta byla též přerušena antipsychotická léčba, přestože byly i psychiatrem vysloveny pochybnosti o možné spojitosti mezi obtížemi pacienta a terapií amisulpridem. Po wash-out periodě bylo doporučeno převést pacienta na flupentixol. Pro přetrvávající postischemické poškození byla pacientovi nabídnuta možnost implantace penilní protézy.

Závěr

Léčiva používaná v terapii M-LUTS jsou obecně bezpečná a dobře tolerovaná, i jejich podání však, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory, může vést k projevu nežádoucích účinků, které můžeme v některých případech vyřešit úpravou času podání, v jiných případech může být nutné po dohodě s ošetřujícím lékařem přerušit či ukončit léčbu. Na uvedených kazuistikách jsme poukázali na některé z lékových problémů spojených s terapií M-LUTS a také na roli klinického farmaceuta při jejich zachytu a řešení za hospitalizace v rámci multidisciplinárního týmu. Kromě výše uvedeného je nutno dále pamatovat např. na riziko retence moči nebo zhoršení kognitivních funkcí při použití antimuskarinik v kombinaci s jinými léčivými nežádoucím anticholinergním potenciálem (např. s antipsychotiky nebo tricyklickými antidepresivy) nebo zhoršení zácpy při kombinaci antimuskarinik a opioidů. Při vysazení z důvodu nežádoucích účinků je pak potřeba vyčkat efektu s ohledem na farmakokinetické vlastnosti léčiv v některých případech i několik dní.

LITERATURA

1. Gravas S CJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, C. Mamoulakis, Rieken M, Speakman MJ, Tikkinen KAO. Management of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2020.
2. Giblo V, Louda M, Pacovský J. Přehled současné farmakoterapie LUTS. Urol. praxi, 2014; 15(3): 108–114.
3. anon. Platná SPC. Dostupná z Databáze léků, www.sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010-.

4. IBM Micromedex. (Ed.^(Eds) (IBM Corporation, Greenwood Village (CO))
5. Scaglione F. How to Choose the Right Serenoa repens Extract. European Urology Supplements, 2015; 14(9): e1464–e1469.
6. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol, 2013; 63(2): 296–305.

7. Havlová K. Periferní neuropatie z pohledu urologa. Urol. praxi, 2016; 17(1): 11–13.
8. McVary KT CGRCEa. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Revised, 2010. American Urological Association Education and Research, Inc, 2010.
9. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients

with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 1999; 36(1): 1–13.

10. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha₁-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004; 64(6): 1081–1088.

11. Sica DA. Doxazosin and congestive heart failure. *Congest Heart Fail*, 2002; 8(3): 178–184.

12. Widimský J Jr, FJ, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. In: *Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(Suppl): 2–22. (Ed. A. Eds)

13. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*, 2015; 44(2): 213–218.

14. Fisher E, Subramonian K, Omar MI. The role of alpha blockers prior to removal of urethral catheter for acute urinary retention in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6) (2014).

15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018; 39(16): 1330–1393.

16. Han J, Jung JH, Bakker CJ, Ebell MH, Dahm P. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 10(10): Cd012059.

17. Han YK, Lee WK, Lee SH, Yang DY, Kim H. Effect of desmopressin with anticholinergics in female patients with overactive bladder. *Korean journal of urology*, 2011; 52(6): 396–400.

18. Krakoff LR. Comments on ALLHAT and doxazosin. Current controlled trials in cardiovascular medicine, 2001; 2(6): 254–256.

19. Zacà F, Benassi A, Bolzani R et al. Comparative Effects of Doxazosin and Carvedilol on Clinical Status and Left Ventricular Function in Hypertensive Patients with Mild Heart Failure. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2005; 12(1): 37–44.

20. Spoladore R, Roccaforte R, Fragasso G et al. Safety and efficacy of doxazosin as an "add-on" antihypertensive therapy in mild to moderate heart failure patients. *Acta Cardiologica*, 2009; 64(4): 485–491.

21. Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *British journal of clinical pharmacology*, 2017; 83(8): 1801–1807.

22. Chapple CR. A Comparison of Varying alpha-Blockers and Other Pharmacotherapy Options for Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol*, 2005; 7 Suppl 4(Suppl 4): S22–30.

23. Michel MC, Neumann HG, Mehlburger L, Schumacher H, Goepel M. Does the time of administration (morning or evening) affect the tolerability or efficacy of tamsulosin? *BJU Int*, 2001; 87(1): 31–34.

24. Bird ST, Delaney JAC, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prosta-

tic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40–85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ: British Medical Journal*, 2013; 347: f6320.

25. Thomas Manapurathe D, Krishna SM, Dewdney B, Moxon JV, Biros E, Golledge J. Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*, 2017; 12(6): e0178713.

26. Salonia A, Eardley I, Giuliano F et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol*, 2014; 65(2): 480–489.

27. Marconi M, Pavez P, San Francisco I, Narvaez P. Priapism induced by use of tamsulosin: A case report and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl*, 2019; 91(3).

28. Eiland LS, Bell EA, Erramouspe J. Priapism associated with the use of stimulant medications and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Ann Pharmacother*, 2014; 48(10): 1350–1355.

29. Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S, Willich SN, Garbe E. Priapism associated with antipsychotics: role of alpha₁ adrenoceptor affinity. *J Clin Psychopharmacol*, 2010; 30(1): 68–71.

30. Spagnul SJ, Cabral PH, Verndt DO, Glina S. Adrenergic α-blockers: an infrequent and overlooked cause of priapism. *Int J Impot Res*, 2011; 23(3): 95–98.

31. Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(1): 18–28.