

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV NA FUNKCI DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH

MUDr. Jan Krhut, MUDr. Karel Mainer
Urologické oddělení FNŠP Ostrava-Poruba

Poruchy funkce dolních cest močových patří k nejčastějším potížím, se kterými se nemocní obražejí na urologa. V současné době disponujeme relativně velmi dokonalými technickými prostředky k diagnostice dysfunkcí močových cest. V úvahách o etiologii těchto poruch však bývá často opomíjena možnost nežádoucích účinků léčiv, užívaných pacientem z jiné indikace. Práce přináší základní přehled farmak, jež mohou mít vliv na funkční stav dolních močových cest s důrazem na využitelnost v denní klinické praxi.

Klíčová slova: nežádoucí účinky léků, retence moči, inkontinence, dysurie.

DRUG'S SIDE EFFECTS TO LOWER URINARY TRACT FUNCTION

Lower urinary tract dysfunction belongs among the most frequent complaints leading the patients to urologist. Nowadays, we are equipped with relatively sophisticated technical devices for lower urinary tract dysfunction diagnostic. In debates concerning an etiology of these disorders is usually forgotten a possible participation of side effects from drugs administered to patients due to the different diagnosis. This article presents basis summary of drugs, which can affect lower urinary tract function with an emphasis to common practice.

Keywords: side effects, urine retention, incontinence, dysuria.

Úvod

Poruchy funkce dolních cest močových patří k nejčastějším potížím, se kterými se pacienti obražejí na urologa. Jedná se o potíže ve smyslu inkontinence, akutní či chronické retence moči a dysurických potíží. Zatímco údaje o incidenci a prevalenci močové inkontinence jsou poměrně dobře známy, údajů o incidenci a prevalenci zbývajících chorobných stavů je poměrně málo. Incidenci akutní močové retence v mužské populaci odhaduje Jacobsen na 0,7 % (10), prevalence inkontinence z přetékání na podkladě chronické retence moči je odhadována na 0,5–10 % inkontinentních (3, 16), údaje o frekvenci výskytu dysurických potíží chybí.

V současné době disponujeme relativně velmi dokonalými technickými prostředky k diagnostice funkčních poruch močových cest (sonografie, urodynamika, videourodynamika). V úvahách o etiologii těchto poruch však bývá často opomíjena možnost spoluúčasti nežádoucích účinků léčiv, užívaných z jiné indikace. A to i přesto, že nežádoucí účinky léčiv byly jako jedna z příčin symptomů dolních močových cest prokázány až u 24 % pacientů (20). Nežádoucí účinky na funkci dolních močových cest byly popsány u řady preparátů mnoha skupin. K nejčastěji podávaným léčivům, která mohou ovlivňovat funkci dolních močových cest patří diuretika, beta-blokátory, blokátory Ca-kanálu, antidepresiva, hypnotika, sedativa a anticholinergika. Nově byly popsány relevantní nežádoucí účinky i u antiemetik, antiarytmik a nesteroidních antiflogistik. Navíc je třeba vzít v úvahu, že se v souvislosti s kombinacemi jednotlivých preparátů mohou vyskytovat kumulativní a synergní reakce. V současné době se zásadně mění věková struktura obyvatelstva a předpokládáme, že v roce 2030 bude zhruba 35 % obyvatelstva starších 65 let. S tím souvisí vzrůstající polymorbidita nemocných a z toho rezultující stále větší množství současně podávaných léků. Gormley (7) uvádí, že až 60 % pacientů užívá minimálně jeden lék (ale i čtyři) s možným vlivem na dynamiku dolních cest

močových. Nejčastěji jsou předepisována diuretika, blokátory kalciových kanálů a tricyklická antidepresiva.

Nedílnou součástí urologického vyšetření by měla být alespoň základní farmakologická anamnéza. Často lze totiž už jen vhodnou úpravou medikace (nejlépe po dohodě s předepisujícím lékařem) zásadně zmenšit urologické potíže nemocného, které mnohdy stojí v popředí klinického obrazu. Na to pak samozřejmě navazují další souvislosti ve smyslu možnosti vyhnout se užití mnohdy invazivních a drahých vyšetřovacích postupů, nákladné léčby apod.

Práce přináší základní přehled farmak (bez nároku na úplnost), jež mohou mít vliv na funkční stav dolních močových cest s důrazem na využitelnost v denní klinické praxi.

Léky s možnými nežádoucími účinky ve smyslu obtížné evakuace až retence moči

Anticholinergně působící léky

Největší podíl na navození kontrakce detruzoru má stimulace postgangliových parasymptatických muskarinových receptorů acetylcholinem. Vzhledem k četnosti lékových skupin, které mohou vykazovat anticholinergní účinky, se proto vyskytují četné interakce a synergizmy. Zvláštní obezřetnost je třeba věnovat pacientům s neurologicko-psychiatrickými onemocněními, neboť takřka všechny u nich používané preparáty (antipsychotika, antidepresiva, anxiolytika, hypnotika) mají silný anticholinergní efekt (5, 19). U některých pak přistupují i účinky hypnosedativní, antikonvulzivní a myorelaxační. Anticholinergní účinky byly dále popsány u antiparkinsonik, antiemetik, antiarytmik, antihistaminik (21) atd. Podcenit nelze ani lokální podání anticholinergik (např. ve formě oční masti), protože systémový efekt nastupuje už po resorbci 1 % účinné látky (17).

Sympatomimetika

Rozsáhlého použití doznala tato skupina léků jako bronchodilatancia. Na druhé straně mohou tyto preparáty způsobit útlum kontraktility detruzoru a vést k retenci moči, zejména při preexistující subvezikální obstrukci (11).

Tabulka 1. Farmaka s potenciálním vlivem na funkci dolních cest močových (výběr účinných látek a firemních preparátů)

Skupina	Účinná látka	Firemní preparát	Mechanismus působení	Nežádoucí účinky na DMC
Antipsychotika	Chlorpromazin	Plegomazin®	Anticholinergní účinky + sedace	Akutní a chronická retence
	Levomepromazin	Tisercin®		
	Thioridazin	Thioridazin®		
	Chlorprothixen	Chlorprothixen®, Minithixen®		
	Haloperidol	Haloperidol®, Haldol®, Haloper®		
	Sulpirid	Prosulpin®, Dogmatil®, Sulpirol®		
	Tiapid	Tiapidal®		
Antidepresiva	Amitriptylin	Amitriptylin®	Anticholinergní účinky + sedace	Akutní a chronická retence
	Clomipramin	Anafranil®		
Anxiolytika	Diazepam	Diazepam®, Apo-Diazepam®, Seduxen®, Apaurin®, Stesolid®	Anticholinergní účinky + sedace	Akutní a chronická retence
	Medazepam	Ansilan®		
	Chlordiazepoxid	Elenium®, Defobin®		
	Klonazepam	Rivotril®		
	Alprazolam	Xanax®, Neurol®, Frontin®, Helex®		
	Bromazepam	Lexaurin®		
Antiparkinsonika	Biperiden	Akineton®	Anticholinergní účinky + sedace	Akutní a chronická retence
	Bromocriptin	Medocriptin®, Serocryptin®, Parlodel®		
	Lisurid	Lysenyl forte®		
	Pergolid	Permax®		
Beta-sympato-mimetika	Salbutamol	Salbutamol®, Combivent®, Salamol®, Ventolin®, Ecosal®, Ventodisks®, Buvenol®	Přímý útlum kontraktility detruzoru	Akutní a chronická retence
	Terbutalin	Bricanyl®		
	Clenbuterol	Spiropent®		
Blokátory Ca-kanálu	Nifedipin	Cordafen®, Corinfar®, Cordipin®, Supracordipin®, Nifekard®	Přímý útlum kontraktility detruzoru + indukce noční polyurie	Akutní a chronická retence + nykturie
	Verapamil	Isoptin®, Lekoptin®, Verahexal®, Verapamil®, Verogalid®		
	Diltiazem	Diacordin®, Altiazem®, Dilzem®, Blocalcin®		
Opiátová analgetika	Morphin	MST®, Vendal®, M-Eslon®, Skenan®, Doltard®, Sevredol®, Slovalgin®, Morphin®	Útlum kontraktility detruzoru + snížení aferentní senzitivity detruzoru + sedace	Akutní a chronická retence
	Piritramid	Dipidor®		
	Pentazocin	Fortral®		
	Pethidin	Dolsin®		
Diuretika	Furosemid	Furorese®, Apo-Furosemide®, Furosemid®, Furon®	Polyurie	Frekvence, nykturie, akutní a chronická retence
Alfa-sympatolytika	Prazosin	Deprazolin®	Snížení výtokového odporu	Stresová inkontinence
ACE-inhibitory	Enalapril	Enapril®, Ednyt®, Enapirex®, Enap®, Apo-Enalapril®, E-Cor®, Berlipril®, Acetensil®, Renitec®, Enalapril®	Farmakologicky indukovaný dráždivý kašel	Stresová inkontinence
	Kaptopril	Captopril®, Capoten®, Apo-Capto®, Tensiomin®, Alkadil®, Kaptopril-K®, Captophexal®		
	Quinapril	Accupro®, Accuzide®		
Myorelaxancia	Baclofen	Baclofen®	Relaxace pánevního dna	Stresová inkontinence
Nesteroidní antiflogistika	Tiaprofenid	Surgam®	Neznámý mechanismus	Dysurie, urgence, frekvence, abakteriální cystitida

Blokátory kalciových kanálů

Úloha kalciových iontů v přenosu extracelulárních stimulů do intracelulárního prostředí je známá a relativně dobře prozkoumaná v příčně pruhovaném, srdečním i hladkém svalstvu. Blokátory Ca-kanálu snižují hladinu intracelulárního kalcia, které je nutné k aktivaci komplexu aktin-myozin a tím snižují kontraktilitu svalových buněk. Díky svému malému účinku na převodní systém srdeční jsou Ca-blokátory hojně využívány v terapii hypertenze, ICHS a anginy pectoris.

Z hlediska vlivu na dolní močové cesty mohou způsobit výrazné snížení kontraktility detruzoru, navíc indukují i noční polyurii.

Opiátová analgetika

Opiátová analgetika jsou široce používána jak v nemocniční, tak ambulantní oblasti. Jejich účinky na dolní močové cesty spočívají v přímém útlumu svalové kontraktility a snížení aferentní senzitivity detruzoru (13). Další

potenciální nebezpečí tkví v jejich hypnosedativním účinku.

Diuretika

Zejména u starších pacientů, kteří trpí dysfunkcemi dolních cest močových na podkladě suprapontinní dysregulace (hyperaktivní, hypokontraktilní detruzor) (12) s případně koexistující subvezikální obstrukcí, může zvýšená diuréza vést ke konečné dekompenzaci detruzoru s následným vznikem retence moči.

Léky s možnými nežádoucími účinky ve smyslu vzniku inkontinence moči

Alfa-adrenergní blokátory

Využívají se v léčbě mírné a střední hypertenze a periferních vazospastických onemocnění (Raynaudova choroba aj.), nově jsou však nahrazovány zejména kalciovými blokátory. Snižují subvezikální výtokový odpor. Samy o sobě ke vzniku inkontinence vedou jen výjimečně, preexistující stresovou inkontinenci však mohou výrazně zhoršit (14, 18).

ACE-inhibitory

Jsou často předepisovány k léčbě všech stupňů esenciální hypertenze, renální a renovaskulární hypertenze a srdeční insuficience. Jako závažný nežádoucí účinek bývá popisován úporný suchý dráždivý kašel, který nastupuje několik dnů po zahájení léčby (9). Mechanismus jeho

vzniku není objasněn, u žen však může vést k manifestaci stresové inkontinence (2).

Myorelaxancia

Mohou vést výjimečně ke vzniku nebo zhoršení preexistující inkontinence na podkladě relaxace svalového dna pánevního (4).

Léky s možnými nežádoucími účinky ve smyslu dysurii

Nesteroidní antiflogistika

Patří k nejrozšířenějším lékovým skupinám, zvláště v ženské populaci. V této souvislosti stojí za pozornost opakovaně popsaný výskyt nežádoucích účinků kyseliny tiaprofenidové (Surgam) na dolní močové cesty v široké škále od mírných dysurických potíží, frekvencí, urgencí až po těžké abakteriální cystitidy imitující intersticiální cystitidu (1, 8, 15). Po vysazení léku symptomy většinou odeznívají do šesti týdnů. Podobné nežádoucí účinky byly ojediněle popsány i u dalších nesteroidních antiflogistik (indometacin, diclofenac, ketoprofen, naproxen, piroxicam) (6).

Závěr

Vzhledem ke stále stoupající preskripci a spotřebě léků se zvyšuje možnost nežádoucího farmakologického ovlivnění funkce dolních močových cest. Urolog by měl na tuto skutečnost v diagnostice pomýšlet a alespoň základní farmakologická anamnéza by tedy měla být nedílnou součástí urologického vyšetření.

Literatura

1. Buchbinder R, Forbes A, Kobben F, Boyd I, Snow RM, McNeil JJ. Clinical features of tiaprofenic acid (Surgam) associated cystitis and a study of risk factors for its development. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(10): 1013.
2. Casanova JE. Incontinence after use of enalapril. *J Urol* 1990; 143(6): 1237.
3. Dwyer PL, Desmedt E. Impaired bladder emptying in women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 73.
4. Flamant G, Gillet JY. Drug therapy of female urinary incontinence. *Presse Med* 1995; 24 (1): 31.
5. Garnier R, Azoyan P, Chataigner D, Taboulet P, Dellatre D, Efthymiou ML. Acute fluvoxamine poisoning. *J Int Med Res* 1993; 21(4): 197.
6. Ghose K. Cystitis and nonsteroidal antiinflammatory drugs: an incidental association or an adverse effect? *N Z Med J* 1993; 106 (968): 501.
7. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM. Polypharmacy and its effect on urinary incontinence in a geriatric population. *Br J Urol* 1993; 71(3): 265.
8. Harrison WJ, Willis RG, Neal DE. Adverse reactions to tiaprofenic acid mimicking interstitial cystitis. *BMJ* 1994; 309: 574.
9. Hume AL, Murphy JL, Laueran SE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Pharmacotherapy* 1989; 9(2): 88.
10. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158(2): 481.
11. Katsumi T, Murayama K, Tajika E, Nakamura T, Kawaguchi K. Clinical studies of terodiline hydrochloride and clenbuterol hydrochloride for urinary frequency and incontinence. *Hinyokika Kyo* 1991; 37(11): 1575.
12. Madersbacher H, Awad S, Fall M, Jangknecht RA, Stöhrer M, Weisner B. WHO-Statements: Urge Inkontinenz beim älteren Menschen – supraspinale Reflexinkontinenz. *Urologe B* 1998; 38(Suppl 2): 10.
13. Malinovsky JM, Le Normand L, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Pinaud M, Buzelin JM. The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. *Anesth Analg* 1998; 87(2): 456.
14. Menefee SA, Chesson R, Wall LL. Stress urinary incontinence due to prescription medications: alpha-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 853.
15. O'Neill GF. Tiaprofenic acid as a cause of non-bacterial cystitis. *Med J Aust* 1994; 160: 125.
16. Pannill FD, Williams TF, Davis R. Evaluation and treatment of urinary incontinence in long term care. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 902.
17. Pras E, Stienlauf SH, Pinkhas J, Sidi Y. Urinary retention associated with ipratropium bromide. *DICP Ann P* 1991; 25: 939.
18. Rachagan SP, Mathews A. Urinary incontinence caused by prazosin. *Singapore Med J* 1992; 33(3): 308.
19. Richelson E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(1): 40.
20. Robinson JM, Brocklehurst JC. Emepromium bromide and flavoxate hydrochloride in the treatment of the urinary incontinence associated with detrusor instability in elderly women. *Br J Urol* 1983; 55: 371.
21. Seggev JS, Fink JN. Urinary retention as a result of administration of terfenadine. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1071.