

Praktické lékárenství

2022

1^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 18 | 2022

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Komplexní přístup k hypertenzi obézních

Močová retence jako vzácná komplikace užívání psychofarmak

Kofein, káva a kojení

**Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty
dle doporučení EAU**

FYTOTERAPIE

**Rostlinné přípravky a jejich lékové interakce
v běžné ambulantní praxi**



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí vám další články.

Pěkné čtení vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

Obsah

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- e3** Petr Sucharda
Komplexní přístup k hypertenzi obézních
- e11** Dana Končelíková, Gabriela Vaculová
Močová retence jako vzácná komplikace užívání psychofarmak
- e16** Jan Hálek, Jindřiška Voláková,
Martin Wita, Jakub Lasák, Lumír Kantor
Kofein, káva a kojení
- e24** Aleš Horák
Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty dle doporučení EAU

FYTOTERAPIE

- e38** Alice Sychrová
Rostlinné přípravky a jejich lékové interakce v běžné ambulantní praxi



Komplexní přístup k hypertenzi obézních

Petr Sucharda

3. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Hypertenze obézních je metabolická choroba, součást metabolického syndromu, jehož podstatou je viscerální kumulace tukové tkáně a s ní související inzulinorezistence. Obezita je příčinou hypertenze až z 60 % a relativní riziko vzniku hypertenze je u obézních 3,5násobné. Mezi obézními 3. stupně je více než polovina hypertoniků. V patofyziologii hypertenze obézních se navíc uplatňují vyšší koncentrace adipokinů a také zvýšený nitrobřišní tlak. Diagnostická kritéria hypertenze nejsou pro obézní odlišná, také farmakoterapie stojí na stejných principech, pouze s větším důrazem na inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany; naopak relativně jsou kontraindikovány betablokátory a s opatrností je třeba přistupovat k léčbě diuretiky. Maximálně by měly být využity všechny možnosti ovlivnění nadměrné hmotnosti, a to včetně bariatrické/metabolické chirurgie, pokud pacient splňuje další indikace.

Klíčová slova: hypertenze, obezita, farmakoterapie, bariatrická/metabolická chirurgie.

Comprehensive management of obesity-related hypertension

Obesity-related hypertension is a metabolic disease, part of metabolic syndrome based on visceral adipose tissue accumulation and associated hyperinsulinemia. Obesity is a cause of hypertension in about 60% of cases and there is a 3.5-fold relative risk for hypertension in obese people. More than one half patients with grade 3 obesity are hypertensive. The pathophysiology of obesity-related hypertension includes high levels of adipokines and increased intra-abdominal pressure. The diagnostic criteria for obesity-related hypertension are not different



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Sucharda, CSc., petr.sucharda@lf1.cuni.cz

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Převzato z: Med. praxi 2021; 18(3): 161–166

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2021

Článek přijat k publikaci: 28. 5. 2021



and treatment is based on the same principles, only with a greater emphasis on ACE inhibitors and ARB drugs. Beta blockers are relatively contraindicated and diuretics are to be used with caution. All options to reduce the excess weight must be utilized, including bariatric-metabolic surgery if indicated.

Key words: obesity-related hypertension, pharmacotherapy, bariatric-metabolic surgery.

Úvod

Arteriální (esenciální) hypertenze není patofyziologicky jednou nemocí, stejně jako jednou chorobou není obezita (a část případů nadváhy). Pro odlišení hypertenze obézních (obesity-related hypertension) bylo – nikoli paradoxně – potřeba nejprve rozpoznat dva základní typy obezity. Stranou ponecháme sekundární hypertenze (renální, endokrinní) i sekundární obezity (geneticky podmíněné, endokrinní, polékové/iatrogenní).

První zmínky o souvislosti vysokého krevního tlaku s obezitou se objevují již ve 20. letech 20. století, ale jednoznačné spojení těchto dvou nemocí přineslo až koncem 80. let poznání významu inzulinorezistence pro komplex metabolických poruch, záhy nazvaných (ne právě šťastně) metabolickým syndromem. Ale již předtím byla mezi patofyziologickými mechanismy hypertenze obézních známá jak inzulinorezistence, tak inzulinem indukovaná retence sodíku a zvýšený sympatický tonus (1).

Společný základ diabetu, poruch metabolismu lipidů a hypertenze byl definitivně potvrzen prací Geralda Reavena (2). Ačkoli právě on je často vydáván za „otce“ metabolického syndromu, větším právem by tak mohl být označen Norman Kaplan, který navázal na poznatky o různých obezitách, publikované Jeanem Vaguem v polovině minulého století (3). K inzulinové poruše, hypertriglyceridemii a hypertenzi doplnil abdominální obezitu a kombinaci razantně nazval „smrtícím kvartetem“ (4).

I když koncept metabolického syndromu má již svůj vrchol slávy za sebou, protože jeho definice se ukázala jako příliš zjednodušující (5), nepochybně stále tvoří paradigma hypertenze obézních. Ta je ve většině případů první, nejčasnější složkou metabolického syndromu, předcházející průkaz diabetu i o více než deset let.

Prevalence

Podle poměrně aktuálních údajů postihuje hypertenze každého druhého dospělého obyvatele USA (6), prevalence hypertenze v ČR se ve věku 25–64 let pohybuje kolem 35–40 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (v dekádě od 55 do 64 let má hypertenzi 72 % mužů a 65 % žen) (7). Prevalence nadváhy (BMI, index relativní tělesné hmotnosti > 25) ve většině hospodářsky rozvinutých zemích dosahuje nebo i mírně přesahuje 50 % dospělých obyvatel; prevalence obezity bývá udávána v rozmezí 15–20 %. I zde roste výskyt s věkem, byť na rozdíl od hypertenze dosahuje vrcholu ve věku do 60 let (9).

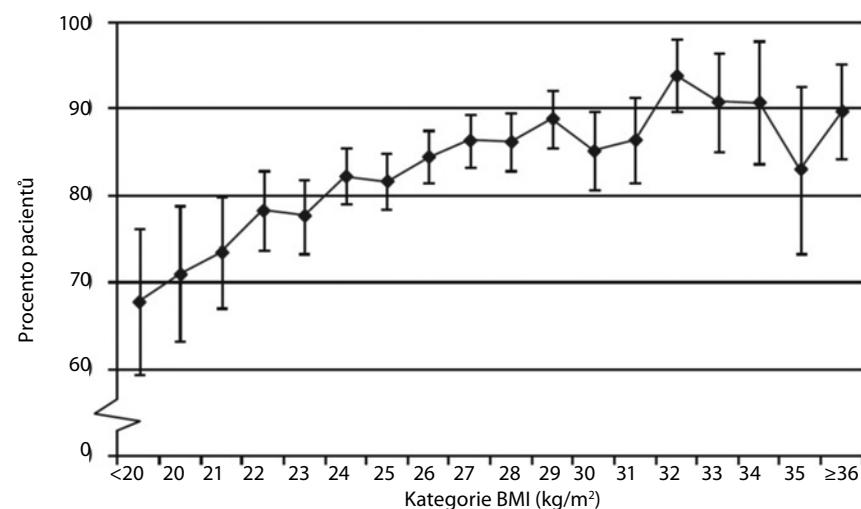
Starší data z americké National Health and Nutrition Examination Survey z let 1999 až 2004 uvádějí rostoucí podíl hypertoniků v jednotlivých hmotnostních kategoriích – od 18,1 % pro BMI do 25 až k 52,3 % u obézních 3. stupně (BMI > 40), tedy s poměrem rizik 4,8 (8). Jedna z mála novějších velkých klinických studií, sledujících současně hypertenzi i nadváhu/obe-

zitu, vyšla ze studie SMART (Second Manifestations of ARterial disease). V populaci téměř 5000 osob s průměrným věkem 60 let, u nichž byl po více než 4 roky sledován výskyt cévních příhod, mělo hypertenzi 83 %, nadváhu 66 % a obezitu 18 %. Kombinovaný výskyt hypertenze a nadváhy přesahoval polovinu účastníků studie (57 %), hypertenzi mělo 16 % obézních, tedy téměř všichni (10). Podíl hypertoniků stoupal v závislosti na hodnotě BMI od 70 do 85 % (obr. 1).

Patofyziologie

Obezita je považována za příčinný faktor vzniku hypertenze, zvýšení tukových zásob se podílí na vzniku hypertenze z 60 %, podle některých údajů až ze tří čtvrtin. Obézní mají 3,5× vyšší pravděpodobnost vzniku hypertenze než štíhlí a data z USA ukazují, že hypertenze je přítomna u 42,5 % obézních, zatímco jen u 15,3 % štíhlých (10). Hlavní patofyziologické mechanismy hypertenze obézních shrnuje několik přehledových prací z posledních let (např. 12, 13).

Obr. 1. Prevalence hypertenze v závislosti na relativní tělesné hmotnosti (převzato z 9)



Kromě inzulinové rezistence se uplatňuje hyperaktivita sympatického nervového systému, stimulace systému renin-angiotensin-aldosteron, odchylky adipokinů (zejména zvýšené koncentrace leptinu) a strukturální a funkční změny ledvin. Faulknerová zdůrazňuje pohlavní rozdíly v těchto mechanismech, zvláště vyšší koncentrace leptinu u žen, menší ochrannou funkci pohlavních hormonů, a naopak nižší sympatickou aktivitu v premenopauzálním období (14). Renální postižení je důsledkem zvýšeného nitrobřišního tlaku v důsledku zvýšeného množství viscerálního a retroperitoneálního tuku, působícího kompresi renálních žil, lymfatických cév, močovodů i samotného parenchymu ledvin. To může způsobit zvýšení krevního tlaku až o 35–40 mmHg (15).

Zvýšené množství nitrobřišního tuku stojí v pozadí celého komplexu metabolických odchylek, postihujících nejen obezitu ve smyslu BMI > 30, ale i nadměrné viscerální ukládání tuku při nadváze. Dokonce se objevil pojem (značně matoucí a logicky nesmyslný) „obezita s normální hmotností“, který měl vyjádřit, že metabolické odchylky mohou mít výjimečně i jedinci s normální relativní tělesnou hmotností, pokud mají zvýšené zastoupení viscerální tukové tkáně (16). Mechanismy zahrnuté do patogeneze hypertenze obézních shrnuje obr. 2.

Ačkoli souběh hypertenze a obezity poškozuje velké cévy zvýšenou tuhostí a sníženou poddajností a roztažností, nejzávažnější důsledky plynou z postižení malých rezistentních tepen, neboť ty stojí v pozadí cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční a nedostatečnosti ledvin. Zvýšený odpor arteriálního řečiště zvyšuje dotížení (afterload), zatímco obezita vede zvýšením minutového objemu k vyššímu předtížení (preloadu). Dochází ke dvojí zátěži srdce, známé již od počátku 80. let, a k vývoji kombinované koncentrické a excentrické hypertrofie levé srdeční komory (17).



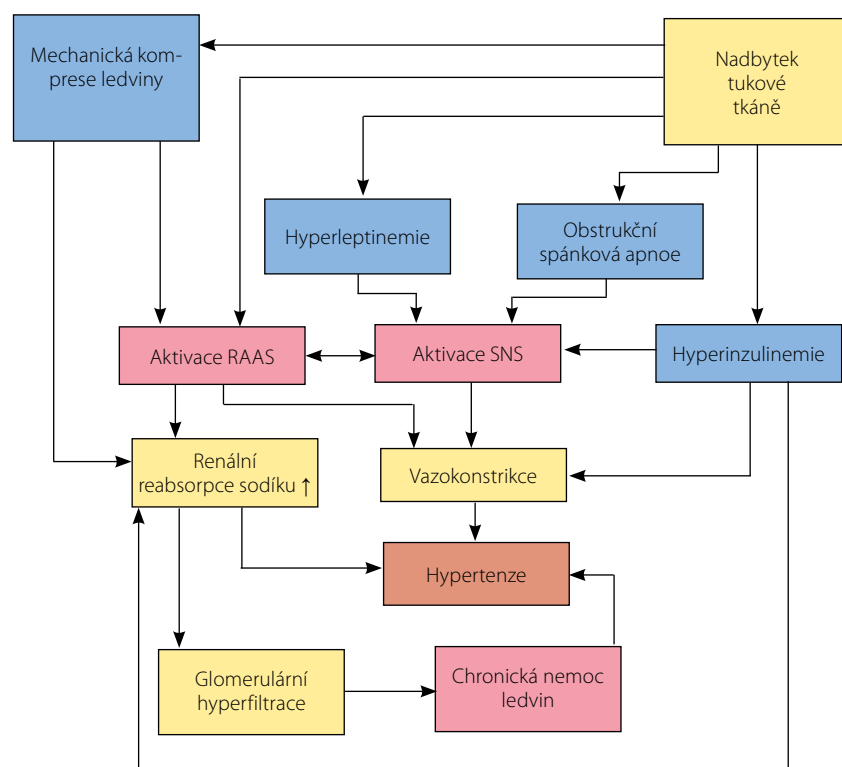
Diagnostika

Pro hypertenzi obézních platí obecně známá diagnostická kritéria, i když v definici hypertenze jako součásti metabolického syndromu přetrvávají nižší hraniční hodnoty (systolický TK ≥ 130 a/nebo diastolický TK ≥ 85). Pro pravděpodobnost vývoje hypertenze má zásadní význam obvod pasu (trupu) – zvýšené riziko je při hodnotách 94 cm u mužů a 80 cm u žen, vysoké u 102 cm pro muže a 88 cm pro ženy (5).

Léčba

Léčebné postupy lege artis, vycházející z principů založených na důkazech (EBM, evidence-based medicine), shrnují Evropská doporučení

Obr. 2. Patofyziologické mechanismy hypertenze obézních (převzato z 11)



RAAS – systém renin-angiotensin-aldosteron; SNS – sympatický nervový systém

pro léčbu hypertenze z roku 2016 (18). Obezitu zmiňují mnohokrát: jako faktor zvyšující kardiovaskulární riziko hypertoniků, v souvislosti s tzv. maskovanou hypertenzí (situací, kdy krevní tlak měřený lékařem je v normě) i jako příčinu rezistentní hypertenze. Klíčový význam přisuzují změnám

Tab. 1. Úprava životního stylu pro nemocné s hypertenzí nebo vysokým normálním krevním tlakem (převzato z 17)

Doporučení	Třída	Úroveň
Omezit příjem soli pod 5 g/den	I	A
Omezit spotřebu alkoholu ■ na méně než 14 jednotek týdně (muži) ■ na méně než 8 jednotek týdně (ženy)	I	A
Vyhnout se nárazovému pití (binge drinking)	III	C
Zvýšit konzumaci zeleniny, čerstvého ovoce, ryb, ořechů a nenasycených mastných kyselin (olivový olej); omezit spotřebu červeného masa; konzumovat nízkotučné mléčné výrobky	I	A
Nedopustit dosažení obezity (BMI > 30 kg/m ²) nebo obvodu trupu > 102 cm u mužů a 88 cm u žen; pro snížení TK a CV rizika směřovat ke zdravé hodnotě BMI (zhruba 20–25 kg/m ²) a obvodu trupu (< 94 cm pro muže a < 80 cm pro ženy)	I	A
Pravidelné aerobní cvičení (alespoň 30 minut dynamického cvičení při střední zátěži po 5–7 dnů v týdnu)	I	A
Zanechat kouření vč. podpůrné péče a zařazení do programu zanechání kouření	I	B



v životním stylu (tab. 1). Redukce nadměrné hmotnosti má z pohledu EBM stejně doloženou účinnost jako změny stravy, zanechání kouření a pohyb.

Nedopustit nárůst relativní tělesné hmotnosti do kategorií obezity – a ještě lépe ani nadváhy – je samozřejmě nejlepší strategie, přestože vlastně nevíme, jak je častá ani jak bývá úspěšná – tito lidé do našich ambulancí nepřijdou. I když nemáme žádné relevantní výzkumy, z anamnézy našich pacientů lze soudit, že zatímco neblahý význam obezity již mnozí ambulantní lékaři pochopili, závažnost nadváhy s abdominální distribucí tukové tkáně doceneje jen málokdo. Přitom právě v této hmotnostní kategorii (BMI 25–30) máme největší naději na zásadní snížení rizika. U pacientů s obezitou, zvláště vyšších stupňů, sice redukcí můžeme dosáhnout značného zlepšení zdravotního stavu, přesto pravděpodobnost rozvoje důsledků nadměrného množství tělesného tuku zůstává významně zvýšena.

Redukce tělesné hmotnosti vede spolehlivě k poklesu krevního tlaku, a to velmi rámcově ke snížení systolického i diastolického tlaku o 1 mmHg na každý jeden kilogram úbytku tělesné hmotnosti (19). Na rozdíl od úpravy jiných patologických odchylek (hyperglykemie, hyperlipidemie) bývá pokles krevního tlaku zřetelný, ale snížené hodnoty většinou nepřetrvávají.

Není jiná oblast lidského zdraví, kde by se tak zásadně střetávaly principy EBM s nejrůznějšími laickými a pololaickými návody na zhubnutí, často motivovanými pouze ekonomicky. V odborné veřejnosti je však shoda, že nejlepších výsledků lze dosáhnout tam, kde se intervence týká jak stravování, tak pohybu, a také myšlení (např. kognitivně behaviorální léčba).

Zásady stravování vhodného ke snížení hmotnosti (redukční stravy) jsou již obecně známy a víceméně se kryjí s tzv. racionální, zdravou výži-

vou, s tím rozdílem, že musí být dosaženo negativní energetické bilance. Většině našich pacientů doporučujeme denní deficit 1 500 až 2 000 kJ, což lze dosáhnout pečlivým výběrem potravin a vhodnou úpravou pokrmů. Stanovení celodenní energetické dávky je nejlepším způsobem kontroly a díky programům či aplikacím to už dávno není ono nepopulární „počítání kalorií“. Snižování energetického příjmu z reálné úrovně konkrétního jedince umožní potřebnou individualizaci; paušální určování či odhadování energetické dávky potřebné k rozumné redukci (cca 2 kg měsíčně) není vhodné. I když se někteří pacienti dožadují rozpisu stravy nebo vzorových jídelníčků, za dlouhodobě mnohem efektivnější považujeme objasnění principů redukční stravy a zvládnutí zásad, které je pak možné uplatňovat za různých situací, jako je závodní stravování, návštěvy příbuzných a podobně. V každém případě je potřebné vycházet z pracovního režimu a stravovacích zvyklostí pacienta a ponechat co největší prostor pro individualizaci stravy, zvláště tam, kde nemáme jednoznačné, vědecky potvrzené výsledky (počet porcí, rozložení během dne, kombinace základních živin apod.).

Nezbytnou podmínkou pro přijetí doporučovaných úprav stravy a pohybové aktivity ze strany pacienta je motivace a připravenost ke změně. Jeden z největších rozporů moderní léčby obezity spočívá ve velmi rozpracovaných postupech psychologické podpory hubnutí (jak je reprezentuje např. společnost STOB, www.stob.cz) a jejich minimálním uplatňování v přístupu lékařů. Pokud obézní pacient nemá vlastní motivaci (ta samozřejmě nemusí být jen zdravotní) a není ke změně připraven, nelze očekávat úspěch, a to ani při zařazení medikamentózní či chirurgické léčby. Spolupracující psychology však mají jen nečetná obezitologická centra a možnosti psychologické podpory ze strany ambulantních specialistů, natož praktických lékařů, jsou objektivně omezené.



Medikamentózní léčba hypertenze obézních zahrnuje jak antihypertenziva, tak (mnohem skromněji) antiobezitika – z nich jsou v současnosti k dispozici tři léčivé přípravky: orlistat, liraglutid a kombinace naltrexon/bupropion (20).

Orlistat, blokátor střevní lipázy, je jedinou látkou, která snižuje využitelnou energii již přijaté potravy. Má řadu výhod: při správném používání má minimální a nezávažné vedlejší účinky (častější a/nebo řidší stolice), a to většinou jen v průběhu prvních týdnů; nemá téměř žádné kontraindikace ani lékové interakce a je dostupný bez lékařského receptu. Ovšem snížení využitelné energie je pouze v řádu stovek kJ denně, tedy téměř vždy pod 10 % redukováné energetické dávky (třetina z energetické dávky dodané tuky).

Naltrexon/bupropion představuje moderní centrálně působící antiobezitikum ovlivňující nejen sytost a apetit, ale i uspokojení z příjmu potravy (ovlivňuje tzv. reward system). Dávkování se zvyšuje po týdnu od 1 × 1 tablety až do plné dávky 2 × 2 tablety; pokud do 16 týdnů nedojde k poklesu hmotnosti alespoň o 5 %, nelze lék podle SPC dále předepisovat.

Liraglutid, GLP-1 agonista, je již léta zaveden jako antidiabetikum. Ve vyšší dávce (3 mg denně) se osvědčil i jako antiobezitikum, využívající mj. zpomalení vyprazdňování žaludku. Na překážku většímu rozšíření jsou především náklady, protože antiobezitika nejsou hrazena ze všeobecného zdravotního pojištění. V blízké době lze očekávat uvolnění dalšího GLP-1 agonisty semaglutidu, jehož největší výhoda je v podávání 1× týdně.

Jednoznačné místo v terapii obézních diabetiků si v posledních letech vydobily glifloziny, látky blokující reabsorpci glukózy (SGLT-2 inhibitory). Svými antidiabetickými, antiobezitickými, ale i hypolipidemickými účinky, a dokonce i hypotenzním efektem se výrazně blíží ideálnímu léku pro

nemocné s metabolickým syndromem (21). Podávání obézním hypertonikům bez diabetu však zatím není indikováno.

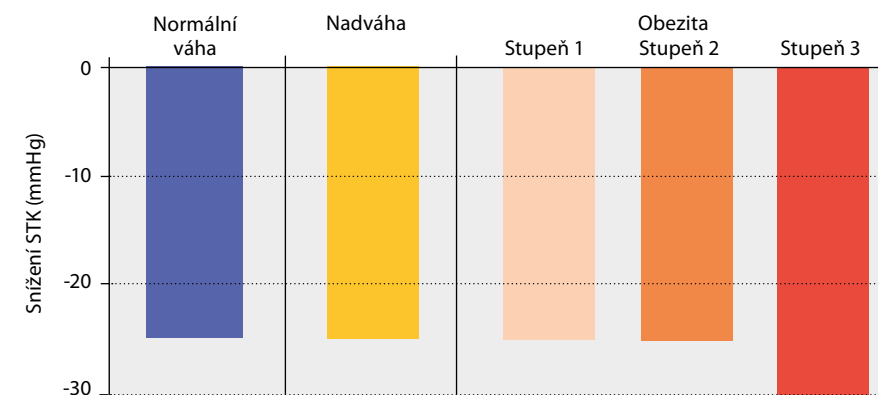
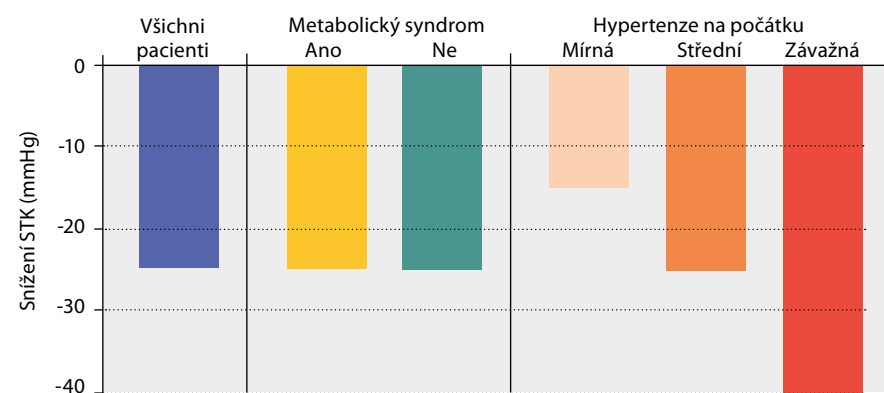
Základem farmakoterapie hypertenze obézních jsou jednoznačně inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) a blokátory angiotenzinového receptoru (ARB – inhibitory receptoru pro angiotensin, sartany). Ovlivňují totiž nejvýznamnější patofyziologické mechanismy, aniž by měly nežádoucí vliv na poruchu glukózového metabolismu, kterou můžeme prokázat či očekávat u většiny obézních hypertoniků. Mají také nejlepší mortalitní data a jejich kontraindikace zahrnují kromě těhotenství jen oboustrannou stenózu ledvinových tepen.

Poměrně často přicházejí obézní hypertonici s již zahájenou léčbou betablokátory, což snad bývá motivováno jejich nižším věkem. Důvodem, proč betalytika nepodávat, není jen jejich nepříznivý metabolický účinek. Velmi nežádoucí je zábrana urychlení srdeční frekvence při fyzické zátěži – jestliže součástí redukčních režimů je fyzická aktivita, není možné ji současně blokovat podávanými léky.

Indikace diuretik obézním hypertonikům je kontroverzní – zejména z důvodu jejich nepříznivého metabolického profilu. U závažně obézních se setkáváme s otoky dolních končetin velmi často (i když u žen může jít o lymfedém, který nebývá vždy dobře rozpoznán). Důvodem otoků zdaleka nemusí být jen srdeční selhávání, ale i žilní insuficience, mimo jiné s přispěním zvýšeného nitrobřišního tlaku. Diuretikům se v těchto případech nevyhneme, ale nejsou vhodným lékem hypertoniků bez srdečního selhávání či bez souběhu s jejich jinou indikací. Vhodné jsou samozřejmě kalium šetřící nethiazidové léky (22).

Mezi málo často indikovaná antihypertenziva neprávem patří centrálně působící selektivní agonista imidazolových receptorů moxonidin,

Obr. 3. Výsledky studie CAMUS – snížení krevního tlaku po 8 týdnech léčby u hypertoniků s nadváhou / obezitou / metabolickým syndromem



jehož účinnost byla testována i 24hodinovým monitorováním krevního tlaku (23) a ověřena na čtyřech tisících hypertoniků s obezitou/metabolickým syndromem ve studii CAMUS, kde se prokázal stupňující účinek jak s rostoucím stupněm obezity, tak závažností hypertenze (obr. 3) (24).

Podrobnosti ohledně dalších skupin antihypertenziv, jejich indikací a kontraindikací jsou uvedeny v českých i evropských doporučeních (7, 18).

Chirurgická léčba obezity jistě není indikována jen kvůli hypertenzi. Představuje však nejúčinnější způsob léčby nejen závažné až extrémní obezity, ale i obézních s metabolickými komplikacemi ve všech kategoriích BMI (metabolická chirurgie) (25). Aktuální metaanalýza dokládá příznivý účinek bariatrické léčby i na zvýšený krevní tlak, takže i hypertenze by měla být zvažována při indikaci chirurgické léčby obézních (26).

Závěr

Hypertenze obézních je součástí komplexu metabolických odchylek, postihujících zejména osoby se zvýšeným množstvím tukové tkáně ve viscerální lokalizaci (játra, pankreas, omentum, retroperitoneum). Za 10 let od posledního přehledného zpracování tématu v českém odborném tisku (27) se zvýraznil pohled na škodlivost nadváhy a mírně se zlepšily možnosti její léčby, v diagnostice či léčbě samotné hypertenze k podstatným změnám nedošlo. Z pohledu obezitologa je nejdůležitější správný výběr hypotenziv, zejména relativní kontraindikace betablokátorů u fyzicky aktivních pacientů. Větší uplatnění bariatrické, a zejména metabolické chirurgie by se nepochybně projevilo i na úpravě krevního tlaku, většinou bez nutnosti podávání antihypertenziv (alespoň po určitou dobu). Zda se příznivě uplatní i rozšíření indikací gliflozinů, je snad jen otázkou času.

LITERATURA

1. Berchtold P, Sims EA, Horton ES, Berger M. Obesity and hypertension: epidemiology, mechanisms, treatment. Biomed Pharmacother. 1983; 37(6): 251–258.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting Lecture 1988. Diabetes 1988; 37: 1595–1607.

3. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20–34.

4. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertrigly-



ceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514–1520.

5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640–1645.

6. Chobufo MD, Gayam V, Soluny J, et al. Prevalence and control rates of hypertension in the USA: 2017–2018. Int J Cardiol Hypertens. 2020; 6: 100044.

7. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lek. 2018; 64(7–8): 771–796.

8. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, et al. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. J Am Coll Surg. 2008; 207(6): 928–934.

9. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. NCHS Data Brief. 2017; (288): 1–8.

10. Vernooij JW, van der Graaf Y, Visseren FL, Spiering W; SMART study group. The prevalence of obesity-related hypertension and risk for new vascular events in patients with vascular diseases. Obesity (Silver Spring). 2012; 20(10): 2118–2123.

11. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013; 15(1): 14–33.

12. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. Gland Surg. 2020; 9(1): 80–93.

13. Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019; 21(5): 555–559.

14. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Sex differences in mechanisms of hypertension

associated with obesity. Hypertension. 2018; 71(1): 15–21.

15. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. Am J Med Sci. 2002; 324(3): 127–137.

16. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, et al. The concept of normal weight obesity. Prog Cardiovasc, DiS. 2014; 56(4): 426–433.

17. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res. 2017; 122: 1–7.

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021–3104.

19. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003; 42(5): 878–884.

20. Fried M, Müllerová D, Haluzík M, et al. Společné stanovisko odborných společností k farmakologické léčbě obezity. Gastroent Hepatol 2020; 74(6): 499–512.

21. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and mechanisms of hypertension. Curr Cardiol Rep. 2018; 20(1): 1.

22. Messerli FH, Bangalore S. Diuretic-based regimens for obese patients? Lancet. 2013; 381(9866): 512–513.

23. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. Int J Clin Pract. 2006; 60(5): 621–629.

24. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. J Hum Hypertens. 2004; 18(9): 669–675.

25. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al; European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity – European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts. 2013; 6(5): 449–468.

26. Pareek M, Bhatt DL, Schiavon CA, Schauer PR. Metabolic surgery for hypertension in patients with obesity. Circ Res. 2019; 124(7): 1009–1024.

27. Souček M. Léčba hypertenze u obezity. Kardiolog Rev. 2011; 13(1): 9–13.



Močová retence jako vzácná komplikace užívání psychofarmak

Dana Končelíková, Gabriela Vaculová

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP Olomouc
Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Olomouc

Močová retence se může rozvinout jako důsledek celé řady somatických, ale i psychických poruch. Identifikace příčiny je přitom klíčová ve správné léčbě pacientů. Tento přehledový článek si klade za cíl prezentovat základní skupiny psychofarmak, jejich indikace a možnou souvislost s rozvojem močové retence. Za rizikové jsou považovány zejména látky ze skupiny antipsychotik a antidepresiv, látky ovlivňující anticholinergní a serotoninergní systém. V zásadě lze však psychofarmaka označit z hlediska rizika rozvoje močové retence za bezpečné. Opatrnosti je třeba zejména u rizikových skupin a v případě lékových kombinací.

Klíčová slova: močová retence, anticholinergní, serotoninergní, antipsychotika, antidepresiva, anxiolytika.

Urinary retention as a rare complication of psychotropic drug use

Urinary retention can develop as a result of a number of somatic as well as mental disorders. Identifying the cause is crucial in the proper treatment of patients. This review article aims to present the basic groups of psychotropic drugs, their indications and the possible connection with the development of urinary retention. Substances from the group of antipsychotics and antidepressants, substances affecting the anticholinergic and serotonergic systems, are considered to be risky. In principle, however, psychotropic drugs can be described as safe in terms

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Dana Končelíková, Ph.D., dana.koncelikova@fnol.cz

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP, I. P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc

Převzato z: Urol. praxi 2021; 22(4): 192–194

Článek přijat redakcí: 3. 7. 2021

Článek přijat k publikaci: 23. 7. 2021



of the risk of developing urinary retention. Caution should be exercised especially in at-risk groups and in drug combinations.

Key words: urinary retention, anticholinergic, serotonergic, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics.

Úvod

Močovou retencí rozumíme stav, kdy pacient není schopen se vymočit, spontánně vyprázdnit celý močový měchýř. Péče o tyto pacienty bývá svízelná. Problémy s vyprazdňováním způsobují pacientům velký dyskomfort a z dlouhodobého hlediska mohou vést k závažným komplikacím. Pacienti s tímto typem potíží nejčastěji navštěvují urologické ambulance. Etiologie těchto obtíží je ovšem velmi široká. Od infekcí, přes neurologické obtíže, benigní hyperplazii prostaty až po nežádoucí účinek užívání farmak. Následující článek se zaměřuje na riziko rozvoje močové retence jako důsledek užívání psychofarmak.

Obecně patří psychofarmaka mezi jedny z nejčastěji proskribovaných léčiv. Do skupiny psychofarmak patří zejména antidepressiva, anxiolytika a antipsychotika. V širším kontextu do ní lze zařadit i stabilizátory nálady, mezi které patří některá antiepileptika a lithium. Indikace podávání psychofarmak je velice široká. Zahrnuje jak duševní choroby jako takové, ale v dnešní době jsou používána i při zvládnutí akutní bolesti, podávají se podpůrně při kardiovaskulárních onemocněních, u neurologických pacientů atd. Stejně rozmanitá je i skupina pacientů, která psychofarmaka užívá, od mladých, somaticky zdravých jedinců, až po seniory s těžkou polymorbiditou a polypragmazií.

Péče o psychiatrické pacienty je obvykle pro odborníky z jiných oborů, a často i pro samotné psychiatry, náročná. Při komunikaci mívají tendence buďto svoje potíže agravovat, nebo je naopak bagatelizovat.

Lékaři si proto nebývají jistí, že mohou informacím od pacientů věřit, někdy mají tendence jejich léčbu odbývat s tím, že to stejně „nemá smysl“. Pacienti se také nezřídka za „svou psychiatrickou diagnózu“ stydí a mají tendence tajit, že psychofarmaka užívají. Také mají vysokou tendenci s léky manipulovat nebo si je vysazovat (1).

Zcela samostatnou kapitolou je pak močová retence psychogenního původu. Řadí se do skupiny úzkostných poruch, specifických fobií. Je typická neschopností vymočit se v přítomnosti dalších osob, např. na veřejných záchodcích nebo v restauračních zařízeních. Pacienti cítí úzkost jak při samotném močení, tak mají obavy z nutkání na močení. Typická je komplexním vyhýbavým a zabezpečovacím chováním. Setkali jsme se však již i s pacientkami, u kterých došlo k rozvoji močové retence následkem sexuálního traumatu. Tyto ženy se dlouhodobě autocévkovaly.

V následujícím textu budou prezentovány jednotlivé skupiny psychofarmak, jejich stručný popis, nejčastěji užívaní zástupci, indikace a známá rizika rozvoje močové retence.

Antipsychotika

Jak již název napovídá, tyto medikamenty jsou nejčastěji užívány k léčbě psychotických příznaků. Jako první asi napadne paranoidní schizofrenie, ale jejich použití je širší. Jako augmentační strategie jsou využívány při léčbě těžkých depresí nebo obsedantně-kompulzivní



poruchy. Využívá se i jejich antiagresivní (např. u pacientů s mentální retardací nebo demencí) a hypnotický potenciál. Tradičně jsou děleny na typická a atypická. Jejich mechanismus je založen na antagonismu zejména dopaminergních a částečně i serotoninergních receptorů. Působí však i další receptorové systémy pro adrenalin, acetylcholin a histamin. Mezi typické zástupce typických antipsychotik patří haloperidol, mezi atypická řadíme např. olazapin, risperidon, kvetiapin a clozapin. Důvodem rozvoje močové retence při užívání antipsychotik je jejich anticholinergní potenciál, působí jak centrální, tak periferní nežádoucí účinky. Negativně ovlivňují kontrakce svalů detruzoru močového měchýře. Ve studii prováděné u pacientů léčených na paliativní jednotce, u kterých byl v terapii použit haloperidol, se močová retence vyskytla u 5 % pacientů. Jednalo se o druhý nejčastější nežádoucí účinek po somnolenci (2). Kazuistická sdělení popisují rozvoj akutní retence při užívání haloperidolu v monoterapii (3), ale i v kombinaci s dalšími psychofarmaky (4, 5). Z pohledu bezpečnosti je vhodnější používání atypických antipsychotik. Podle studie provedené Hwangem a kolektivem (6), která zkoumala data více než 90 tisíc pacientů léčených pomocí atypických antipsychotik, došlo k rozvoji akutní močové retence u 0,34 % pacientů, což bylo 2× častěji než v kontrolní skupině. Z modernějších antipsychotik byl rozvoj močové retence popsán i při terapii klozapinem, olanzapinem, kvetiapinem a ziprasidonem (7, 8, 9, 10).

Antidepresiva

Antidepresiva jsou látky používané zejména k léčbě deprese a úzkostných poruch. Lze jich s výhodou využít i k léčbě nespavosti, ale i chronické bolesti. Preskripce většiny antidepresiv není vázána pouze

na psychiatra a může je předepsat i lékař jiných odborností. V posledních letech jsme svědky velkého nárůstu předepisování antidepresiv (11). Antidepresiva jsou na základě jejich receptorového profilu řazena do několika skupin. Rozvoj akutní močové retence je spojen zejména s podáváním tricyklických antidepresiv, které mají anticholinergní působení. Výsledky naznačují, že močová retence se objevuje u 0,1 % léčených tricyklicky (12). V případě, kdy byl amitriptylin použit v léčbě mentální anorexie, se močová retence objevila u 42,5 % probandů (13). Močová retence byla také popsána při předávkování amitriptylinem (14). Rozvoj akutní močové retence je spojován i dalšími, u nás užívanými tricyklickými antidepresivy – nortriptylinem a imipraminem (15, 16). Kromě anticholinergního se podílí na regulaci mikce i serotoninergní mechanismus (17). Za zlatý standard léčby je v dnešní době považováno podávání látek ze skupiny SSRI – selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu. Do této skupiny patří fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, setralin, citalopram a escitalopram. Na nežádoucí účinky antidepresiv se zaměřila Německá multicentrická studie s více než 53 tisíci pacientů. 16 999 probandů užívalo antidepresiva ze skupiny SSRI. Močová retence, která vyžadovala katetrizaci, punkci nebo způsobila infekci se objevila u 0,025 % pacientů. Méně často se objevovala, pokud byly SSRI podávány v monoterapii (18). SSRI jsou častěji spojovány s močovou inkontinencí, která se objevuje až u 15 lidí z 1 000 léčených (19).

Zvláštní pozornost je věnována duloxetinu, který ovlivňuje vychytávání jak serotoninu, tak noradrenalinu. Duloxetin cestou ovlivnění CNS zvyšuje neuronální aktivitu zevního močového svěrače a snižuje aktivitu močového měchýře (20). Metaanalýza Viktrupa a kol. z roku 2004 (21) sledovala výsledky osm placebem kontrolovaných studií, které zkoumali



vliv duloxetinu na močovou retenci u více než 1 100 probandů léčených pro depresivní epizodu. Subjektivní potíže při močení popsalo 0,4 % pacientů. U žádného z probandů nebyla nezbytná katetrizace. Autoři tedy konstatují, že podávání duloxetinu je ve srovnání s placem více rizikové vzhledem k močové retenci, riziko je však velmi nízké.

Anxiolytika a hypnotika

Anxiolytika jsou primárně využívána ke zvládnutí úzkostných stavů, ale opět je lze užívat i v jiných indikacích. Např. u diazepam, který patří k nejvíce užívaným, je popsán efekt anxiolytický, sedativní, hypnotický, antikonvulzní a myorelaxační. Právě myorelaxační účinky pravděpodobně stojí za rizikem rozvoje močové retence. Močová retence byla popsána při užívání clonazepam a diazepam. Jedná se však o jednotlivé práce. V případě Benazziho starší práce z roku 1998 (4) se jednalo o kombinaci clonazepam, setralinu a haloperidolu. Druhá práce (22) zmiňuje rozvoj retence u dítěte s mozkovou obrnou. Práce z roku 1991 (23) se věnuje riziku rozvoje močové retence při dlouhodobém užívání benzodiazepinů. Opět se však jedná jen o kazuistické sdělení, které popisuje rozvoj retence u pacientky užívající 6 let diazepam, u které došlo k odeznění příznaků po vysazení diazepam. U Z-látek (zolpidem, zopiclon, zotepin), která patří mezi nejčastěji užívaná hypnotika, nebyl rozvoj močové retence popsán.

LITERATURA

1. Kamaradova D, Latalova K, Prasko J, et al. Connection between self-stigma, adherence

Stabilizátory nálady

Mezi stabilizátory nálady se tradičně řadí některá antikonvulziva (lamotrigin, valproát a karbamazepin), některá antipsychotika (aripirazol, olanzapin, kvetiapin) a lithium. Močová retence byla opakovaně popsána při užívání karbamazepinu. Předpokládaným mechanismem je anticholinergní působení na periferní receptory v močovém měchýři. Močová retence při užívání karbamazepinu byla popsána zejména u pacientů trpících onemocněním ovlivňujícím nervový systém, jednalo se o dva pacienty trpící diabetem mellitus (23) a dva pacienty trpící Fabryho chorobou (24). Jedno kazuistické sdělení se týká pacientky trpící epilepsií (25). Podávání lithia je spojeno s rizikem polyurie, retence moče nebyla doposud popsána.

Závěr

Psychofarmaka jsou obecně z hlediska rozvoje močové retence bezpečnou skupinou farmak. Riziko jejího rozvoje bylo zaznamenáno zejména u látek s anticholinergním a serotoninergním působením. V případě dalších látek se často jednalo jen o kazuistická sdělení u vybraných skupin pacientů. Vliv psychofarmak je také v řadě studií nejednoznačný. Některá psychofarmaka, např. diazepam, se naopak používají jako prevence rozvoje močové retence (26). Nicméně v případě nejasné etiologie obtíží by mělo být na možnou souvislost mezi retencí a podáváním psychofarmak myšleno.

to treatment, and discontinuation of medication. Patient preference and adherence 2016;



- 10: 1289.
2. Crawford GB, Agar MM, Quinn SJ, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of haloperidol for delirium. *Journal of palliative medicine*. 2013; 16(11): 1335–1341.
3. Sahoo S. Aripiprazole in a patient susceptible to urinary side effects of antipsychotics. *The Israel journal of psychiatry and related sciences* 2007; 44(1): 74.
4. Benazzi F. Urinary retention with sertraline, haloperidol, and clonazepam combination. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 1051–1052.
5. Ulmar G, Schunck H, Kober C. Urinary retention in the course of neuroleptic therapy with haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 1998; 21(04): 208–209.
6. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine* 2014; 161(4): 242–248.
7. Lin YT. Urinary retention as a rare adverse effect of clozapine: a case report. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2016; 19: 196–197.
8. Cohen R, Wilkins KM, Ostroff R, et al. Olanzapine and acute urinary retention in two geriatric patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2007; 5(3): 241–246.
9. Sokolski KN, Brown BJ, Melden M. Urinary retention following repeated high-dose quetiapine. *Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38(5): 899–900.
10. Chung AK, Chua SE. Acute urinary retention associated with selective serotonin reuptake inhibitors and ziprasidone. *Illin Psychopharmacol* 2007; 27(5): 517–519.
11. Kopeček M. Preskripce psychofarmak a jejich ceny v ČR v letech 2003, 2005 a 2008. *Čes a slov psychiatr* 2010; 106(2): 119–120.
12. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(S1): 39–45.
13. Biederman J, Herzog DB, Rivinus TM, et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology* 1985; 5(1): 10–16.
14. Güloğlu C, Orak M, Üstündağ M, et al. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal* 2011; 28(4): 296–299.
15. Selius BA, Subedi R. Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. *American family physician* 2008; 77(5): 643–650.
16. Claghorn JL, Earl CQ, Walczak DD, et al. Fluvoxamine maleate in the treatment of depression: a single-center, double-blind, placebo-controlled comparison with imipramine in outpatients. *Journal of clinical psychopharmacology* 1996; 16(2): 113–120.
17. Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Reviews in urology* 2003; 5: 3.
18. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: Results of the German multicenter drug surveillance program AMPS. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 39–45.
19. Movig KLL, Leufkens HGM, Belitser SV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2002; 11(4): 271–279.
20. Cannon TW, Chancellor MB. Pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *Rev Urol*. 2003; 5: 135–141.
21. Viktrup L, Pangallo BA, Detke MJ, et al. Urinary side effects of duloxetine in the treatment of depression and stress urinary incontinence. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 65–73.
22. Çaksen H, Odabaş D. Urinary retention due to clonazepam in a child with dyskinetic cerebral palsy. *Journal of Emergency Medicine* 2004; 26(2): 244.
23. Steiner I, Birmanns B. Carbamazepine-induced urinary retention in long-standing diabetes mellitus. *Neurology* 1993; 43(9): 1855–1855.
24. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, et al. Carbamazepine in Fabry's disease: Effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology* 1989; 39(4): 598–598.
25. Hmouda H, Salem CB, Gira M, et al. Carbamazepine-induced urinary retention. *British journal of clinical pharmacology* 2007; 64(6): 833.
26. Burger DH, Kappetein AP, Boutkan H, et al. Prevention of urinary retention after general surgery: a controlled trial of carbachol/diazepam versus alfuzosine. *Journal of the American College of Surgeons* 1997; 185(3): 234–236.



Kofein, káva a kojení

Jan Hálek¹, Jindřiška Voláková², Martin Wita¹, Jakub Lasák¹,
Lumír Kantor¹

¹Novorozenecké oddělení, FN Olomouc

²Oddělení klinické farmacie, Lékárna FN Olomouc

Užívání kofeinu v nápojích a potravinách je běžné ve všech kulturách na celém světě. Kofein má přitom významné a bohaté účinky na lidský organismus. Informace o jeho bezpečnosti v těhotenství a při kojení nejsou jednoznačné. Článek přináší přehled údajů o konzumaci kofeinu při kojení a jeho vlivu na kojené dítě.

Klíčová slova: kofein, kojení, mateřské mléko.

Caffeine, coffee, and breast-feeding

The use of caffeine in beverages and foods is common in all cultures across the world. As a matter of fact, caffeine produces significant and plentiful effects on the human body. Information on its safety in pregnancy and during breast-feeding is not unequivocal. The article presents a review of data on caffeine consumption during breast-feeding and its effect on the breastfed child.

Key words: caffeine, breast-feeding, breast milk.

Kofein je alkaloid patřící do skupiny methylových derivátů xantinu (spolu s teofylinem a teobrominem), je obsažen v mnoha rostlinách – zejména v kávových (*Coffea arabica*, *C. canephora*) a kakaových bobech (*Theobroma cacao*), ale také listech čajovníku (*Camellia sinensis*), lístcích

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Hálek, Ph.D., Jan.Halek@fnol.cz
Novorozenecké oddělení FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6 779 00 Olomouc

Převzato z: *Pediatr. praxi* 2021; 22(4): 272–275
Článek přijat redakcí: 3. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2021



maté (*Ilex paraguariensis*), bobulích guarany (*Paulinia cupana*), kolových ořeších, cesmínách, fazolích... Rostlinám slouží zřejmě jako pesticid a insekticid (1, 2).

Historie užívání kofeinu je velmi dlouhá – hlavním motivem pravděpodobně bylo zjištění, že žvýkání určitých částí rostlin má povzbuzující účinky. O počátcích užívání nápojů s obsahem kofeinu existují četné legendy, historické zápisy týkající se kávy se datují do devátého století. Původ kávovníku je pravděpodobně v Etiopii, první zmínky o jeho užívání jsou v pracích perského lékaře El Razi. Následně byl kávovník pěstován, kultivován a zpopularizován v Jemenu, úprava pražením má původ v Turecku. Etymologický původ slova káva je zřejmě z tureckého „kahveh“. První použití kávy jako léčiva popsal Avicenna v roce 1025. V 15. století používali členové sufíského řádu v Jemenu nápoje z kávy k udržení bdělosti a pozornosti, poté se její užívání rozšířilo na celý Arabský poloostrov. V 17. a 18. století se pití kávy rozšířilo i do Evropy (3–5). Kofein – účinnou látku – poprvé izoloval až v roce 1819 Friedlieb Ferdinand Runge, zřejmě na podnět J. W. Goetha (4).

Obsah v nápojích a potravinách

Hlavními zdroji kofeinu v potravě jsou káva, čaj, případně další nápoje (zejm. maté, kolové a energetické nápoje). Dalšími běžně konzumovanými potravinami s obsahem kofeinu jsou kakaové boby a z nich vyráběné produkty (kakaový prášek a čokoláda). Nezanedbatelným zdrojem kofeinu mohou být i různé potravní doplňky, sportovní doplňky, příp. volně prodejná léčiva.

Káva představuje v našich končinách nejvýznamnější zdroj kofeinu. Kávová zrna obsahují v nezpracovaném stavu různý obsah kofeinu, dle

podmínek pěstování a zejména dle druhu – robusta obsahuje asi dvounásobné množství ve srovnání s arabicou. Obsah kofeinu se dále mění dle délky pražení, s jeho délkou klesá. A konečně je koncentrace kofeinu obsažená v nápoji závislá na druhu přípravy kávy (viz tab. 1). Pochopitelně je potom množství přijaté látky dané jak koncentrací v nápoji, tak jeho množstvím, proto obecná doporučení, která používají počty šálků jsou více než zavádějící. **(Například – 5 šálků espresso (30 ml, 60 mg kofeinu) může znamenat denní příjem 300 mg kofeinu, 5 šálků překapávané kávy (240 ml, 90 mg kofeinu) příjem 450 mg. A to není zohledněn druh kávy, aktuální obsah kofeinu v nich, přesný postup přípravy, případně příjem dalších nápojů obsahujících kofein – čaje, kolových nápojů, energetických nápojů).** Užívání kávy a nápojů s kofeinem je dnes rozšířené po celém světě, ve Spojených státech pije pravidelně nápoje s kofeinem přes 85 % dospělé populace, pravděpodobně až 75 % dětí ve věku 6–9

Tab. 1. Orientační průměrný obsah kofeinu v nápojích a potravinách dle EFSA (6)

espresso (60 ml)	80 mg
filtrovaná káva (200 ml)	90 mg
černý čaj (200 ml)	50 mg
cola (355 ml)	40 mg
energetický nápoj (250 ml)	80 mg
čokoláda (50 ml)	25 mg
mléčná čokoláda (50 ml)	10 mg



let. Finové a Norové spotřebují každý ročně 9,6 a 7,2 kg kávy na osobu. V Kanadě je káva druhým nejčastěji požívaným nápojem hned po vodě. V USA činí průměrná denní spotřeba kofeinu 130 mg u dospělých, 35 mg u dětí, v Japonsku u dospělých dokonce 260 mg/den (2). Denně se na celém světě vypije asi 1,6 miliard šálků kávy (3).

Farmakokinetika kofeinu

Kofein se vstřebává v tenkém střevě, a to téměř kompletně. Velmi dobře a rychle přestupuje do všech tkání i přes hematoencefalickou bariéru, maximální plazmatické koncentrace dosahuje přibližně za 1 hod. po perorálním podání. Je metabolizován majoritně (84 %) pomocí systému enzymu CYP1A2 na 1,7-dimethylxanthin (paraxanthin), menší část jinými enzymy na theofylin a theobromin (11%, resp. 5 %). Všechny tři zmíněné metabolity jsou aktivní látky a přispívají k farmakologickému efektu kofeinu. Interindividuální variabilita aktivity CYP1A2 je vysoká – je podmíněna genetickými vlivy, pohlavím (muži mají zvýšenou aktivitu v porovnání se ženami), změnou fyziologického stavu (u těhotných je výrazně nižší aktivita, ve třetím trimestru téměř o 2/3) či faktory vnějšího prostředí (aktivitu zvyšuje například indukce nikotinem, brukvovitou zeleninou či grilovanými potravinami, naopak fluvoxamin, ciprofloxacin či orální kontraceptiva aktivitu inhibují). Kofein a jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí, částečně i stolicí. Eliminace je velmi individuální, eliminační poločas u zdravých dospělých je nejčastěji 3–6 hodin (2,3–9,9 hodin), ve 2. a 3. trimestru se postupně prodlužuje až na 20 hodin. U novorozenců je poločas v důsledku nezralosti jaterního enzymatického systému a snížené glomerulární filtrace velmi dlouhý 50–103 hodin, ale rychle se zkracuje – na 14 hodin ve 3.–4. měsíci, s normalizací kolem půl roku (6, 7, 8–11).

Farmakologické účinky kofeinu

Kofein je neselektivním antagonistou adenosinových receptorů, inhibitorem fosfodiesterázy, snižuje intracelulární uvolňování kalcia v kosterním a srdečním svalu a v nervové tkáni. Má stimulační účinek na CNS: snižuje pocit únavy, zlepšuje náladu, zvyšuje aktivitu. Při jednotlivém podání působí mírný vzestup krevního tlaku, při chronické konzumaci jsou tyto účinky minimální v důsledku vzniku tolerance. Kofein má účinky diuretické, bronchodilatační, analgetické. Stimuluje žaludeční sekreci. Při dlouhodobém užívání kofeinu se může rozvinout fyzická závislost a po vysazení se mohou objevit abstinenční příznaky. Nežádoucí účinky spočívají ve vystupňování výše uvedených příznaků (2).

Při běžných dávkách zcela převažuje jeho inhibiční efekt na adenosinové receptory (zejména A1 a A2). Inhibice fosfodiesterázy a intracelulární uvolnění kalcia působí až extrémní dávky kofeinu a zřejmě tedy nemají praktický význam (12).

Paraxantin, hlavní metabolit kofeinu, je podobně jako mateřský kofein antagonistou adenosinových receptorů a vykazuje podobné psychostimulační a sympatomimetické účinky jako kofein (13, 14).

Léčebné užití kofeinu v neonatologii

Užití kofeinu v léčbě apnoí u předčasně narozených dětí má dlouhou tradici. Použití methylxantinů v léčbě nepravidelností dýchání bylo popsáno v roce 1927 u dospělých pacientů, v roce 1973 byl použit aminofylin v léčbě apnoí u předčasně narozených dětí. Léčba apnoí kofeinem se poté rozšířila velmi rychle, i když nebyla vyjasněna jeho bezpečnost. Až v roce 2006 byly publikovány výsledky studie CAP (Caffeine for apnoea of prematurity), které přinesly velmi solidní důkazy o bezpečnosti a účinnosti



léčby – včetně dlouhodobých příznivých efektů. Děti léčené kofeinem měly oproti kontrolní skupině nižší výskyt dlouhodobé neurosenzorické morbidity (1, 4).

Dávky užívané v této indikaci jsou poměrně vysoké – úvodní (nasycovací) dávka je 20 mg/kg/den (!!!), v dalších dnech pokračujeme udržovací dávkou 5 mg/kg/den, případně dávkování upravujeme dle sérové hladiny (terapeutická hladina 5–25 mg/l). Výskyt nežádoucích účinků je přitom vzácný, a to i přestože je eliminace u předčasně narozených novorozenců zpomalená (poločas eliminace může být až desítky hodin) (6).

Přestup do mateřského mléka

Kofein přechází z mateřské krve do mléka, prostup se děje vzhledem k jeho fyzikálně-chemickým vlastnostem (malá molekula, nízká vazba na plazm. bílkoviny, slabý elektrolyt zásadité povahy) pasivní difuzí na základě koncentračního gradientu. Kapilární stěna a stěna epitelální alveolární buňky slouží jako difuzní bariéry mezi krví matky a mlékem a jsou schopné blokovat prostup přibližně 30 % koncentrace kofeinu (viz. níže uvedený M/P poměr). Vzhledem k mechanismům pasivní difuze, koncentrace kofeinu v mléce odráží a kopíruje mateřské plazmatické koncentrace a jejich křivku v čase. Maximální koncentrace kofeinu tedy můžeme v mléce očekávat krátce po dosažení maximální plazmatické koncentrace u matky, při následném poklesu mateřské plazmatické koncentrace dochází k obrácení koncentračního gradientu a kofein přestupuje opačným směrem z mléka zpět do plazmy a jeho koncentrace v mléce se snižuje (15, 16).

V obecné rovině můžeme říci, že možné ovlivnění kojeného dítěte určitou látkou/léčivem z mateřského mléka závisí na dávce přijaté látky (dané koncentrací látky v mléce a objemem vypitého mléka) a na farma-

kokinetice této látky v organismu dítěte (tj. absorpci, distribuci, metabolismu a vylučování).

Míru přestupu látky z krve matky do mléka udává tzv. M/P poměr (poměr koncentrací látky v mléce a mateřské plazmě), u kofeinu je uváděna hodnota pro tento poměr 0,6–0,8. Limitem M/P poměru je však fakt, že ukazuje pouze poměr mezi dvěma kompartmenty a neposkytuje představu o absolutní dávce látky přijaté kojeným dítětem. Mateřské plazmatické koncentrace určité látky závisí na množství podané látky a hodnotách farmakokinetických parametrů u matky (17, 18).

Vhodnějším a výstižnějším údajem vyjadřujícím dávku přijatou kojeným dítětem je tzv. index expozice (EI), který kromě M/P poměru započítává také množství přijatého mléka kojeným dítětem a clearance látky eliminačními mechanismy. Tento údaj může být vyjádřen také v procentech dávky podané matce či v procentech mateřských plazmatických koncentrací (19).

Nejobektivnějším údajem je poté samozřejmě přímo změřená plazmatická koncentrace látky u kojeného dítěte.

Zamýšlíme-li se nad expozicí kofeinu u kojeného dítěte, zásadním parametrem je samozřejmě dávka kofeinu přijatá matkou. Kromě výše přijaté dávky je však významným faktorem i farmakokinetika kofeinu a její nemalé interindividuální rozdíly (zejm. v metabolismu a eliminaci), a to jak na straně matky, tak dítěte. Jak již bylo uvedeno výše, aktivita izoenzymu CYP1A2, který majoritně zajišťuje metabolizaci kofeinu, vykazuje v důsledku mnoha faktorů významnou interindividuální variabilitu. U matky může být významným individuálním faktorem např. kouření či časné poporodní období, kdy v pozdějších stádiích těhotenství klesá clearance kofeinu až na 1/3 běžných hodnot a k normálu se vrací během prvního týdne po porodu (20). U novorozenců a kojenců hrají



kromě nevyzrálosti enzymatického systému významnou roli i fyziologicky snížené hodnoty glomerulární filtrace, což zásadně prodlužuje eliminační poločas kofeinu.

V důsledku těchto faktorů se výsledné ovlivnění dítěte může i při stejném mateřském příjmu kofeinu velmi významně individuálně lišit, což vyjadřuje Tab. 2 (20). Jedná se o pouze o hrubý teoretický odhad expozice kofeinu u kojených dětí v závislosti na věku dítěte a kuřáctví/nekuřáctví matky, který přes značné limity názorně ilustruje vliv věku a metabolické indukce na expozici kofeinu u dítěte.

Vzhledem k rychlému dosažení maximálních plazmatických koncentrací v krvi matky, se kofein objevuje v mateřském mléce velmi rychle, maximální hodnoty jsou měřitelné asi hodinu po požití. Poločas eliminace z mateřského mléka je asi 6–7 hodin (9). Snížení expozice

Tab. 2. Teoretický odhad expozice kofeinu u kojených dětí v závislosti na věku dítěte a kuřáctví/nekuřáctví matky – upraveno dle Yu T. et al (20)

Věk	Předčasně narozené dítě	1–3 měsíce	3–5 měsíců	5–6 měsíců
Hmotnost (kg)	1	5	8	10
Clearence (ml/min/kg)	0,15	0,53	1,74	5,52
Nekuřáčky				
Expoziční index (mg/kg/den)	13,3 %	5,4 %	3,6 %	2,9 %
Kuřáčky				
Expoziční index (mg/kg/den)	6,1 %	1,7 %	1,1 %	0,8 %

kofeinu u dítěte lze částečně docílit načasováním kojení a příjmu kofeinu – kojení je možné načasovat tak, aby dítě nepilo při maximální koncentraci kofeinu v mléce (tedy přibližně 1 hod. od příjmu). Z tohoto pohledu je nejvýhodnější příjem kofeinu ihned po kojení, příp. před delším spánkem dítěte. Vzhledem k existenci aktivních metabolitů a jejich vlastnostem (paraxantin a teofylin: M/P poměr 0,5, maximum koncentrací v mléce za 5–10 hod., teobromin M/P poměr 0,8, max. koncentrace za 10 hod.) však výsledný vliv na kojené dítě bude spíše minimální (16).

Pokud chceme hodnotit expozici kojeného dítěte kofeinem obsaženém v mateřském mléce, je třeba vnímat expozici v kontextu jednorázové dávky, celkového denního příjmu, případně dlouhodobého pravidelného příjmu.

a) Jednotlivá dávka

Existuje skromný počet prací, které sledovaly koncentrace kofeinu v mateřském mléce. Při příjmu 35–365 mg byly naměřeny maximální koncentrace v mateřském mléce 0–7,2 mg/l kofeinu (6, 21, 22).

b) Denní příjem

Z pohledu komplexního vlivu na dítě, se jedná prakticky zřejmě o nejdůležitější parametr. Studie shodně ukazují, že pokud matky užívají pravidelně 100–150 mg kofeinu denně, tak se průměrné koncentrace v mléce sbíraném po dobu 24 hodin pohybují v hodnotách 2–4,3 mg/l. Denní příjem kofeinu u výlučně kojeného dítěte (při příjmu mléka 150 ml/kg/den) je potom nízký (0,3–0,6 mg/kg/den).

Odhadem příjem dítěte odpovídá v průměru asi 7–9 % příjmu matky – přepočteno na hmotnost matky/dítěte (tzv. relativní dětská dávka,



RID) (6, 21). *(Z tohoto úhlu pohledu: pokud je například denní příjem ženy s hmotností 50 kg 500 mg kofeinu – odpovídá dávka 10 mg/kg/den, při plném kojení je odpovídající příjem dítěte 7–9 %, tedy odpovídá dávce asi 0,7–0,9 mg/kg/den...)*

Pokud bychom vzali do úvahy i aktivní metabolity kofeinu, celkový příjem xantinů (kofeinu, paraxantinu, teofylinu, teobrominu) u kojeného dítěte je odhadován přibližně na 18 % mateřské dávky kofeinu přepočteno na hmotnost matky/dítěte (16).

Účinky na kojené dítě

Literárních údajů, které se zabývají efektem kofeinu obsaženém v mateřském mléce na kojené dítě, je velmi málo. Publikováno je několik kazuistik, které popisují případy kojících žen s vysokým příjmem kofeinu, u jejichž kojeného dítěte se projevoval neklid, dráždivost a poruchy spánku, které se zlepšily po snížení či vysazení příjmu kofeinu kojící ženou (21).

Dále existuje několik studií, které se problematikou zabývají. Většina z nich se potýká s mnoha problémy: mají malý rozsah, při hodnocení příjmu kofeinu vychází pouze z anamnestických dat, neberou v potaz vliv socioekonomických faktorů (vyšší příjem kofeinu u žen je asociován s nižším vzděláním a příjmy, vyšší paritou a věkem, kouřením, příjmem alkoholu atd.) (22, 23):

Prospektivní kohortová studie, která zkoumala četnost nočního probouzení u dětí maminek s různým příjmem kofeinu (denní příjem nižší nebo vyšší než 300 mg), nezjistila signifikantní rozdíly mezi četností nočního probouzení ve 3 měsících věku (24).

Další studie posuzovala vliv krátkodobého příjmu 500 mg na srdeční frekvenci dítěte a dobu spánku za 24 hodin – opět nezjistila signifikantní rozdíl.

Další studie, jejichž metodologická kvalita je sporná a interpretace obtížná, uváděly následující možné efekty: nižší procento kojených dětí v 6 měsících věku u maminek s příjmem kofeinu oproti abstinujícím, zvýšená četnost výskytu kolik a atopické dermatitidy u dětí maminek, které jedly potraviny s obsahem kofeinu (čokoláda) (21, 23). Jedna studie z Kostariky z roku 1988 popisuje snížení hladiny železa u kojících žen a jejich dětí, které pily větší dávky nápojů s kofeinem (25).

Doporučení

Publikovaná doporučení se prakticky nemohou opřít o rozsáhlejší solidní data. EFSA (European food safety authority) udává, že jednorázová dávka 200 mg, respektive denní příjem do 400 mg (5,7 mg/kg/den) kofeinu jsou pro matku a dítě bezpečné. Britská Národní zdravotní služba (National health service, NHS) snížila doporučený denní příjem kofeinu u kojících z 300 mg na 200 mg, kvůli riziku neklidu a poruch spánku. Americké odborné společnosti doporučují omezení příjmu kofeinu u kojících matek na 200 mg/den (ACOG – The American college of obstetricians and gynaecologists), resp. 300 mg/den (CDC – Centers for disease control and protection) (6, 21, 23).

Kromě výše denní dávky kofeinu je při zvažování možných účinků kofeinu na kojené dítě důležitým aspektem věk dítěte. U předčasně narozených dětí a novorozenců je zejm. vzhledem k významnému prodloužení eliminačního poločasu možnost ovlivnění dítěte podstatně vyšší než u dětí starších.



Kofein a těhotenství

Zda je bezpečné užívat kofein v těhotenství, je dosti nejasné. Existuje sice mnoho studií, často však mají naprosto rozporuplné výsledky a závěry. Studie mají různou kvalitu a opět spoustu metodologických problémů (ve velké části studií se vychází pouze z anamnestických dat, část z nich má velmi malý rozsah), často neodlišující asociaci jevů a jejich kauzální vztah. (Například je známo, že vyšší příjem kofeinu je asociován s nižším vzděláním a příjmy, s užíváním alkoholu a kouřením, vyšším věkem a paritou). Hodnocení a analýza těchto dat je tedy velmi obtížná, ale zdá se, že vyšší příjem kofeinu v těhotenství zvyšuje riziko rozvoje růstové retardace plodu. U ostatních negativních účinků je potom kauzální vztah mnohem méně jasný (spontánní potraty, riziko předčasného porodu, nadváha a obezita u dětí v prvních letech života atd.) (26). Na základě dostupných dat proto

většina odborných společností udává, že příjem kofeinu do 200 mg/den nepřináší pravděpodobně žádná významná rizika (6, 27).

Závěr

Běžný příjem kofeinu v nápojích a pokrmech kojících maminek není pro dítě nebezpečný. Dávka kofeinu, které je vystaveno dítě při kojení, je poměrně nízká (méně než 10 % dávky, kterou přijme kojící žena – přepočteno na hmotnost dítěte/matky). Dávky používané v léčbě apnoe z nezralosti jsou násobně vyšší a nepřináší zásadní zdravotní a jiné komplikace. Na druhé straně je vyšší příjem kofeinu často doprovázen jiným rizikovým chováním s nepříznivými zdravotními efekty (životní styl, kouření, pití alkoholu). Odborné společnosti se shodují na tom, že denní dávka 200 mg (400 mg) je při kojení bezpečná a nepřináší zdravotní rizika.

LITERATURA

1. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children* (Basel) 2019; 6(11).
2. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry*. 2017; 8: 80.
3. Cappelletti S, Piacentino D, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(1): 71–88.
4. Muehlbacher T, Gaertner VD, Bassler D. History of caffeine use in neonatal medicine and the role of the CAP trial. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(6): 101159.
5. James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evid Based Med*. 2020.
6. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015; 13(5): 4102.
7. Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: implications for assessing children's risks from environmental agents. *J Toxicol Environ Health A*. 2004; 67(4): 297–329.
8. Zhou SF, Wang B, Yang LP, Liu JP. Structure, function, regulation and polymorphism and

the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev*. 2010; 42(2): 268–354.

9. Duricová J, Grundmann M. Clinical significance of cytochrome P450 genetic polymorphism part I. Enzymatic system of cytochrome P450 and cytochrome P450 1A2. *Ceska Slov Farm*. 2011; 60(3): 110–115.

10. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(6): 460–466.

11. Tian DD, Natesan S, White JR, Paine MF. Effects of Common CYP1A2 Genotypes and Other Key Factors on Intraindividual Variation in the Caffeine Metabolic Ratio: An Exploratory Analysis. *Clin Transl Sci*. 2019; 12(1): 39–46.

12. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicol Rep*. 2018; 5: 1140–1152.

13. Orrú M, Guitart X, Karcz-Kubicha M, Solinas M, Justinova Z, Barodia SK, et al. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology* 2013; 67: 476–484.



14. Benowitz NL, Jacob P, Mayan H, Denaro C. Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58(6): 684–691.
15. Quezada A, Vafai K. Modeling and analysis of transport in the mammary glands. *Phys Biol.* 2014; 11(4): 045004.
16. Oo CY, Burgio DE, Kuhn RC, Desai N, McNamara PJ. Pharmacokinetics of caffeine and its demethylated metabolites in lactation: predictions of milk to serum concentration ratios. *Pharm Res.* 1995; 12(2): 313–316.
17. Larsen LA, Ito S, Koren G. Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(9): 1299–1306.
18. Stavchansky S, Combs A, Sagraves R, Delgado M, Joshi A. Pharmacokinetics of caffeine in breast milk and plasma after single oral administration of caffeine to lactating mothers. *Biopharm Drug Dispos.* 1988; 9(3): 285–299.
19. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(5): 617–627.
20. Yu T, Campbell SC, Stockmann C, Tak C, Schoen K, Clark EA, et al. Pregnancy-induced changes in the pharmacokinetics of caffeine and its metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(5): 590–596.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2006.
22. Calvaresi V, Escuder D, Minutillo A, Bastons-Compta A, García-Algar O, Pallás Alonso CR, et al. Transfer of Nicotine, Cotinine and Caffeine Into Breast Milk in a Smoker Mother Consuming Caffeinated Drinks. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(6): 473–477.
23. McCreedy A, Bird S, Brown LJ, Shaw-Stewart J, Chen YF. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: a systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14665.
24. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. *Pediatrics* 2012; 129(5): 860–868.
25. Muñoz LM, Lönnerdal B, Keen CL, Dewey KG. Coffee consumption as a factor in iron deficiency anemia among pregnant women and their infants in Costa Rica. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1988; 48(3): 645–651.
26. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2018; 8(3): e018895.
27. Morgan S, Koren G, Bozzo P. Is caffeine consumption safe during pregnancy? *Can Fam Physician.* 2013; 59(4): 361–362.



Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty dle doporučení EAU

Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o., Ostrava

Farmakologická léčba je základem konzervativní léčby symptomů dolních močových cest (LUTS) při benigní hyperplazii prostaty (BHP). V současnosti jsou základem farmakologické léčby α 1-blokátory, inhibitory 5 α -reduktázy, antagonisté muskarinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5, agonisté beta-3 adrenoreceptorů a kombinace některých z nich. V indikovaných případech lze u pacientů s méně významnými LUTS použít fytofarmaka, nejčastěji s obsahem *Serenoa repens*.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, α 1-blokátory, inhibitory 5 α -reduktázy, antagonisté muskarinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5, agonisté beta-3 adrenoreceptorů, *Serenoa repens*.

The actual pharmacotherapy benign hyperplasia according to EAU Guidelines

Pharmacological treatment is the basis for conservative treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia (BPH). Currently, pharmacological treatment is based on α 1-blockers, 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, beta-3 adrenoceptor agonists and a combination of some of them. In indicated cases, phytopharmaceuticals, most commonly containing *Serenoa repens*, may be used in patients with minor LUTS.

Key words: benign prostatic hyperplasia, α 1-blockers, 5 α -reductase inhibitors, antagonists, muscarinic receptors, phosphodiesterase 5 inhi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Aleš Horák, andropharm@seznam.cz
ANDROPHARM medical, s. r. o., Opavská 6192, 708 00 Ostrava-Poruba

Převzato z: Urol. praxi 2021; 22(3): 125–132
Článek přijat redakcí: 1. 4. 2021
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2021



bitors, beta-3 adrenoceptor, agonists, *Serenoa repens*.

Farmakologická léčba benigní hyperplazie prostaty (BHP) v posledních desetiletích prošla vývojem jednak uvedením nových preparátů do praxe, nebo již běžně používaných v nové indikaci pro léčbu BHP, a to v monoterapii nebo v kombinaci. Zvláštní problematikou je fytoterapie vycházející z tradičního empirického použití rostlinných extraktů. Uceleným přehledem současné farmakoterapie BHP jsou guidelines EAU. I nadále probíhají klinické studie ke stanovení optimální indikace, účelnosti a bezpečnosti farmakoterapie v léčbě BHP.

Antagonisté $\alpha 1$ -receptorů ($\alpha 1$ -blokátory)

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku $\alpha 1$ -blokátorů spočívá v inhibici účinku endogenně uvolněného noradrenalinu na hladké svalové buňky v prostatě, a to vede ke snížení tonu prostaty a výtokové obstrukce močového měchýře (BOO) (1, 2). Určitou roli v účinku $\alpha 1$ -blokátorů zde mohou hrát i $\alpha 1$ -adrenoreceptory umístěné mimo prostatu (např. močový měchýř a/nebo mícha) a $\alpha 1$ -adrenoreceptorové podtypy (adrenoreceptory $\alpha 1B$ nebo $\alpha 1D$). Bohužel ovlivnění $\alpha 1$ -adrenoreceptorů v krevních cévách, jiných neprostatických buňkách hladkého svalstva a v centrálním nervovém systému způsobuje nežádoucí účinky $\alpha 1$ -blokátorů.

Dostupné látky

V současné době jsou k dispozici tyto $\alpha 1$ -blokátory: hydrochlorid alfuzosin (alfuzosin); doxazosin mesylát (doxazosin); silodosin; tamsulosin

hydrochlorid (tamsulosin); terazosin hydrochlorid (terazosin); naftopidil (není dostupný v EU). Alfa1-blokátory existují v různých lékových formách. Tyto lékové formy vedou k různým farmakokinetickým profilům a profilům snášenlivosti, celkový rozdíl v klinické účinnosti mezi jednotlivými lékovými formami jsou však zanedbatelné.

Klinické účinky

Ze srovnání účinnosti jednotlivých $\alpha 1$ -blokátorů vyplývá, že všechny $\alpha 1$ -blokátory mají podobnou účinnost ve vhodných dávkách (6). Rychlost nástupu klinických účinků je během několika hodin až dnů na rozdíl od placebo s popsanou účinností až za několik týdnů (4).

Kontrolované studie ukazují, že $\alpha 1$ -blokátory obvykle snižují IPSS přibližně o 30–40 % a zvyšují $Q_{\max}$ přibližně o 20–25 %. Nicméně k určitým zlepšením však došlo i v oblasti odpovídající ramenu placebo (3, 7). V otevřených studiích došlo ke zlepšení IPSS až o 50 % a u $Q_{\max}$ bylo zdokumentováno zvýšení až o 40 % (3, 7).

Alfa1-blokátory mohou snížit jak jímací, tak vyprazdňovací LUTS. Krátkodobé studie s délkou sledování do jednoho roku neprokazují rozdíl v účinnosti $\alpha 1$ -blokátorů v závislosti na velikosti prostaty, nicméně delší sledování ukazují lepší výsledky u prostat menších (< 40 ml) (1). U všech věkových skupin byla pozorována srovnatelná účinnost $\alpha 1$ -blokátorů (7).

Dosavadní výsledky dlouhodobých studií ukazují, že $\alpha 1$ -blokátory nesnižují velikost prostaty a ani bohužel nedokážou zabránit akutní retenci moči AUR (8). Nedávné výsledky však naznačují, že použití $\alpha 1$ -blokátoru (alfuzosin a tamsulosin) přeci jen může mít pozitivní vliv na riziko AUR (11).



Zlepšení IPSS a $Q_{\max}$ během léčby $\alpha 1$ -blokátorem přetrvává po dobu nejméně čtyř let (1).

Nežádoucí účinky

Tolerance a bezpečnost $\alpha 1$ -blokátorů vyplývá z distribuce ve tkáních, selektivitou a farmakokinetickým profilem jednotlivých lékových forem.

Nejčastější nežádoucí účinky $\alpha 1$ -blokátorů jsou astenie, závratě a ortostatická hypotenze. Vazodilatační účinky jsou nejvýraznější u doxazosinu a terazosinu a jsou méně časté u alfuzosinu a tamsulosinu. Pacienti s kardiovaskulární komorbiditou a vazoaktivní léčbou mohou být náchylní k nežádoucí vazodilataci způsobené $\alpha 1$ -blokátorem. U selektivního silodosinu je však frekvence hypotenze srovnatelná s placebem.

V roce 2005 byl v souvislosti s užíváním $\alpha 1$ -blokátorů u operace oční katarakty popsán nežádoucí účinek pod názvem syndrom „vlající“ duhovky – Floppy Iris Syndrome (IFIS).

Zvýšené riziko IFIS bylo prokázáno u alfuzosinu, doxazosinu, tamsulosinu nebo terazosinu.

U tamsulosinu bylo riziko IFIS největší. V případě plánované operace katarakty by neměla být zahájena léčba $\alpha 1$ -blokátory a v případě již zahájené terapie by měl být o této skutečnosti informován oftalmolog a léčba $\alpha 1$ -blokátory přerušena.

V oblasti sexuální nebyl prokázán negativní účinek $\alpha 1$ -blokátorů na libido, dokonce je popisováno i mírné zlepšení erekce. Nicméně ve srovnání s placebem se při užívání $\alpha 1$ -blokátorů vyskytuje abnormální ejakulace (13). Původní domněnka, že se jedná o tzv. retrográdní ejakulaci, se nepotvrdila, novější poznatky spíše ukazují na pokles objemu semenné tekutiny nebo její nepřítomnosti během ejakulace. Tento nežádoucí účinek

se projevuje spíše u mladších pacientů a více selektivních $\alpha 1$ -blokátorů, jako je tamsulosin a silodosin (14). Ukazuje se, že čím má $\alpha 1$ -blokátor lepší účinek na zlepšení klinických příznaků a průtokové parametry, tím je vyšší riziko ejakulární dysfunkce.

Doporučení

Závěrem lze konstatovat, že $\alpha 1$ -blokátory lze považovat za 1. linii léčby mužských LUTS vzhledem k jejich rychlému nástupu účinku, dobré účinnosti a nízké četnosti a závažnosti nežádoucích účinků. Nicméně $\alpha 1$ -blokátory nezabraňují výskytu AUR nebo potřebě chirurgického zákroku. Oftalmologové by měli být informováni o použití $\alpha 1$ -blokátoru před operací šedého zákalu, starší pacienti o riziku ortostatické hypotenze a sexuálně aktivní pacienti léčení selektivními $\alpha 1$ -blokátory o riziku ejakulární dysfunkce (1).

Inhibitory 5 α -reduktázy (5-ARI)

Mechanismus účinku

Androgenní účinky na prostatu jsou zprostředkovány dihydrotestosteronem (DHT), který vzniká z testosteronu prostřednictvím enzymu 5 α -reduktáza (15), který má dvě izoformy: 5 α -reduktáza typu 1 s převládající expresí a aktivitou v kůži a játrech, a 5 α -reduktáza typu 2 s převládající expresí a aktivitou v prostatě. 5-ARI indukují apoptózu epitelových buněk prostaty, což vede ke snížení velikosti prostaty asi o 18–28 % a snížení sérové hladiny PSA asi o 50 % po šesti až dvanácti měsících léčby (16). Střední objem prostaty a snížení PSA může být po dlouhodobé léčbě ještě výraznější.



Dostupné látky

Pro klinické použití jsou k dispozici dvě látky: dutasterid a finasterid. Finasterid inhibuje pouze 5 α -reduktázu typu 2, zatímco dutasterid inhibuje oba typy 5 α -reduktázy (duální 5-ARI). Kontinuální léčba snižuje koncentrace DHT v séru přibližně o 70 % s finasteridem a 95 % s dutasteridem. Nicméně, koncentrace DHT v prostatě je snížena na podobnou úroveň (85–90 %) oběma 5-ARI.

Klinické účinky

Klinické účinky jsou patrné ve srovnání s placebem po léčbě nejméně šest měsíců. Po dvou až čtyřech letech léčby 5-ARI zlepšují IPSS, snižují objem prostaty o 18–28 % a zvyšují Q_{max} u pacientů s LUTS v důsledku zvětšení prostaty (1). Dutasterid a finasterid jsou stejně účinné při léčbě LUTS (16, 18). Zlepšení příznaků závisí na počáteční velikosti prostaty. Dutasterid vykazuje lepší výsledky než finasterid při ovlivnění IPSS, objemu prostaty a rizika AUR a zvýšení Q_{max} u pacientů s prostatou < 40 (19, 20, 21).

Na základě výsledků studií PLESS a MTOPS 5-ARI na rozdíl od α 1-blokátorů snižují dlouhodobě (> 1 rok) riziko AUR nebo nutnost chirurgického zákroku (16, 22).

Otevřené studie prokázaly relevantní změny urodynamických parametrů. Kromě toho může finasterid snížit ztrátu krve během transuretrální operace prostaty pravděpodobně vlivem na prostatickou vaskularizaci (1).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky 5-ARI jsou snížené libido, erektilní dysfunkce (ED) a méně často poruchy ejakulace, jako je retrográdní ejakulace, selhání ejakulace nebo snížený objem spermatu (1, 4). U 1–2 % pacientů se vyvíjí

gynekomastie s citlivostí prsou nebo bradavek. Dvě studie naznačují, že léčba 5-ARI je spojena s vyšším výskytem vysoce high-grade karcinomů, nicméně nebyl prokázán žádný příčinný vztah (23, 24). Stejně tak existuje dlouhodobá diskuze o potenciálních kardiovaskulárních vedlejších účincích 5-ARI, a to zejména dutasteridu. Populační studie z Tchaj-wanu a Ontaria nezjistila souvislost mezi použitím 5-ARI a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních vedlejších účinků (1).

Doporučení

Závěrem lze zvážit léčbu pomocí 5-ARI u mužů se středně těžkou až závažnou LUTS a zvětšenou prostatu (> 40 ml) a/nebo zvýšenou koncentrací PSA (> 1,4–1,6 ng/ml). Mohou zabránit riziku AUR a potřebě chirurgického zákroku. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nejsou vhodné pro krátkodobé použití. Jejich účinek na PSA je třeba vzít v úvahu v souvislosti s včasnou detekcí karcinomu prostaty.

Antagonisté muskarinových receptorů

Mechanismus účinku

Svalovina detruzoru je inervována parasympatickými nervy prostřednictvím neurotransmiteru acetylcholin na muskarinových receptorech hladkého svalstva. Muskarinové receptory se nacházejí také na uroteliálních buňkách močového měchýře a epitelových buňkách slinných žláz. Bylo popsáno pět typů muskarinových receptorů (M1–M5), z nichž M2 a M3 převládají v detruzoru. Podtyp M2 je početnější, ale podtyp M3 je funkčně důležitější při kontrakcích močového měchýře. Antimuskarinové účinky mohou být také indukovány nebo modulovány jinými typy buněk, jako je urotel močového měchýře nebo centrální nervový systém (1).



Dostupné látky

Pro léčbu jímacích projevů hyperaktivního měchýře (OAB) jsou registrováni následující antagonisté muskarinových receptorů: darifenacin hydrobromid (darifenacin); fesoterodin fumarát (fesoterodin); oxybutynin hydrochlorid (oxybutynin); propiverin hydrochlorid (propiverin); solifenacin sukcinil (solifenacin); tolterodin tartrát (tolterodin) a trospium chlorid (1, 25).

Klinické účinky

Antimuskarinika byla testována v minulosti především u žen, protože se předpokládalo, že LUTS u muže vyžadují specifické léky s účinkem na prostatu. Tento předpoklad však není podložen vědeckými důkazy (26).

Byla testována účinnost jednotlivých antimuskarinik v monoterapii u mužů s OAB bez BOO (1). Tolterodin může významně snížit urgentní inkontinenci, denní nebo 24hodinovou frekvenci a zároveň zlepšit vnímání přínosu léčby u pacientů. Solifenacin signifikantně zlepšil průměrné vnímání stavu močového měchýře, OAB symptomového skóre a celkové vnímání problémů s močovým měchýřem. Fesoterodin zlepšil frekvenci mikce, urgentních epizod a epizod urgentní inkontinence (UUI). Výrazné snížení denní frekvence mikce, nykturií, UUI, IPSS ve srovnání se základními hodnotami po 12–25 týdnech ukazují otevřené studie s tolterodinem (27, 28). Výsledky randomizované klinické studie (RCT) TIMES ukazují, že monoterapie tolterodinem ER významně snížila epizody UUI za 24 hodin ve srovnání s placebem v průběhu 12 týdnů. Nicméně tolterodin ER významně nezlepšil urgence, celkové skóre IPSS nebo skóre QoL ve srovnání s placebem. Významně lepších výsledků bylo dosaženo při kombinaci tolterodinu ER spolu s tamsulosinem (1).

Další analýza ukázala, že větší prospěch z antimuskarinik mají muži s hladinou PSA < 1,3 ng/ml a s menší prostatou (29). Dvě další studie zjistily pozitivní účinek antimuskarinik u pacientů s OAB a současné BPO. V malé RCT propiverin snížil frekvenci mikce a počet epizod urgencí (1).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky antimuskarinik zahrnují sucho v ústech (až 16 %), zácpu (až 4 %), obtížné močení (až 2 %), nasofaryngitidu (až 3 %) a závratě (až 5 %).

Zvýšení postmikčního rezidua (PVR) u mužů bez BOO je minimální a podobné placebu.

Teoreticky mohou antimuskarinika snížit sílu kontrakce močového měchýře, a proto mohou být spojeny PVR moč nebo AUR. Urodynamickým vyšetřením byly při užívání antimuskarinik detekovány větší objemy močového měchýře při první kontrakci detruzoru, vyšší maximální cystometrická kapacita a snížený index kontraktility močového měchýře, Q_{max} se nezměnil. Tato studie ukázala, že krátkodobá léčba antimuskarie u mužů s BOO je bezpečná (1).

Avšak ne všechna antimuskarinika byla testována u starších mužů a dlouhodobé studie účinnosti antagonistů muskarinových receptorů u mužů jakéhokoli věku s LUTS ještě nejsou k dispozici. Navíc do studií byli zahrnuti pouze pacienti s nízkým objemem PVR na počátku léčby.

Doporučení

Tyto léky by proto měly být použity s opatrností a doporučuje se pravidelná kontrola IPSS a PVR moči. Muže je třeba informovat, aby přerušili léčbu, pokud je po zahájení léčby zaznamenáno zhoršení vyprazdňovacích LUTS nebo močového průtoku.



Antagonisty muskarinových receptorů lze doporučit se středními až výraznými LUTS s převahou jímacích symptomů. Antimuskarinová medicína pro léčbu OAB není vhodná pro muže s postmikčním reziduem > 150 ml (1).

Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5I)

Mechanismus účinku

Inhibitory fosfodiesterázy 5 zvyšují intracelulární cyklický guanosinmonofosfát, čímž se snižuje tonus hladkého svalstva detruzoru, prostaty a močové trubice. Oxid dusnatý a PDE5I mohou také změnit reflexní dráhy v míše a neurotransmisi v močové trubici, prostatě nebo v močovém měchýři. Navíc se zdá, že chronická léčba PDE5I zvyšuje prokrvení a okysličení tkání v dolních močových cestách. Inhibitory fosfodiesterázy 5 by také mohly zlepšit chronický zánět prostaty a močového měchýře. Přesný mechanismus PDE5I na LUTS zůstává nejasný (1).

Dostupné látky

Ačkoli klinické studie několika selektivních perorálních PDE5I byly provedeny u mužů s LUTS, pouze tadalafil (5 mg jednou denně) byl licencován pro léčbu mužského LUTS.

Klinické účinky

Několik RCT prokázalo, že PDE5I snižují IPSS, jímací a vyprazdňovací LUTS a zlepšují QoL. Ve většině studií se však $Q_{\max}$ významně nelišil od placeba.

V jedné starší (1) a druhé novější (31) metaanalýze bylo rovněž zjištěno, že PDE5I zlepšují IPSS a IIEF skóre, ale ne $Q_{\max}$. Tadalafil 5 mg snižuje IPSS o 22–37 % a zlepšení může být patrné do týdne od zahájení léčby (1). U 60 % léčených tadalafillem bylo pozorováno celkové zlepšení IPSS o tři a více bodů do jednoho týdne a u 80 % pacientů do čtyř týdnů (1). Maximální doba trvání sledování byla 52 týdnů. Analýza sdružených dat ze čtyř RCT prokázala významné snížení LUTS, bez ohledu na výchozí závažnost, věk, předchozí užívání α 1-blokátorů nebo PDE5I, celkovou hladinu testosteronu nebo předpokládanou velikost prostaty (32). V nedávné „post hoc“ analýze sdružených dat ze čtyř RCT bylo prokázáno, že tadalafil je účinný u mužů s kardiovaskulárními rizikovými faktory/komorbiditami, s výjimkou pacientů užívajících více než jedno antihypertenzivum. Použití diuretik může přispět k tomu, že pacienti vnímají účinek PDE5I negativně. U sexuálně aktivních mužů > 45 let s LUTS/BPH a ED tadalafil zlepšil jak erekci, tak LUTS (1).

Byla také vyhodnocena kombinace PDE5I s α 1-blokátory. Metaanalýza pěti RCT (dvě studie s tadalafillem 20 mg, dvě se sildenafilem 25 mg a jedna s vardenafilem 20 mg) prokázala, že kombinovaná terapie výrazně zlepšila skóre IPSS (-1,8), skóre IIEF (+3,6) a $Q_{\max}$ (+1,5 ml/s) ve srovnání s α 1-blokátory (1). Cochraneho analýza potvrdila podobná zjištění (1). Účinky tadalafilu 5 mg v kombinaci s finasteridem 5 mg byly hodnoceny v 26 týdenní placebem kontrolované RCT. Kombinace tadalafil a finasterid poskytla časné zlepšení LUTS ($p < 0,022$ po 4, 12 a 26 týdnů), s významným zlepšením jímacích a vyprazdňovacích příznaků a QoL. Kombinovaná terapie byla dobře snášena a zlepšila erektilní funkci (33).



Nežádoucí účinky

Hlášené nežádoucí účinky u RCT porovnávající účinek všech PDE5I vs. placebo u mužů s LUTS zahrnují zrudnutí, gastroezofageální reflux, bolest hlavy, dyspepsii, bolesti zad a nosní kongesci (30). Ze sdružené analýzy dat byla míra ukončení léčby v důsledku nepříznivých účinků tadalafilu 2,0 % a nelišila se podle věku, závažnosti LUTS, hladiny testosteronu nebo objemu prostaty (1).

Inhibitory fosfodiesterázy 5 jsou kontraindikovány u pacientů užívajících nitráty, aktivátory draslíkového kanálu (nikorandil) nebo α 1-blokátory doxazosin a terazosin. Jsou také kontraindikovány u pacientů, kteří mají nestabilní anginu pectoris, měli nedávný infarkt myokardu (< 3 měsíce) nebo mrtvici (< 6 měsíců), nedostatečnost myokardu (New York Heart Association-NYHA > 2), hypotenzi, dekompenzovaný krevní tlak, významnou jaterní nebo renální nedostatečnost nebo pokud je hlášená anteriorní ischemická optická neuropatie s náhlou ztrátou vidění po předchozím použití PDE5I.

Doporučení

PDE-5 inhibitory lze doporučit pro léčbu mužů se středně závažnou až závažnou LUTS s nebo bez erektilní dysfunkce. Největší benefit mají mladší muži s nízkým indexem tělesné hmotnosti a závažnějšími LUTS. Jedině tadalafil je licencován k léčbě LUTS u mužů, nicméně nejsou dostupné údaje z více než jednoletého sledování. Dlouhodobější poznatky o účinnosti, snášenlivosti, vlivu na velikost prostaty a progresi onemocnění nejsou k dispozici (1).

Agonisté beta-3 adrenoreceptorů

Mechanismus účinku

Beta-3 adrenoreceptory jsou převládající beta receptory vyjádřené v hladké svalové buňce detruzoru a předpokládá se, že jejich stimulací dochází k relaxaci detruzoru. Účinek beta-3 agonistů není plně vysvětlen (34).

Dostupné látky

Mirabegron 50 mg je prvním klinicky dostupným agonistou beta-3 se schválením pro léčbu OAB dospělých.

Klinické účinky

Mirabegron prokázal významnou účinnost při léčbě příznaků OAB, včetně frekvence mikce, urgencí a urgentní inkontinence (UUI) a také na celkové vnímání přínosu léčby u pacientů. Tyto studie měly převážně ženskou studijní populaci. Metaanalýza osmi RCT zahrnující 10 248 pacientů (27 % mužů) zjistila, že léčba přípravkem mirabegron vedla ke snížení frekvence, naléhavosti a četnosti UUI, jakož i ke zvýšení mikčního objemu ve srovnání s placebem i tolterodinem (1). Účinek mirabegronu byl hodnocen u mužských pacientů s LUTS bez nebo s přítomností BOO potvrzené urodynamicky (35).

V RCT hodnotící doplňkovou terapii mirabegronem pro příznaky OAB, které zůstávají po léčbě s tamsulosinem 0,2 mg denně u mužů s BPO, byla kombinovaná terapie spojena s větším zlepšením ve skóre příznaků OAB, urgencí, denní frekvencí mikce, dílčím skóre IPSS týkajících se jímacích symptomů a v QoL indexu ve srovnání s monoterapií tamsulosinem. Prospektivní analýza u mužů starších 50 let prokázala, že doplňková léčba



přípravkem mirabegron byla účinná u pacientů, u kterých perzistovaly příznaky LUTS a OAB při monoterapii α 1-blokátorem, aniž by způsobila negativní účinky na průtok (1).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou mirabegronem byly hypertenze, infekce močových cest (UTI), bolest hlavy a nazofaryngitida (1). Mirabegron je kontraindikován u pacientů s těžkou nekontrolovanou hypertenzí (systolický krevní tlak > 180 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 110 mmHg, nebo obojí). Krevní tlak by měl být měřen před zahájením léčby a pravidelně sledován během léčby.

Dlouhodobé studie účinnosti a bezpečnosti přípravku mirabegron u jakéhokoliv věku mužů s LUTS ještě nejsou k dispozici. Studie o použití mirabegronu v kombinaci s jinými přípravky pro léčbu mužů s LUTS čekají na dokončení. Farmakokinetická interakce při přidání mirabegronu ke stávající léčbě tamsulosinem nebo naopak nezpůsobuje klinicky relevantní změny v bezpečnostním profilu (36). Dostupné studie mirabegronu v kombinaci s antimuskariniky u pacientů s OAB byly převážně na ženské studijní populaci, i tady čekají další klinické studie na dokončení.

Doporučení

Mirabegron zlepšuje příznaky OAB, včetně frekvence mikce, urgencye a urgentní inkontinence moči. Pacienti s mirabegronem setrvávají v léčbě déle než pacienti s antimuskariniky. Užití beta-3 agonistů lze doporučit u mužů se středně závažnou a závažnou LUTS s převahou jímacích symptomů.

Alfa1-blokátory + inhibitory 5 α -reduktázy

Mechanismus účinku

Alfa1-blokátor vykazuje klinické účinky během několika hodin nebo dnů, zatímco 5-ARI potřebuje několik měsíců k rozvoji plné klinické účinnosti. Finasterid byl testován v klinických studiích s alfuzosinem, terazosinem, doxazosinem nebo terazosinem a dutasterid s tamsulosinem.

Klinické účinky

Teprve údaje z dlouhodobého sledování (čtyři roky) ze studií MTOPS a CombAT ukázaly, že kombinovaná terapie je lepší než monoterapie pro LUTS a $Q_{\max}$ a lepší než samotný α 1-blokátor při snižování rizika AUR nebo potřeby chirurgického zákroku (2, 4, 9, 10).

Studie CombAT prokázala, že kombinovaná léčba je lepší než monoterapie α 1-blokátorem při ovlivnění symptomů a průtoku počínaje devátým měsícem a také s nižším rizikem AUR a nutností chirurgického řešení po osmi měsících (10).

Přerušení podávání α 1-blokátoru po šesti až devíti měsících kombinované léčby bylo zkoumáno jednak RCT, a další otevřenou multicentrickou studií (1). První studie hodnotila kombinaci tamsulosinu s dutasteridem s dopadem vysazení tamsulosinu po šesti měsících s téměř třemi čtvrtinami pacientů, kteří nehlásili žádné zhoršení příznaků (1). Nicméně pacienti se závažnými příznaky (IPSS > 20) mohou mít prospěch z dlouhodobé kombinované léčby.

Ve studiích MTOPS i CombAT byla kombinovaná terapie lepší než monoterapie při prevenci klinické progresy definované zvýšením IPSS nejméně o čtyři body, AUR, UTI, inkontinenci nebo zvýšení kreatininu o 50 % (37).



Studie CONDUCT srovnávala účinnost a bezpečnost kombinace s fixní dávkou dutasteridu a tamsulosinu k přístupu Watchful waiting (WW) s možným následným přidáním tamsulosinu (zintenzivnění přístupu) ve dvouleté RCT u 742 pacientů. V obou ramenech studie byly poskytnuty podrobné rady ohledně životního stylu. Tato kombinace fixní dávky vedla k rychlému a trvalému zlepšení u mužů se středně závažnou LUTS s rizikem progresse onemocnění, rozdíl v IPSS po 24 měsících byl 5,4 v aktivním rameni a 3,6 v rameni s placebem ($p < 0,001$) (38). Dále kombinace tamsulosinu s dutasteridem významně snížila relativní riziko klinické progresse (charakterizované zejména zhoršením příznaků) o 43,1 % ve srovnání s WW, s absolutním snížením rizika o 11,3 % (číslo potřebující léčbu (NNT) = 9).

Vliv výchozích proměnných na změny IPSS po kombinované léčbě dutasteridem s tamsulosinem ve srovnání monoterapií byl hodnocen na základě čtyřletých výsledků studie CombAT. Kombinovaná terapie zajistila konzistentní zlepšení LUTS vzhledem k samotnému tamsulosinu ve všech analyzovaných proměnných po 48 měsících (39).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované během kombinované léčby byly typické pro $\alpha 1$ -blokátory a 5-ARI (4, 9, 10). Četnost nežádoucích účinků byla u kombinované terapie výrazně vyšší. Studie MTOPS prokázala, že incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou je vyšší během prvního roku při kombinaci doxazosinu s finasteridem (40). Metaanalýza hodnotící dopad kombinované léčby LUTS/BPH na ejakulární funkci uvedla, že kombinovaná terapie s $\alpha 1$ -blokátory a 5-ARI vedla k trojnásobně zvýšenému riziku ED ve srovnání s monoterapií (14).

Doporučení

Terapie $\alpha 1$ -blokátory spolu s 5-ARI by proto měla být předepisována především u mužů se středně závažnou až závažnou LUTS, a kteří jsou ohroženi progresí onemocnění (vyšší objem prostaty, vyšší koncentrace PSA, pokročilý věk, vyšší PVR, nižší $Q_{\max}$ atd.).

Kombinovaná léčba by měla být použita pouze jako dlouhodobá (více než dvanáct měsíců) a pacienti by o tom měli být informováni. Po šesti měsících je možné ukončení podávání $\alpha 1$ -blokátoru u mužů se středně závažnou LUTS.

$\alpha 1$ -blokátory + antagonisté muskarinových receptorů

Mechanismus účinku

Kombinovaná léčba má antagonizovat jak $\alpha 1$ -adrenoreceptory, tak muskarinové receptory.

Klinické účinky

Vysoký podíl mužů s jímajícími LUTS při monoterapii $\alpha 1$ -blokátory potřebuje přidat anticholinergika, jedná se zejména o ty, kteří mají delší trvání příznaků, především jímací symptomy a malý objem prostaty (41).

Kombinovaná léčba je účinnější při snižování urgencí, UUI, frekvence mikce, nykturii nebo IPSS ve srovnání s $\alpha 1$ -blokátory v monoterapii nebo placebem a zlepšuje QoL (1, 42). Zlepšení příznaků je větší bez ohledu na hodnotu PSA při kombinované terapii, zatímco tolterodin sám o sobě zlepšil příznaky zejména u mužů se sérovým PSA $< 1,3$ ng/ml (29).

Perzistující LUTS během léčby $\alpha 1$ -blokátozem lze snížit dodatečným použitím antimuskarinik (1).



Dvě účinnostní a bezpečnostní speciální studie zdrojů (SRS) u mužů s antimuskariniky doporučily kombinovanou léčbu pro její signifikantní přínos (43, 44). V metaanalýze šestnácti studií s 3 548 pacienty s BPH/OAB, počáteční kombinovaná léčba α 1-blokátorem s anticholinergikem zlepšila QoL ve srovnání s monoterapií α 1-blokátorem, aniž by došlo k významnému zhoršení průtoku (45).

Účinnost léčby je patrná především u mužů se středně závažnými až závažnými jímacími LUTS (1). Dlouhodobé užívání kombinované terapie aspoň jeden rok vykazuje přetrvávání dobré symptomatické odpovědi s nízkou incidencí AUR (45). U mužů se středně těžkými až závažnými jímacími a vyprazdňovacími příznaky a PVR < 150 ml je kombinovaná terapie spojena se snížením příznaků a zlepšením kvality života ve srovnání s monoterapií placebem a α 1-blokátorem (47).

Nežádoucí účinky

Při kombinované léčbě α 1-blokátory s antimuskariniky jsou pozorovány nežádoucí účinky obou typů léčiv. Nejběžnějším vedlejším účinkem je sucho v ústech. Některé nežádoucí účinky (např. sucho v ústech nebo selhání ejakulace) mohou mít zvýšenou incidenci, kterou nelze jednoduše vysvětlit pouhou sumací nežádoucích účinků při užívání jednotlivých léků samostatně.

Může být detekováno zvýšení PVR, ale není klinicky významné včetně nízkého rizika AUR při kombinované terapii po dobu jednoho roku (1). Antimuskarinika ve spojení s α 1-blokátorem u mužů s příznaky OAB nezpůsobují zjevné zhoršení maximálního průtoku (42, 48).

Nedávná RCT zkoumala bezpečnost z hlediska maximálního tlaku detruzoru a $Q_{\max}$ pro solifenacin (6 mg nebo 9 mg) s tamsulosinem

u mužů s LUTS a BOO ve srovnání s placebem. Kombinovaná léčba nevedla ke snížení primárních urodynamických proměnných; $Q_{\max}$ byl zvýšen vs. placebo (49).

Doporučení

Kombinovanou léčbu α 1-blokátorem s antagonistou muskarinového receptoru lze použít u pacientů se středně závažnou až závažnou LUTS, pokud nedošlo k dostatečnému snížení jímacích příznaků při monoterapii jedním z léků. Kombinovanou léčbu nelze doporučit u mužů s postmiktickým reziduem > 150 ml.

Rostlinné extrakty – fytoterapie

Mechanismus účinku

Mezi možné účinné sloučeniny patří fytoosteroly, β -sitosterol, mastné kyseliny a lektiny (50). In vitro mohou mít rostlinné výtažky protizánětlivé, antiandrogenní a estrogení účinky, snižovat SHBG, inhibovat aromatázu, lipoxygenázu, proliferaci prostatických buněk, α -adrenoreceptory, muskarinové cholinové receptory, dihydropyridinové receptory a vanilloidní receptory, aktivitu 5 α -reduktázy, a neutralizovat volné radikály (1). Účinky těchto sloučenin in vivo jsou nejisté a přesné mechanismy rostlinných extraktů zůstávají nejasné.

Dostupné látky

Bylinné léčivé přípravky jsou vyrobeny z kořenů, semen, pylu, kůry nebo ovoce. K dispozici jsou přípravky z jedné rostliny (mono-komponentní) a přípravky kombinující dvě nebo více rostlin v jedné pilulce (kombinované



přípravky) (50). Mezi nejčastěji používané rostliny patří *Serenoa repens* (serenoa plazivá), *Pygeum africanum* (slivoň africká), *Urtica dioica* L. (kopřiva dvoudomá), *Epilobium parviflorum* (vrbovka malokvětá), *Cucurbita pepo* (tykev) (50, 51, 52).

Klinické účinky

Extrakty ze stejné rostliny vyráběné různými společnostmi nemusí mít nutně stejné biologické nebo klinické účinky; účinky jedné značky proto nelze extrapolovat na jiné. Také šarže téhož výrobce mohou navíc obsahovat různé koncentrace účinných látek.

Zásadní kvalitativní rozdíl je také, jestli je extrakt v kategorii humánních léčivých přípravků, nebo pouze doplněk stravy.

Nedávný přezkum extrakčních technik a jejich dopadu na složení/biologickou aktivitu dostupných přípravků ze *Serenoa repens* ukázal, že farmakokinetické vlastnosti různých přípravků se mohou výrazně lišit. Výsledky různých klinických studií musí být přísně porovnány podle stejné validované extrakční techniky a/nebo obsahu účinných látek (1, 51, 54, 55).

Heterogenita a omezený systém regulace charakterizují současný stav u bylinných léčivých přípravků. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) ustanovila Výbor pro bylinné léčivé přípravky (HMPC). Monografie

Tab. 1. Monografie EU pro rostlinné přípravky (1)

Rostlinná látka	Hodnocení HPMC	Terapeutické indikace HPMC	Datum monografie
<i>Serenoa repens</i> (Saw palmetto, <i>Serenoa plazivá</i>) – plod Extrakční činidlo: hexane (222)	Tradičně zavedené použití	Symptomatická léčba BHP	14/01/2016
<i>Serenoa repens</i> , fructus (saw palmetto, plod) Extrakční činidlo: ethanol (222)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	14/01/2016
<i>Cucurbita pepo</i> L (pumpkinSeed, tykev) – semena Extrakce definovaná monografií (223)	Tradiční použití	LUTS související s BPH nebo OAB*	25/03/2013
<i>Prunus africana</i> , (<i>pygeum africanum</i> , Slivoň africká) – kůra Extrakce definovaná monografií (224)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	01/09/2017
<i>Urtica dioica</i> L., <i>Urtica urens</i> L. a její hybridy a směsi (kopřiva dvoudomá) – oddenek Extrakce definovaná monografií (225)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	05/11/2012
<i>Epilobium angustifolium</i> L., <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb.(vrbovka malokvětá) – květ Extrakce definovaná monografií (226)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	13/01/2016

* po vyloučení závažných stavů lékařem



Evropské unie (EU) o bylinách obsahuje vědecké stanovisko výboru pro HPMC k bezpečnosti a účinnosti bylinných látek a jejich přípravcích určených k léčebnému použití. Vyhodnocuje všechny dostupné informace o rostlinných extraktech, včetně neklinických a klinických údajů, a zároveň dokumentuje dlouhodobé využívání a zkušenosti v EU (tab. 1) (1, 56).

Doporučení

Pro léčbu BHP jsou doporučeny pouze tradičně používané HPMC s registrací obsahující hexanový extrakt ze *Serenoa repens*. HPMC průběžně aktualizuje data o účinnosti a následná doporučení (55).

Fytoterapie může být doporučena nemocným s lehkým a středně těžkým LUTS dle IPSS, kteří z různých důvodů odmítají syntetické preparáty (55).

Jako vhodná podpůrná péče se jeví doplňky stravy obsahující kombinaci extraktů z několika druhů rostlin s různým předpokládaným

mechanismem účinku na BHP včetně vitaminů a stopových prvků důležitých pro buněčný metabolismus. Vhodnou kombinací dostupnou v našich lékárnách ve formě doplňku stravy jsou například extrakty ze Serenoy plazivé, Kopřivy dvoudomé, Kotvičníku zemního, doplněné o zinek, vitamin B₆ a D₃.

Závěr

Farmakoterapie je základem konzervativní léčby BHP. Výběr jednotlivých preparátů a jejich kombinací je na základě aktuálních klinických příznaků, celkového zdravotního stavu, funkčních a anatomických parametrů pacienta. Všichni pacienti by měli být poučeni o možných nežádoucích účincích souvisejících s léčbou s cílem vybrat nejvhodnější léčbu pro každého jednotlivého pacienta.

LITERATURA

1. Gravas S, Cornu J N, Gacci M, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
2. Klečka J, Běhounek P, Hora M. Význam kombinační terapie v léčbě symptomů dolních cest močových v souvislosti s benigní hyperplazií prostaty. Urol. praxi 2009; 10(3): 175–181.
3. Djavan B, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet Obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology 2004; 64: 1144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187>.
4. McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy On the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>.
5. Barendrecht MM, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary Tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn 2008; 27: 226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>.

6. Djavan B, et al. 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: 1081. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>.
7. Michel MC, et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower Urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998; 1: 332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>.
8. Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006; 9: 121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>.
9. Roehrborn CG, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2 – year results from the CombAT study. J Urol 2008; 179: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>.



ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216.

10. Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>.

11. Karavitakis M, et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 75: 788. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773327>.

12. Welk B, et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. *BMJ* 2015; 351: h5398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502947>.

13. Van Dijk MM, et al. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>.

14. Gacci M, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to Benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11: 1554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708055>.

15. Andriole G, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>.

16. Naslund MJ, et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for The enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>.

17. McConnell JD, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the Need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>.

18. Nickel JC, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign Prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695>.

19. Boyle P, et al. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia With finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>.

20. Gittelman M, et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men With benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006; 176: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>.

21. Roehrborn CG, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign Prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year

studies. *BJU Int* 2005; 96: 572. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>.

22. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008; 101(Suppl. 3): 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>.

23. Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>.

24. Thompson IM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.

25. Baldwin CM, et al. Transdermal oxybutynin. *Drugs*, 2009; 69: 327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275276>.

26. Michel MC, et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002; 168: 1027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>.

27. Hofner K, et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive Bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>.

28. Kaplan SA, et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in Men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>.

29. Roehrborn CG, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>.

30. Gacci M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405510>.

31. Wang Y, et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lower urinary tract symptoms* 2018; 10: 84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/293415>.

32. Porst H, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract Symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013; 82: 667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876588>.

33. Casabe A, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with Finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic Enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191: 727. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096118>.

34. Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in



The Bladder. *Int Neurourol J*, 2017; 21: 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361520>.

35. Liao CH, et al. Mirabegron 25mg Monotherapy Is Safe but Less Effective in Male Patients With Overactive Bladder and Bladder Outlet Obstruction. *Urology* 2018; 117: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630956>.

36. Van Gelderen M, et al. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middleagedm to elderly men. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 52: 693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755125>.

37. Athanasopoulos A, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>.

38. Roehrborn CG, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride And tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int* 2015; 116: 450. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565364>.

39. Roehrborn CG, et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy In patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of The CombAT study. *BJU Int* 2014; 113: 623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127818>.

40. Kaplan SA, et al. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. *J Urol* 2016; 195: 1825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678956>.

41. Lee HN, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin Monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *International Journal of Clinical Practice* 2015; 69: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606>.

42. Van Kerrebroeck P, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral Controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013; 64: 1003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932438>.

43. Athanasopoulos A, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with Symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011; 60: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497434>.

44. Kaplan SA, et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210910>.

45. Kim HJ, et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker With an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0169248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072862>.

46. Drake MJ, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015. 67: 262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148>.

47. Drake MJ, et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with Lower Urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int* 2016; 117: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907003>.

48. Gong M, et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211817>.

49. Kaplan SA, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary Tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013. 63: 158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831853>.

50. Stárka L, Sosvorová L, Mikšátková P. Herbální přípravky používané při léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi* 2012; 13(6): 244–246.

51. Madersbacher S, et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008; 18: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>.

52. Kliment J, Horňák M, et al. Preparáty z rastlinných extraktov, In: Kliment J, Horňák M, et al. Benígna hyperplázia prostaty. Osveta, Martin 1996: 167–170. ISBN: 80-217-0343-1.

53. De Monte C, et al. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol* 2014; 14: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112532>.

54. Slíva J. *Serenoa repens* v léčbě benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi* 2017; 18(4): 165–168.

55. Vávřová L. Účinky hexanového extraktu z palmy pilovité (*Serenoa repens*, Permixon® 160 mg, v ČR dostupný pod názvem Capistan®) na zánětlivé biomarkery v léčbě obtíží souvisejících s benigní hyperplazií prostaty. *Urol. praxi* 2016; 17(4): 192–194.

56. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. European Union Herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. EMA/HMPC/280079/2013, 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbalmonograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf.



Rostlinné přípravky a jejich lékové interakce v běžné ambulantní praxi

Alice Sychrová

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Stále více pacientů vyhledává samoléčebné postupy, včetně fytoterapie, jejíž popularita neustále roste. Pacienti se mylně domnívají, že je užívání rostlinných přípravků naprosto bezpečné. Kromě možné toxicity samotné rostliny se zde objevuje i riziko lékových interakcí. Nejvíce ohroženou skupinou jsou lidé nad 65 let, pacienti s polyfarmacií, polymorbidní, případně se závažnými chronickými onemocněními. Nejnovější vědecké studie poukazují na rizika spojená s koadministrací grepu, ginkga, lékořice a třezalky s mnohými léčivy. Tyto interakce mohou mít až fatální následky, proto je orientace praktického lékaře v této problematice nezbytná. Jeho odborné zaměření spočívá v péči o pacienty s různými zdravotními potížemi a komplikacemi, proto tento příspěvek poukazuje na klinicky významné interakce rostlin s léčivy z různých farmakoterapeutických skupin.

Klíčová slova: geriatrický pacient, ginkgo, grep, interakce, lékořice, rostlinné přípravky, třezalka.

Herbal preparations and their drug interactions in routine outpatient practice

More and more patients are choosing self-medication procedures, including phytotherapy whose popularity is constantly growing. Patients mistakenly believe that the use of herbal preparations is completely safe. In addition to the possible toxicity of the plant itself, there is also a risk of drug interactions. The ones most at risk are people over 65 years old, patients with polypharmacy, polymorbidity, or with severe chronic



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D., sychrovaa@pharm.muni.cz
Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita
Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno

Převzato z: Med. praxi 2021; 18(4): 266–273
Článek přijat redakcí: 31. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2021



diseases. Recent scientific studies have highlighted the risks associated with the co-administration of grapefruit, ginkgo, licorice, and St. John's wort with many drugs. These interactions may have fatal consequences, so a general practitioner's competence in this issue is highly required. His or her professional focus is on the care of patients with various health problems and complications; accordingly, this paper presents clinically relevant interactions of herbal preparations with drugs from different pharmacotherapeutic groups.

Key words: geriatric patient, ginkgo, grapefruit, herbal preparations, interactions, licorice, St. John's wort.

Úvod

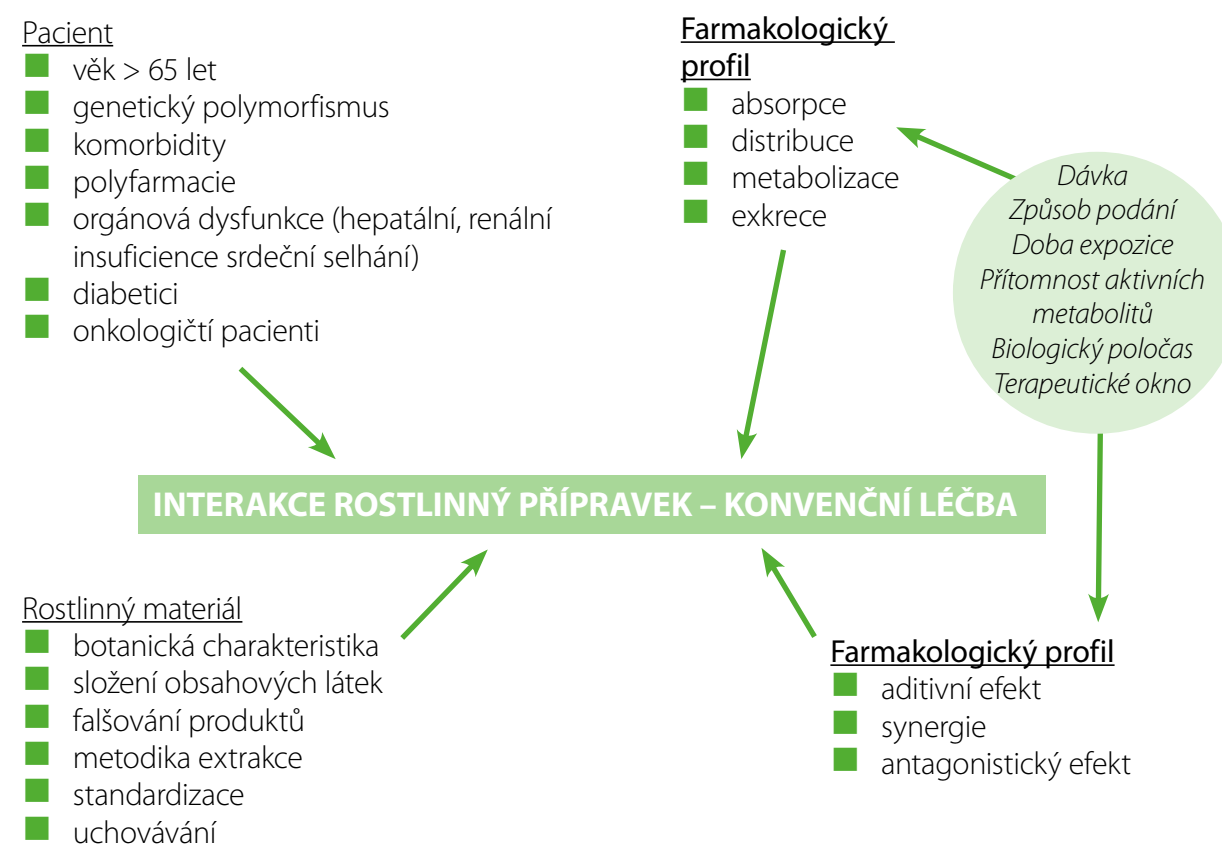
V posledních desetiletích nebývale roste zájem o rostlinné přípravky a také nutraceutika (funkční potraviny) (1). Pod falešným dojmem z jejich bezpečnosti se skrývá hrozba jejich přímé toxicity, kontaminace a lékových interakcí. Tyto interakce mohou nastat s léky na předpis, volně prodejnými léky, doplňky stravy, a dokonce i s potravinami (2). Přesto veřejnost preferuje terapii rostlinnými přípravky na základě přesvědčení, že přírodní léčba je bezpečnější. Pacienti důvěřují informacím získaným mezi rodinnými příslušníky, kteří ji vykreslují jako účinnější nebo je k preferenci fytoterapie vede nespokojenost s výsledky konvenční terapie (3).

Interakce rostlinný přípravek-lék

Pokud je účinek léku kvalitativně nebo kvantitativně změněn jinou látkou (rostlinným přípravkem/obsahovou látkou), hovoříme o interakci. Interakce se někdy záměrně vytváří za účelem zvýšení terapeutického účinku jednoho léku s jiným lékem nebo ke snížení jeho vedlejších účinků, což jsou benefitní interakce. V jiných případech může k interakci dojít nežádoucím způsobem v důsledku nesprávného užívání léků, nebo se mohou objevit nepředvídatelné interakce způsobené nově nasazenými léky. Mezi významné rizikové faktory, které ovlivňují vznik interakce rost-

linný přípravek-lék patří především stav pacienta (věk, pohlaví, genetické vlastnosti, patologický stav), dále dávkování, způsob podání, farmakokinetické, farmakodynamické a terapeutické vlastnosti léčiva a v neposlední řadě kvalita a vlastnosti rostlinného materiálu (obr. 1) (4).

Obr. 1. Rizikové faktory ovlivňující vznik interakce rostlinný přípravek-lék (4, 5)





Souběžné užívání léků s rostlinnými přípravky u geriatrických pacientů

Geriatrickí pacienti, a mezi nimi především ženy, jsou největšími uživateli léků na předpis a volně prodejných léků. Jsou to pacienti, kteří praktikují samoléčbu pomocí rostlinných přípravků a doplňků stravy. Tato polyfarmacie zvyšuje riziko nežádoucích účinků léčby a interakcí. Nejčastěji jde o kombinace s antihypertenzními léky, β -blokátory, diuretiky, hypolipidemiky, antikoagulancii, analgetiky, antihistaminiky, antidiabetiky a antidepresivy. Hojně používanými rostlinami jsou pak ginkgo, česnek, ženšen, třezalka, echinacea, serenoa, pupalka a zázvor. Přičemž už kombinace ginkga, česneku nebo ženšenu s acetylsalicylovou kyselinou a/nebo warfarinem představuje potenciální riziko krvácení (6).

Rostlinné přípravky

Bylinné extrakty, případně jejich hlavní účinné látky, mohou být zpracovány do formy registrovaných přípravků nebo doplňků stravy. Fytofarmaka nebo tradiční rostlinné léčivé přípravky posuzuje a schvaluje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který deklaruje jejich bezpečnost, případně terapeutický efekt. Na druhé straně je tu velké množství doplňků stravy, které obsahují látky s nutričním nebo fyziologickým efektem, ovlivňujícím zdraví spotřebitele. Je třeba mít na paměti, že u doplňků stravy není nikým objektivně posuzována účinnost. Nejsou určeny k léčbě či prevenci nemocí, pouze doplňují běžnou stravu (7). Úskalím těchto výrobků je nedostatek informací k přesnému složení, výrobním postupům a mnohdy absence standardizace extraktů. To vše jsou informace, které jsou esenciální v případě potenciálního výskytu klinicky významných interakcí (4, 8).

Problematika interakce rostlina-lék

V současných zdrojích jsou interakce rostlina-konvenční farmakoterapie zaznamenány na úrovni hypotetické, odvozeny ze studií in vitro/in silico/in vivo, individuálních hlášení či omezeného počtu klinických studií. Ve srovnání se standardními interakcemi lék-lék jsou ale tyto informace vágní a často rozporuplné (1). Tento fenomén lze připsat skutečnosti, že se používají extrakty složené z mnoha obsahových látek. Tyto látky disponují různým farmakologickým efektem, u kterého mnohdy není znám přesný mechanismus, nebo chybí informace o jejich biodostupnosti. Případně se používají přímo směsi různých bylinných extraktů. Variabilní obsah účinných látek, který je způsoben i různými technologickými způsoby zpracování, případně i absence standardizace použitých extraktů mají dopad na výsledky studií interakčních potenciálů. Někdy se dokonce přihodí, že celkový efekt extraktu je odlišný od izolované látky v extraktu obsažené (8). Když se ke všemu přičte i individuální reakce jedince, nezbyváá než klinický význam interakcí vyhodnotit na základě parametrů z mnoha zdrojů (1).

Mechanismy interakcí

Základní farmakologické mechanismy lékových interakcí s rostlinnými přípravky mohou souviset buď s modulací farmakokinetických (FK) procesů (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace) nebo farmakodynamickými (FD) mechanismy v důsledku synergického nebo konkurenčního účinku v místě působení. Obecně platí, že FD související interakce jsou většinou spojeny s léky s malým terapeutickým indexem. U FK interakcí jsou nejvíce zasaženy právě procesy absorpce a také metabolizace léčiv díky inhibici nebo indukci: i) metabolizujících



(cytochrom P450 = CYP) nebo konjugujících enzymů, ii) transportních enzymů, transmembránových pump a transportních polypeptidů. Inhibice nebo indukce těchto proteinů může ústít ve změnu koncentrace léčiva v těle nad nebo pod terapeutickou hladinu a zvyšovat tak riziko nežádoucích účinků, toxicity, případně vede k nesprávnému užívání léku v subterapeutických dávkách (1). Bohužel je velmi obvyklé, že bylinné přípravky interagují více než jedním mechanismem (8).

Rostlinné induktory

Některé rostlinné přípravky mohou výrazně zasahovat do first-pass metabolismu konvenčních léků indukci izoenzymů cytochromu P450 ve střevní stěně nebo v játrech. Rozsah indukce enzymu závisí na rostlinném přípravku, jeho dávkování, a dokonce i na konkrétním použitém extraktu. Tento stav se může rozvíjet dny nebo 2 až 3 týdny, a může přetrvávat po stejně dlouhou dobu i po vysazení přípravku. Z toho plyne, že enzymové interakce mohou mít zpožděný nástup a také následný zánik. Tento efekt je popsán např. u extraktů třezalky. Pokud bylinný přípravek snižuje účinek léčiva indukci enzymů, nabízí se řešení v podobě navýšení dávky léčiva. Pro tento postup je však nezbytné sledování pacienta. Také s sebou nese riziko toho, že při náhlém vysazení induktoru a návratu metabolismu do normálu, dojde k předávkování pacienta. Tato strategie je taktéž komplikovaná z důvodu variability obsahu účinných látek rostlinných extraktů. Mezi známé induktory CYP1A2 patří konopí (mírný klinický dopad při kouření), lékořice a třezalka. Echinacea (také inhibitor), ginkgo (také inhibitor), lékořice a třezalka, u které tato schopnost kolísá s obsahem hyperforinu, jsou induktory CYP3A4 (8).

Rostlinné inhibitory

Běžnější než indukce je inhibice enzymů. Dochází při ní ke snížení metabolizace léčiva, vedoucí k jeho akumulaci v těle s výsledným efektem jako při použití vyšších dávek. Na rozdíl od indukce se inhibice může projevit svými toxickými účinky za 2 až 3 dny. Jako příklad lze uvést účinek grepové šťávy, inhibující CYP3A4 a zvyšující tak nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů. Klinická signifikance interakce pak závisí na tom, do jaké výše sérových hladin léčivo vystoupá. Pokud zůstanou sérové hladiny v terapeutickém okně, interakce nemusí být klinicky významná. In vitro inhibitory CYP1A2 jsou boswellia, heřmánek, řimbaba, ginkgo. CYP3A4 je inhibován medvědicí, hořkým pomerančem, ploštičником, vilkakorou, brusinkou, echinaceou (také indukce), řimbabou, česnekem, ginkgem (také indukce), ženšenem, vodilkou, grepem, ostropestřcem, pepřem, resveratrolem, rozchodnicí, serenoou a kurkuminem z kurkumy (8).

Rostlinné modulátory P-glykoproteinu

P-glykoprotein je zodpovědný za systémovou eliminaci strukturně odlišných látek v mnoha orgánech, jako jsou střeva, játra, ledviny a mozek. Stejně jako cytochrom P450 je Pgp citlivý na inhibici, aktivaci nebo indukci rostlinnými složkami. Kurkumin, ginsenosidy z ženšenu, piperin z pepře, některé katechiny ze zeleného čaje, které ovlivňují i transportní polypeptidy organických aniontů, a silymarin z ostropestřce inhibují jeho aktivitu. Na druhou stranu jiné katechiny ze zeleného čaje zvyšují Pgp-zprostředkovaný transport léčiv. Třezalka indukuje intestinální expresi Pgp in vitro i in vivo. Některé látky grepové šťávy a obecně flavonoidy modulují aktivitu Pgp interakcí s třemi různými vazebnými místy (9).

**Tab. 1.** Nejvýznamnější interakce rostlina-lék

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Analgetika nesteroidní/antipyretika						
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Ibuprofen Diklofenak	Ginkgolid B je inhibitor faktoru aktivujícího destičky (↑ krvácení).	Kazuistiky (fatální intracerebrální krvácení, subdurální hematomy). U diklofenaku FK neovlivněna.	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Polikosanol	Hyperlipidemie KVS onemocnění	Acetylsalicylová kyselina	Aditivní protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno (dávky > 10 mg/den).	Sledování pacienta.	(8) (12)
Tužebník jilmový <i>Filipendula ulmaria</i>	Horečka Zánět Žaludeční vředy		Aditivní protizánětlivý a protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Není klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta.	(10)
Vrba <i>Salix</i>	Bolest Zánět Horečka		Klinicky potvrzeno (> 240 mg salicinu denně, menší dávky bez efektu).	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (10)	
Analgetika opioidní						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Oxykodon Metadon Buprenorfin Fentanyl Alfentanil	Indukce CYP3A4 (↓ plazmatické koncentrace, vznik abstinčních příznaků u metadonu).	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (10)
Anestetika						



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Anestetika	Prodloužení účinku anestetik.	Klinicky potvrzeno.	Přestat užívat 2 týdny před chirurgickým výkonem.	(8)
Angina pectoris/srdeční selhání						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Ivabradin	↓ hladiny léku indukci CYP3A4.	Klinická studie bez efektu na FD.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Antiarytmika						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Amiodaron	↑ AUC o 50 %.		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Antidiabetika						
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Metformin	↑ účinku.	Klinická studie. Biologický poločas ↑ u 850 mg/3× denně. Bez efektu u ≤ 500 mg/2× denně 50 : 1 extrakt 120 mg = 6 g sušených listů.	Sledování pacienta u dávek > 1 g denně.	(12)
Antiepileptika						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Karbamazepin	↑ AUC o 40 %.		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)

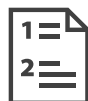


Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Antiepileptika	↓ hladiny léků indukci CYP.	Klinicky bez ovlivnění kinetiky karbamazepinu.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Antihypertenziva						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Nifedipin Felodipin Verapamil	Inhibice CYP3A4 (↑ AUC 2–3×) (↑ AUC o 40 %).	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
		Celiprolol	(↓ AUC o 87 %).		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Nifedipin	Inhibice CYP3A4 ↑ hladinu léku a nežádoucí účinky.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta u dávek < 240 mg/den = do < 12 g/den sušeného listu. Kontraindikováno pro vyšší dávky.	(8) (12)
Lékořice lysá <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně		↓ efektu antihypertenziv (retence tekutin).	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
		ACEI	Může maskovat vznik pseudoaldosteronismu.	Kazuistika.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek.	(12)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Blokátory kalciových kanálů (Verapamil, Nifedipin)	↓ hladin léků indukci CYP3A4.	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému užívání. Kontraindikováno.	(12)



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Ženšen pravý <i>Panax ginseng</i>	Stres Vyčerpání fyzické i psychické Diabetes	Nifedipin	↑ plazmatickou koncentraci o 53 %.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Antikoagulancia/protidestičkové léky						
Brusnice borůvka <i>Vaccinium myrtillus</i>	Oční onemocnění		Aditivní protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Opatrnost při vysokých dávkách (> 170 mg antokyanidinů), běžně neužíváno.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Česnek kuchyňský <i>Allium sativum</i>	Infekce DC KVS onemocnění	Warfarin (předpoklad pro protidestičkové léky)	Není objasněn. Ajoen inhibuje vazbu fibrinogenu na receptory. Synergická interakce s antiagregancii.	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému užívání v dávce > 3 g/den čerstvého česneku (↑ INR). Vysadit alespoň týden před chirurgickým výkonem.	(8) (12)
Dan Shen Šalvěj červenokořenná <i>Salvia miltiorrhiza</i>	TČM KVS onemocnění Cerebrovaskulární onemocnění Menstruační obtíže Zánět	Warfarin	Aditivní protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Kazuistiky.	Kontraindikováno.	(10)
Chitosan	Obezita Hypercholesterolemie	Warfarin	Inhibice absorpce v tuku rozpustného vitamínu K.	Kazuistika.	Sledování pacienta. Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (12)

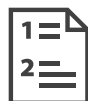
Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Klopidogrel Cilostazol Tiklopidin Warfarin	Ginkgolid B je inhibitor faktoru aktivujícího destičky (↑ krvácení). Kazuistiky popisují, že droga samotná je zodpovědná za: prodloužení doby krvácení, bilaterální subdurální hematomy, retrobulbární krvácení a subarachnoidální hemoragie.	Klinicky nesignifikanční u retrospektivní populační studie (Taiwan).	Sledování pacienta. Riziko závažných NÚ.	(10)
		Acetylsalicylová kyselina		Kazuistiky. Klinicky bez aditivního účinku (< 300 mg/den).		(8) (10)
		Cilostazol		Klinicky bez aditivního účinku (160 mg/den).		(10)
		Klopidogrel		Klinicky bez aditivního účinku (120 mg = 6 g sušených listů).		(10)
		Tiklopidin		Klinicky bez aditivního účinku (80 mg = 4 g sušených listů).		(10)
		Warfarin	Není objasněno. Farmakokinetická interakce (CYP) nepravděpodobná.	Kazuistiky (krvácení). Klinicky bez aditivního efektu.		(8) (10)



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Klikva velkoplodá = Kanadská brusinka <i>Vaccinium macrocarpon</i>	Infekce močových cest	Warfarin	Není objasněn. Nestabilní INR.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta. Nízké riziko v obvyklých dávkách.	(8) (10) (12)
Právenka latnatá <i>Andrographis paniculata</i>	GIT onemocnění KVS onemocnění Zánět Imunita Diabetes	Warfarin (předpoklad pro protideštičkové léky)	Aditivní protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno pro obsahovou látku andrographolid. Právenka užívaná s Warfarinem bez interakce.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Warfarin	Indukce CYP3A4, CYP2C9? (mírné snížení antikoagulačního účinku).	Kazuistiky. Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
		Klopidogrel	Aditivní účinky ↑ protideštičkového účinku u rezistence na protideštičkovou léčbu.	Klinická studie.	Sledování pacienta s rezistencí k léčbě klopidogrelem.	(10) (12)
Vrba <i>Salix</i>	Bolest Zánět Horečka	Acetylsalicylová kyselina	Aditivní protizánětlivý a protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno (> 240 mg salicinu denně, menší dávky bez efektu).	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (12)



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Zázvor lékařský <i>Zingiber officinale</i>	Nevolnost GIT onemocnění Zánět Srážlivost	Warfarin	Aditivní protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno, že zázvor nezvyšuje antikoagulační efekt Warfarinu. Kazuistiky popisují ↑ INR. Prospektivní studie reportuje ↑ krvácení.	Sledování pacienta. Opatrnost při vyšší dávce > 4 g/den sušeného zázvoru.	(8) (10) (12)
Antimykotika						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Vorikonazol	Krátkodobé užívání mírně ↑ absorpci. Dlouhodobé užívání indukuje transportní proteiny omezující absorpci.	Klinická studie.	Kontraindikováno. Sledování pacienta.	(8) (10)
Antipsychotika						
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Haloperidol Olanzapin Klozapin	Potenciace efektu antipsychotik u pacientů se schizofrenií.	Klinická studie (50 : 1 extrakt, 120–360 mg/den, 6–18 g/den sušených listů)	Sledování pacienta.	(10)
Anxiolytika/Hypnotika						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Buspiron	↑ AUC 9×		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Klanopraška čínská <i>Schisandra chinensis</i>	TČM Vyčerpání KVS onemocnění Onemocnění DC	Midazolam	↑ hladiny léku (↑ NÚ).	Klinická studie.	Sledování pacienta.	(10)



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Alprazolam Midazolam	↓ hladiny léků indukci CYP3A4 v závislosti na množství hyperforinu.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta. Lorazepam a oxazepam jako alternativa.	(8) (10)
Diuretika						
Lékořice lysá <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Thiazidy Kličková diuretika	Aditivní hypokalémie.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(10)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Eplerenon	Indukce CYP3A4 (↓ AUC o 30 %).	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
Hormonální terapie						
Kelp <i>Fucus vesiculosus</i>	Insuficience štítné žlázy Hubnutí	Tyreostatika (Karbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil)	↓ účinnosti díky přirozenému obsahu jódu.	Teoretický předpoklad.	Kontraindikováno.	(10)
		Thyreoidální hormony (Levothyroxin, Liothyronin)	Aditivní efekt díky přirozenému obsahu jódu.	Kazuistika.	Sledování pacienta.	(10)



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Lékořice lysá (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Hydrokortison Prednisolon	Aditivní hypokalemie. Inhibice 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy kyselinou glycyrrhetinovou mírně ↓ clearance kortikoidů a ↑ jejich efekt.	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávек.	(8)
Sója luštinatá (<i>Glycine max</i>)	Potrava Menopauza Osteoporóza	Levothyroxin	↓ absorpce levothyroxinu. Inhibice tyreoidální peroxidázy.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta (! děti) ↑ dávkování.	(8)
Sója luštinatá (<i>Glycine max</i>) Isoflavony Červený jetel (<i>Trifolium pratense</i>)	Potrava Menopauza Osteoporóza	Tamoxifen Inhibitory aromatázy	Antagonismus.	Klinické studie.	Kontraindikováno.	(8)
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Kontraceptiva (desogestrel, ethinylestradiol, norethisteron)	↓ hladiny léků indukci CYP3A4. Krvácení z průniku (mimo pauzu). Nechtěné početí.	Klinická signifikance nejasná, efekt závislý na obsahu hyperforinu.	Kontraindikováno. Sledování pacienta.	(8) (10)
Hypolipidemika						
Červená fermentovaná rýže (<i>monakolin K</i>)	Hyperlipidemie	Statiny	Aditivní efekt pro obsah statinu monakolinu K.	Teoretický předpoklad.	Kontraindikováno.	(13)
Grep (<i>Citrus</i>)	Oxidativní stres	Lovastatin Atorvastatin Simvastatin	↑ AUC o 1,6, 2,5 až 16x.		Kontraindikováno.	(8)



Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Statiny	Indukce CYP3A4. ↓ hladiny léků (simvastatin, atorvastatin). Bez efektu u pravastatinu.	Klinicky potvrzeno.	Pravidelné sledování hladin cholesterolu.	(8) (10) (12)
Imunosupresiva						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Cyklosporin Takrolimus	↑ AUC (23–85 %). ↑ AUC o 300 %.		Kontraindikováno.	(8)
Klanopraška čínská <i>Schisandra chinensis</i>	TČM Vyčerpání KVS onemocnění Onemocnění DC	Takrolimus	↑ hladin léku (↑ AUC o 164 %, c_{max} o 227 %). ↑ NÚ.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
Třapatkovka <i>Echinacea</i>	Imunita Infekce	Cyklosporin Methotrexát	Antagonismus	Teoretický předpoklad.	Kontraindikováno.	(8) (10)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Cyklosporin Takrolimus	Indukce CYP3A4, ovlivnění P-glykoproteinu v závislosti na množství hyperforinu. Výrazné ↓ hladiny léku a rejekce orgánu po pár týdnech užívání třezalky.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
Laxativa						
Lékořice lysá <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Stimulační laxativa	Aditivní hypokalemie.	Teoretický předpoklad.	Vyhnut se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek (> 100 mg glycyrrhizinu denně).	(8) (10)

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Protinádorová terapie						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Etoposid Irinotekan Imatinib	↓ hladiny léků indukci CYP.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
SNRI/SSRI						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Venlafaxin Duloxetin	Serotoninový syndrom (inhibice zpětného vychytávání serotoninu).	Kazuistika.	Sledování pacienta.	(8)
		Fluoxetin Paroxetin Sertralin	Serotoninový syndrom (inhibice zpětného vychytávání serotoninu). Sedace. Mánie.	Klinické studie.	Kontraindikováno. Sledování pacienta.	(8) (10)
Srdeční glykosidy						
Laxativně působící drogy obsahující antrachinony – Aloe (<i>Aloe</i>), Sena (<i>Cassia</i>), Řešetlák (<i>Rhamnus</i>)	Zácpa	Digoxin	↑ toxicity léčiva (deplece draslíku).	German Commission E a ESCOP doporučení.	Vyhnout se dlouhodobému užívání vysokých dávek.	(10) (12)
Lékořice lysá (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Digoxin	↑ toxicity léčiva (deplece draslíku).	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek (> 100 mg glycyrrhizinu denně > 2 týdny).	(8) (12)

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Digoxin	Hyperforin ↑ aktivitu P-glykoproteinu ve střevech (↓ absorpce)	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
Terapie benigní hyperplázie prostaty						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Finasterid	↓ hladiny léku.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(10)
Terapie HIV						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Nevirapin Efavirenz Ritonavir	↓ hladiny léků.	Kazuistika.	Kontraindikováno.	(10)

Area Under the Curve (AUC) – plocha pod křivkou hladiny v plazmě, maximální koncentrace látky v plazmě (c_{max}); kardiovaskulární (KVS) onemocnění, onemocnění dýchacích cest (DC), lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV), nežádoucí účinky (NÚ); Serotonin – Norepinefrine Reuptake Inhibitor (SNRI) – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, vředy gastrointestinálního traktu (GIT); tradiční čínská medicína (TČM); farmakodynamika (FD); farmakokinetika (FK).



Interakce na úrovni absorpce

Mnohé rostliny interferují s konvenční terapií díky jejich schopnosti inhibice absorpce různých léčiv. Za zmínku stojí rostliny s vysokým obsahem polyfenolů (např. heřmánek, zelený a černý čaj, lípa, rozmarýn, ostropestřec, verbená, řepík, medvědice, hloh, meduňka, tužebník, máta, kaloba, maliník, šalvěj), které vytváří s nehemovým železem nerozpustné chelátové komplexy a mohou tak znesnadňovat jeho vstřebatelnost. Podobně se chová i psyllium, u kterého klinické studie naznačují snížení absorpce u předepsané medikace. U rostlin interagujících mechanismem ovlivnění vstřebatelnosti léčiv se doporučuje dodržovat alespoň 2hodinový odstup od medikace (8).

Benefitní interakce

Rostlinné přípravky vykazují také adjuvantní efekt v kombinaci s konvenční terapií. Jedná se např. o rostliny s antidiabetickou aktivitou (aloe, pískavice řecké seno, česnek, gymnéma, momordika, jeřábina, psyllium, ženšen, ostropestřec, zázvor), které mohou potencovat hypoglykemický efekt inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Přestože drtivá většina dostupných důkazů naznačuje, že tyto rostliny jsou relativně bezpečné, existuje tu riziko hypoglykemie, o kterém musí být pacient dostatečně poučen. Taktéž je doporučeno pečlivé sledování hladin glukózy, případně úprava dávkování antidiabetik (8, 10, 11). Aditivní efekt s antiarytmiky je teoreticky možný s hlohem, který vykazuje in vitro a in vivo antiarytmickou aktivitu. Tato rostlina se užívá i pro svůj hypotenzivní a kardiotonický efekt, nicméně tento účinek je mírný a projevuje se až při dlouhodobém užívání drogy (12). Benefitní hypotenzivní efekt byl potvrzen u česneku, u něž je sice popsána kazuistika

interakce s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), klinická signifikance však chybí (8). Metaanalýza 13 klinických studií potvrdila, že česnek prokazatelně snižuje hladinu cholesterolu, přičemž je tento efekt popsán jako mírný. Souběžné užívání rostlin ovlivňujících CNS s hypnotiky a antidepresivy nemá přesně známý klinický dopad, proto se v těchto kombinacích prospěšný efekt pouze zvažuje a všeobecným doporučením je zvýšená opatrnost a sledování pacienta (12).

Dělení interakcí dle závažnosti

S ohledem na klinickou relevanci lze potenciální lékové interakce s rostlinnými přípravky klasifikovat jako: (A) „rostlinnému přípravku je třeba se vyhnout a být pod lékařským dohledem“, v případě, že farmakologický mechanismus a klinická data dostatečně popisují signifikanci interakce; (B) „rostlinný přípravek lze použít pouze po doporučení lékaře“, v případě, že konkrétní zjištění z experimentálních studií a kazuistik naznačují potenciální příčinu interakce; a (C) „rostlinný přípravek lze použít, ale je osobním prospěchem informovat o jeho užívání ošetřujícího lékaře“, v případě, že údaje nejsou k dispozici nebo jsou omezené (1).

Nejvýznamnější interakce rostlina-lék

V tabulce 1 jsou souhrnně zpracovány nejvýznamnější interakce rostlina-lék dle terapeutických skupin. Vybrány jsou především ty interakce, které mají největší klinický význam nebo praktické důsledky. Důraz je kladen na mechanismus interakce a signifikanci, které jsou právě těmi informacemi, které vedou lékaře ke zhodnocení rizika pro konkrétního pacienta. V tabulce je zahrnuto doporučení, které se může dle různých zdrojů lišit.



Závěr

Pacienti mají o bylinnou léčbu enormní zájem. Bohužel portfolio registrovaných přípravků není bohaté a spektrum zpracovaných bylinných extraktů, případně čistých látek je omezené. Proto tak velké množství pacientů užívá doplňky stravy, které nabízí fytopreparáty ověřené i exotické, případně kopírující složení registrovaných přípravků. Velmi oblíbený je i samosběr bylin a domácí výroba rostlinných produktů. Při jejich zpracování mohou být použity informace z neověřených zdrojů, mohou to být rostliny toxické, nevhodně kombinované a technologicky špatně upravené. Tím se nám spektrum možných interakcí opět rozšiřuje. Nicméně

odmítání fytotherapie mnohdy vede jen k tomu, že ji pacient před svým lékařem nebo lékárníkem tají. K minimalizaci rizika případných interakcí je doporučeno zapíjet léky čistou vodou, používat fytopreparáty co nejvíce ověřené, které poskytují informace o složení, případně výrobním postupu. U rizikových pacientů je třeba se vyvarovat přehnaných kombinací. Rostliny s největším interakčním potenciálem, jako je jinan (ginkgo), grep, lékořice a třezalka, hodnotit individuálně dle stavu a medikace pacienta. Z terapeutických lékových skupin jsou antikoagulanty/protidestičkové léky a imunosupresiva/chemoterapeutika těmi s nejfatálnějšími následky nevhodných kombinací.

LITERATURA

1. Spanakis, M, Sfakianakis, S, Sakkalis, V, et al. PharmActa: empowering patients to avoid clinical significant drug–herb interactions. *Medicines*. 2019; 6(1): 26.
2. NCCIH Clinical Digest. Herb-Drug Interactions [on-line]. Maryland. National Center for Complementary and Integrative Health. ©2015. [cit. 29–05–2021]. Dostupné z: <https://www.nccih.nih.gov/health/providers/digest/herb-drug-interactions>
3. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front. Pharmacol.* 2014; 4: 177.
4. Kahraman, C, Arituluk, ZC, Cankaya, IIT. The clinical importance of herb-drug interactions and toxicological risks of plants and herbal products [on-line]. *Medical Toxicology*. London: IntechOpen, 2020 [cit. 29–05–2021]. Dostupné z doi: 10.5772/intechopen.92040.
5. Juřica J. Interakce léčiv se zaměřením na vybrané lékové skupiny v kardiologii. *Kardiolog. Rev. Int. Med.* 2020; 22(3): 97–102.
6. Agbabiaka, TB, Wider, B, Watson, LK, et al. Concurrent use of prescription drugs and herbal medicinal products in older adults: a systematic review. *Drugs Aging*. 2017; 34(12): 891–905.
7. SÚKL. Rozlišení doplňků stravy od léčivých přípravků [on-line]. Praha. ©2010. [cit. 29–05–2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/rozlišení-doplňku-stravy-od-lecivých-přípravků>
8. Williamson, E, Driver, S, Baxter, K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. London. Pharmaceutical Press 2010: 423 s.
9. Zhou, S, Lim, LY, Chowbay, B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug. Metab. Rev.* 2004; 36(1): 57–104.
10. Bone, K, Simon Mills, MCP. *Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine*. London. Elsevier Health Sciences 2013: 1056 s.
11. Gupta, RC, Chang, D, Nammi, S, et al. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9(1): 1–12.
12. Braun, L, Cohen, M. *Herbs and Natural Supplements, Volume 2: An Evidence-Based Guide (Vol. 2)*. Australia. Elsevier Health Sciences 2014: 1384 s.
13. Farkouh, A, Baumgärtel, C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int. J. Gen. Med.* 2019; 12: 167–171.



Praktické lékárenství

Ročník 18, 2022, číslo 1e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA
doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
Mgr. Jana Martinásková, Ph.D.
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2022 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

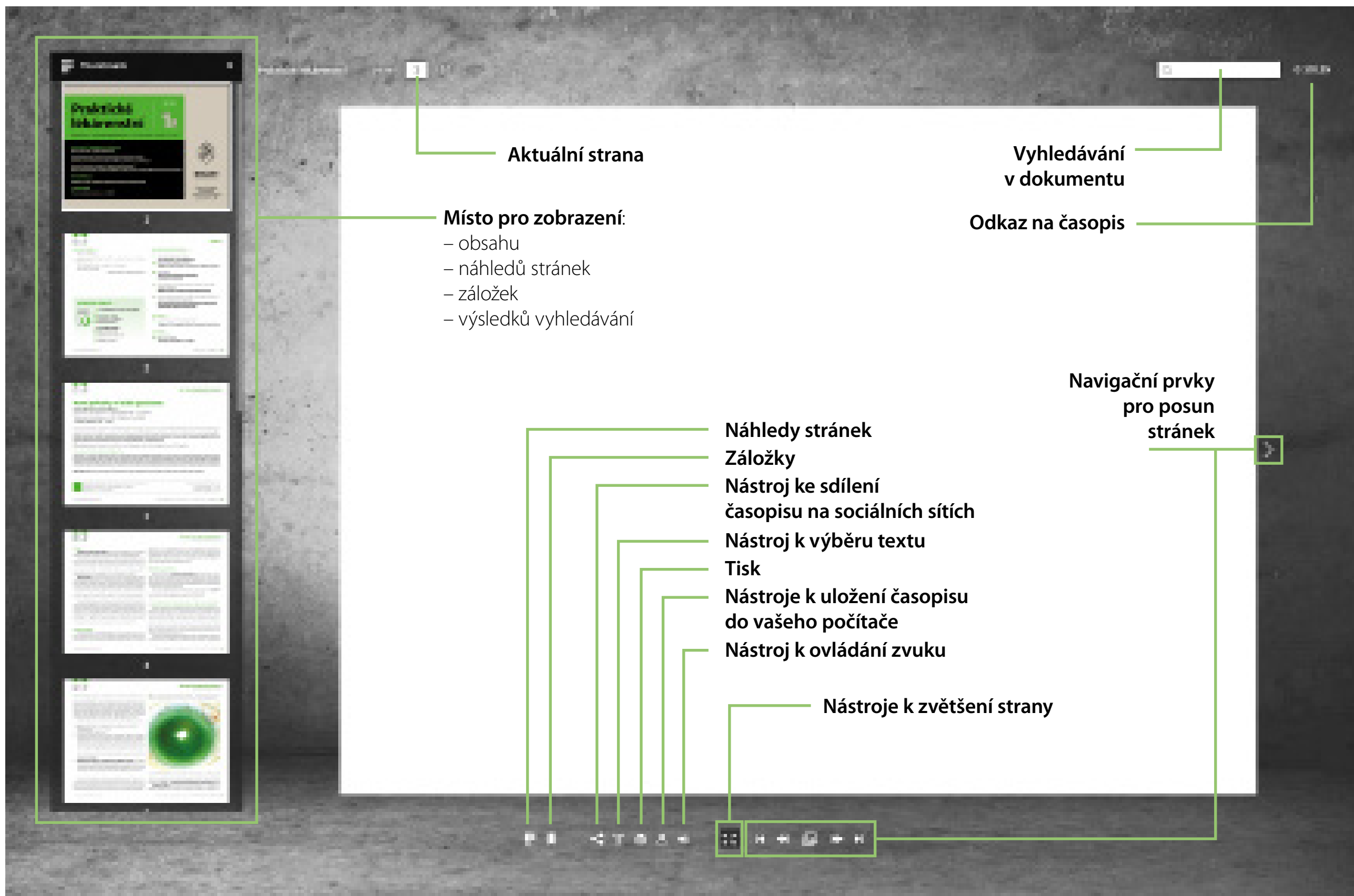
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.
Na otištění rukopisu není právní nárok.**





www.praktickelekarenstvi.cz