

Nežiaduce účinky liekov na uropoetický systém

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

V ére modernej medicíny sú pacienti vystavení čoraz väčšiemu množstvu rôznych farmák využívaných na diagnostické a liečebné účely. Bohužiaľ, niektoré z týchto liekov spôsobujú aj vedľajšie účinky spojené so systémovou toxicitou vrátane poškodenia funkcie obličiek, inkontinencie moču, retencie moču, erektilnej dysfunkcie, cystitídy a pod. Zatiaľ čo väčšina týchto nežiaducich efektov je klinicky nevýznamná, niektoré lieky môžu byť príčinou neprijateľnej toxicity, ktorá má negatívny vplyv na morbiditu a mortalitu pacienta. Včasné rozpoznanie nežiaducich účinkov je dôležité pre aplikáciu primeraných dávok farmák, pre zavedenie preventívnych stratégií a vysadenie liečiva pre jeho toxicitu. Tento článok poskytuje stručný prehľad o liekoch, ktoré sú spojené s poškodením funkcie obličiek, inkontinenciou moču, retenciou moču, erektilnou dysfunkciou, cystitídou a pod., sumarizuje rizikové faktory nefrotoxicity a ďalšieho postihnutia uropoetického traktu, opisuje klinické prejavy a rieši preventívne a liečebné stratégie prípadnej liekovej toxicity.

Kľúčové slová: poškodenie uropoetického traktu vyvolané liekmi, prevencia, liečba

Adverse drug reactions to the uropoetic system

In the era of modern medicine, patients are exposed to an expanding variety of drugs for diagnostic and therapeutic purposes. Unfortunately, some of these agents cause adverse drug effects linked with systemic toxicity, including impairment of renal function, urinary incontinence, urinary retention, erectile dysfunction, cystitis, etc. While most of these adverse events are clinically insignificant, some drugs may cause unacceptable toxicity that impacts negatively on patient morbidity and mortality. Early recognizing adverse effects is important for administering appropriate drug doses, instituting preventive strategies, and withdrawing the offending agent due to toxicity. This article provides a brief overview of medicines that are associated with impaired renal function, urinary incontinence, urinary retention, erectile dysfunction, cystitis, etc. and summarize risk factors for nephrotoxicity, and for further affections of the uropoetic tract, describe clinical manifestations, and address preventive and treatment strategies of potential drug toxicity.

Key words: drug induced damage of uropoetic tract, prevention, therapy

Prakt. lekár., 2017; 7(4): 151–156

Úvod

Je všeobecne známe, že závažne (kriticky) chorí pacienti pravidelne užívajú oveľa viac liekov v porovnaní s jedincami, ktorí nie sú polymorbídni – čo signifikantne zvyšuje riziko vzniku a vývoja väčšieho počtu vedľajších účinkov farmák. U závažne chorých pacientov je napríklad riziko výskytu zlyhania obličiek až o 53 % vyššie v prípade aplikácie potenciálne nefrotoxickeho liečiva (1). Údaje z observačných štúdií preukázali, že viac ako 10 % všetkých epizód retencie moču súvisí s užívaním určitých skupín liekov (2). Inkontinencia moču (UI – urinary incontinence) má značný negatívny dopad na kvalitu života postihnutých jedincov a je jedným z hlavných dôvodov prijatia do ošetrovateľského zariadenia u starších jedincov. Napriek všetkému sú však dôkazy kauzálneho vzťahu medzi užívaním liekov a UI nejednoznačné (3, 4). Erektilná dysfunkcia (ED) je významný medicínsky problém – a aj keď ide o „benígnu“ poruchu, ovplyvňuje fyzické aj psychické zdravie a má významný vplyv na kvalitu života nielen postihnutého jedinca, ale aj jeho partnera a celej rodiny. Dnes je známych viac ako 200 druhov liekov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť erekciu (5, 6, 7).

Liekmi vyvolaná nefrotoxicita

Lieky sú častokrát zapojené do etiopatogenézy rôznych typov akútnych a chronických obličkových ochorení. **Akútna renálna insuficiencia (ARI)** predstavuje náhle zníženie funkcií obličiek, vedúce k rýchlo sa vyvíjajúcim závažným metabolickým poruchám. **Chronické ochorenie obličiek (CKD – chronic kidney disease)** je chorobný stav s heterogénnymi prejavmi a v súčasnosti sa klasifikuje najmä podľa renálnej funkcie definovanej hodnotou glomerulovej filtrácie. **Nefrotoxicita** je najčastejšie **spojená s poškodením tubulointersticiálneho priestoru** a prejavuje sa ako akútne tubulárne poškodenie alebo akútna intersticiálna nefritída (1). Pravdaže, zvyšuje sa aj počet **farmakami vyvolaných glomerulonefritíd (GNF)** na základe priameho bunkového poškodenia a tiež imunologicke sprostredkovej lézie (obrázok 1) (8).

Výrazným klinickým prejavom ARI je oligúria až anúria a azotémia, pričom iníciaľne ide o reverzibilný stav. Približne 20 % liekov aplikovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti je potenciálne nefrotoxickeých a **farmaká sú považované za tretiu najčastejšiu príčinu ARI** po sepe a hypotenzii (1, 9). ARI sa vyskytuje u 20 až 30 % kriticky chorých osôb, pričom

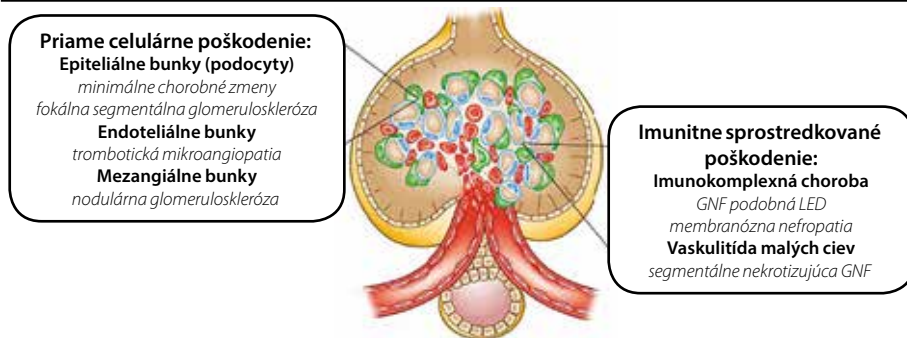
u každého štvrtého takéhoto pacienta k tomu prispievajú práve aplikované farmaká (1, 10). Liekmi indukovaná ARI sa preukázala u 16 % hospitalizovaných pediatrických pacientov a až u 66 % dospelých jedincov so závažnými chorobami (1). S ARI sa najčastejšie spájajú **antimikrobiálne a antivírusne preparáty, chemoterapeutiká a lieky aplikované na zabránenie rejekcie transplantovaných solídnych orgánov** (1, 11). Bolo preukázané, že napríklad nesteroidálne protizápalové lieky môžu spôsobiť viaceré renálne komplikácie: akútnu tubulárnu a papilárnu nekrózu, akútnu intersticiálnu nefritídu, chronickú intersticiálnu tubulonefritídu (tzv. analgetickú nefropatiu), membranóznou nefropatiu a pod. (1). V poslednom období sa venuje veľká pozornosť aj nefrotoxicite onkologických preparátov (tabuľka 1) (1). Samozrejme, niektoré lieky sú viac nefrotoxicke (napríklad piperacilín/ tazobaktam, vankomycín, amfotericín a pod.) ako iné. Nedávna retrospektívna štúdia preukázala až 21 % prevalenciu ARI u závažne chorých osôb po aplikácii vankomycínu, a to najmä v súvisi s vyšším dávkami (koncentraciami) tohto liečiva; s dlhším trvaním terapie; so súčasným užívaním vazoaktívnych preparátov a pri intermitentnej infúznej aplikácii vankomycínu (1).

K akútnemu zlyhaniu obličiek však prispievajú aj **kombinácie farmák**: napríklad tzv. „trojitá pohroma“ (triple whammy) – *nesteroidné protizápalové lieky + angiotenzín konvertujúce enzýmy + diuretiká*. Medzi dvojkombinácie s vysokým nefrotoxickým potenciálom sa radia: *cisplatina + gentamycín; simvastatín + cyklosporín; vankomycín + ceftazidím, gentamycín + cefalotín* atď. (1, 12). Okrem farmakokinetiky a farmakodynamiky zohráva významnú úlohu kumulatívna dávka liečiv (ako potenciálne nefrotoxických, tak aj ostatných aplikovaných), trvanie terapie, charakter základnej choroby a stav pacienta (napríklad vyšší vek). Na liekmi vyvolanú nefrotoxicitu sú oveľa viac náchylnejší pacienti s rizikovými faktormi (tabuľka 2) (1). Diagnostická aplikácia kontrastnej látky s obsahom jódu môže iniciovať intenzívnu vazokonstriktívnu aferentnú renálnu ciev, ktorá vedie k hypoxii v oblasti drene obličiek a následne k akútnej tubulárnej nekróze, ktorá za príspevku osmotického nefrózy vyúsťuje do ARI (tzv. CIN – contrast induced nephropathy). Vo väčšine prípadov je CIN reverzibilná a hodnota sérového kreatinínu sa vracia k východiskovým hodnotám v priebehu 7 – 10 dní (1, 13). Nedávno boli definované **rizikové faktory pre vznik a vývoj CIN** (tabuľka 3) (13). Negatívne následky farmakami navodenej ARI sú mimoriadne závažné (potreba dialýzy v 20 %) až fatálne (v 18 – 50 %) (1). Vždy je však potrebné vylúčiť aj iné, nie liekmi spôsobené príčiny ARI.

Prevenia liekmi spôsobenej ARI zahŕňa zistenie a manažment rizikových faktorov, starostlivé klinické (diuréza) a laboratórne (kreatinín v sére) sledovanie pacientov a úpravu dávkovania alebo až vynechanie nefrotoxického lieku. Elektronické monitorovacie systémy sa už stali štandardom sledovania u závažne chorých pacientov. Hladina sérového kreatinínu sa však zvyšuje až 24 – 48 hodín po iniciácii renálneho poškodenia, takže nejde o „skorý“ biomarker ARI (1). Preto sa začínajú skúmať aj ďalšie laboratórne markery: KIM-1 (kidney injury molecule 1), NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase), NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), TIMP-2 (metalloproteinase-2), IGFBP-7 (insulin-like growth factor binding protein-7) a iné, ktoré identifikujú ARI ešte 12 hodín pred eleváciou kreatinínu (tabuľka 4) (14). Preventívna hydratácia pacienta (buď izotonickým roztokom chloridu sodného, alebo bikarbonátom sodným) pred a aj po zobrazovacom vyšetrení a aplikácia antioxidantu N-acetylcysteínu sa ukazujú byť sľubnými pri predchádzaní ARI vyvolanej intravenóznou aplikáciou kontrastného média s obsahom jódu (1, 13).

Základný manažment farmakami spôsobenej

Obrázok 1. Mechanizmus liekmi vyvolaného glomerulárneho poškodenia obličiek (8)



GNF – glomerulonefritída, LED – lupus erythematosus disseminatus

Tabuľka 1. Prehľad nefrotoxicity niektorých onkologických preparátov (1)

Renálne syndrómy spojené s ARI alebo s CKD:

- akútna tubulárna nekróza: *cisplatina; pemetrexed; streptozocín*; mitramycín; zoledronát*
- akútna intersticiálna nefritída: *interferón; alopurinol*
- trombotická mikroangiopatia: *gemcitabín; mitomycín C; antiangiogenické prípravky*
- „kryštalická“ nefropatia: *metotrexát*

Renálne syndrómy spojené s poruchami elektrolytov:

- proximálne tubulopatie (často vedúce k Fanconiho syndrómu**): *cisplatina; ifosfamid; streptozocín**
- hyponatrémia (zo SIADH): *cyklofosfamid; vinkristín*
- hypernatrémia (z nefrogénneho diabetes insipidus***): *cisplatina; ifosfamid*
- hypomagneziémia: *cetuximab; cisplatina*

ARI – akútna renálna insuficiencia, CKD – chronic kidney disease (chronická obličková choroba), SIADH – syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu), *často uvádzaný aj názov streptozocín, **ochorenie proximálnych tubulov obličiek (tubulopatia), pri ktorej je porušené spätné vstrebávanie niektorých dôležitých látok; porucha reabsorpcie sa prejavuje glykózúriou, fosfátúriou, aminoacidúriou (renálnou tubulárnou acidózou 1. typu); následne môžu byť prítomné poruchy minerálneho hospodárstva a acidobázickej rovnováhy; nedostatok fosfátov sa prejavuje najmä ochorením kostí (osteomalácia, rachitída); je vrodenný alebo vzniká aj pri iných chorobách obličiek, ***ochorenie charakterizované nedostatočnou tvorbou (diabetes insipidus centralis) alebo funkciou (diabetes insipidus renalis) antidiuretického hormónu; charakteristické sú: vylučovanie veľkého množstva (objemu) hypoosmolárneho moču (polyúria); polydipsia; dehydratácia a prejavy spojené s hyponatriémiou

Tabuľka 2. Rizikové faktory vývoja akútnej renálnej insuficiencie u závažne chorých pacientov (1)

Základné rizikové skupiny	Konkrétne rizikové faktory
Zvýšená náchylnosť na ARI	vyšší vek; čierna rasa; ženské pohlavie; anamnéza diabetes mellitus/hypertenzie/ARI; dehydratácia; vyššia východisková hodnota sérového kreatinínu
Zvýšená pravdepodobnosť vzniku a vývoja ARI	aplikácia nefrotoxínu/nefrotoxinov; aplikácia rádium kontrastných preparátov; trauma; popáleniny; cirkulačný šok; sepsa; operácie s vysokým rizikom; závažnosť základnej choroby; hypertenzia; nadmerné zaťaženie tekutinami („prevodenie“); prítomnosť zhubného nádoru; prítomnosť chronického ochorenia
Farmakologické aspekty v súvisi s ARI	dlhšie trvanie nefrotoxickej liečby; vyššia/vysoká kumulatívna alebo celková denná dávka nefrotoxickej terapie; zvýšené koncentrácie liekov; farmakokinetické a farmakodynamické interakcie liekov

ARI – akútna renálna insuficiencia

Tabuľka 3. Rizikové faktory významné pre vznik nefropatie vyvolanej aplikáciou kontrastnej látky (13)

Faktory týkajúce sa pacienta	Faktory súvisiace s kontrastnou látkou a jej aplikáciou
<ul style="list-style-type: none"> – zníženie obehového objemu alebo nízko účinný cirkulačný objem – kongestívne zlyhanie srdca – predchádzajúce obličkové ochorenie – anémia – diabetes mellitus – vyšší vek 	<ul style="list-style-type: none"> – naliehavé postupy u kriticky chorých pacientov – potreba podpory cirkulácie u pacienta (napríklad intraortická balónová pumpa, vazopresorické lieky) – celková dávka kontrastného prípravku – potreba opakovania postupu v intervale < ako 2 dni – vysoká viskozita kontrastnej látky – intraarteriálna aplikácia kontrastnej látky

Tabuľka 4. Nároky* kladené na predklinické biologické markery spojené s nefrotoxicitou (14)

Biomarker	Vhodný na predklinické použitie	Prídavná informácia k sérovej hodnote urey/kreatinínu	Prekonáva sérovú hodnotu urey a kreatinínu	Overený (schválený) analytický test	Bežná dostupnosť testu	Vhodný na klinické použitie
KIM-1	áno	áno	áno	áno	nevyriešené	áno
Albumín	áno	áno	áno	áno	áno	áno
Clusterín	áno	áno	áno	áno	áno	nevyriešené
Celkový proteín	áno	áno	áno	áno	áno	áno
Cystatín C	áno	áno	áno	áno	áno	áno
β_2 -mikroglobulín	áno	áno	áno	áno	áno	áno

*formulované americkým Úradom pre potraviny a liečivá (FDA – Food and Drug Administration) a Európskou liekovou agentúrou (EMA – European Medicines Agency); stále sa vyvíja úsilie na definitívne stanovenie normálnych rozsahov a prediktívnych hodnôt pre tieto a aj iné biomarkery v súvisi s včasnou (ešte pred klinickými a inými laboratórnymi nálezmi) diagnostikou toxického poškodenia obličiek, KIM – kidney injury molecule

ARI zahrnuje: vysadenie všetkých nefrotoxických liekov (ak je to možné), zabezpečenie prívodu dostatočného a primeraného objemu tekutín, kontrola kreatinínu v sére, monitorovanie produkcie moču (diurézy), hemodynamické sledovanie pacienta, korekciu hyperglykémie, využitie všetkých profylaktických možností a stratégií v danej konkrétnej situácii (napríklad alkalizácia moču na prevenciu ukladania kryštálov po aplikácii metotrexátu) (1, 13, 14). Mimoriadne dôležitá je **multidisciplinárna spolupráca viacerých odborníkov** (internistu, nefrológa, farmakológa). V budúcnosti sa predpokladá zlepšenie stanovenia stratifikácie rizika vzniku a vývoja liekovej ARI nielen na základe využitia nových močových biologických markerov, ale aj genetickej analýzy (1).

Liekmi vyvolaná retencia moču

Retencia moču je stav, pri ktorom zhoršené vyprázdňovanie vedie k nedobrovoľnému zadržaniu moču v močovom mechúre. **Akútna retencia moču (ARM)** je definovaná ako náhla neschopnosť vymočiť sa, ktorú charakterizuje výrazná bolestivosť, najmä v podbrušku. Medzi **rizikové faktory ARM** radíme: vyšší vek (u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty, karcinómom prostaty, uretrálnou striktúrou atď.); obstipácia, diabetes mellitus, dlhodobý pobyt na lôžku, demencia, malignita, operácie, súbežné užívanie niektorých liekov akcentujúcich poškodzujúci účinok na močenie. **Chronická retencia moču (CHRM)** sa vyvíja (zväčša nebolestivo) v dlhšom časovom období, bývajú prítomné uskladňovacie príznaky (časté močenie cez deň i v noci, urgencia až urgentná inkontinencia moču), dilatácia horných močových ciest/eventuálne poškodená funkcia obličiek a močový mechúr býva palpovateľný. **Rizikové faktory vzniku a vývoja CHRM** sú: hypokontraktilita detruzora, chronická obštrukcia krčka močového mechúra, neurologická dysfunkcia dolných močových ciest a pod. (2, 15). Mikcia je

komplexný proces a väčšina v súčasnosti používaných farmák rôznym spôsobom ovplyvňuje akt močenia. Údaje o incidencii liekmi navodenej retencie moču sú síce skromné, ale odhaduje sa, že **približne 10 % epizód retencie moču súvisí s užívanou medikáciou** (2, 15). Retencia moču bola najčastejšie opísaná *po aplikácii liekov s anticholínergickou aktivitou, po opiátoch a anestetikách, v súvislosti s agonistami alfareceptorov, po benzodiazepínoch, nesteroidných antiflogistikách, po relaxantoch detruzora, po antagonistoch kalciového kanála* (tabuľka 5) (2, 15). Bolo dokázané, že riziko vzniku ARM je dvojnásobne až trojnásobne vyššie u mužov ≥ 45 rokov, ktorí užívajú anticholínergiká a/alebo lieky blokujúce kalciové kanály (2, 15). Anticholínergiká blokujú parasympatické nervové dráhy, čo môže poškodiť kontrakciu svaloviny močového mechúra; zatiaľ čo antagonisy vápnikových kanálov znižujú kontraktilitu detruzora inhibíciou prítoku kalcia, a tak vyvolajú zablokovanie mikcie. ARM sa častokrát vyskytuje *po operáciách* v dôsledku roztrhnutia močového mechúra, spôsobeného najmä *vplyvom celkovej alebo regionálnej anestézie*. Potláčanie bolesti v pooperačnom období opiátmi (alebo opioidnými analógmi) znižuje pocit naplnenia mechúra čiastočnou inhibíciou parasympatických nervov inervujúcich dolné močové cesty. Súčasná nadmerná stimulácia sympatika zvyšuje tonus zvierača v oblasti krčka močového mechúra, čo v kombinácii vyústi do náhlej neschopnosti vymočiť sa. Riziko ARM je spojené s viacerými faktormi: typom použitej anestézie, trvaním a miestom operácie, pooperačnou aplikáciou opioidnej analgézie, intravenózne podaným veľkým objemom (> 500 ml) tekutín v peri- a pooperačnom období. **Pooperačná ARM sa vyskytuje u 6 – 50 % pacientov, pričom najvyššia frekvencia bola zaznamenaná po epidurálnej analgézii** (2, 15).

Prevenčia liekmi vyvolanej retencie moču predpokladá dostatočné vedomosti o mechanizme účinku a vedľajších efektoch aplikovaných farmák a ich možných intrerakciách. U vysoko rizikovej populácie (napríklad starší muži) je nutná dôkladná anamnéza (vrátane medikamentózne) a starostlivé fyzikálne vyšetrenie na identifikáciu prítomnosti možných rizikových faktorov. Vždy je rozumné aplikovať najnižšie efektívne dávky liečiv. Multimodálny (vyvážený) analgetický postup odporúča použiť malé dávky opioidov v kombinácii s neopioidnými farmakami (napríklad paracetamol a nesteroidné antiflogistiká) (2, 15). Kombinácia paracetamolu s morfinom po chirurgickom zákroku signifikantne znižuje potrebu opiátu a tým aj riziko retencie moču.

Manažment liekmi vyvolanej retencie moču pozostáva zo zníženia dávky a/alebo vysadenia „rizikových“ liečiv, katetrizácie moču, prídátnej farmakoterapie alebo operácie (napríklad u mužov s ochoreniami prostaty). Zavedenie močového katétra (cez uretru alebo suprapubicky) rýchlo vyrieši ARM a bolesť s ňou spojenú. Alfablokátory, ale najmä inhibitory 5- α -fareduktázy nielen zlepšujú mikciu, ale súčasne znižujú riziko ARM u mužov s benígnou prostatickou hyperpláziou. Inhibitory cholinesterázy (distigmín bromid) zlepšujú kontraktilitu svaloviny detruzora inaktíváciou cholinesterázy a tým zvyšujú účinok acetylcholínu. Nevýhodou je však potenciálna možnosť vzniku tzv. cholínergickej krízy, a preto sa v klinickej praxi tieto farmaká nepoužívajú (2, 15). Periférne cholínergické prípravky (napríklad betanechol chlorid, karbachol) zatiaľ preukázali len malú efektívitu v terapii zníženej aktivity močového mechúra (BUA – bladder underactivity) (2, 15). Antidotá morfinu a jeho derivátov (napríklad naloxón, ale najmä nalbufín) zaznamenali efektívitu pri riešení pooperačnej retencie moču pri zachovaní želaného analgetického účinku (2, 15).

Liekmi vyvolaná inkontinencia moču

Inkontinencia moču (UI – urinary incontinence) je definovaná ako akýkoľvek nedobrovoľný únik moču (3, 4). V princípe **aj lieky môžu byť príčinou UI**, a to v dôsledku *viacerých mechanizmov: znížením odporu (rezistencie) v oblasti krčka močového mechúra a/alebo zvýšením intravezikálneho tlaku, poruchou centrálnaj nervovej kontroly mikcie alebo nadmernej produkcie moču* (3, 4). Medzi **skupiny farmák**, pri ktorých sa predpokladá súvis so vznikom a vývojom úniku moču patria: antagonisty alfa1adrenoreceptorov, antipsychotiká, benzodiazepíny, antidepresíva, hormonálna substitučná terapia u postmenopauzálnych žien (tabuľka 6) (3, 4). V klinickej štúdiu u pacientov s hypertenziou liečených alfablokátormi bola zaznamenaná UI u 40,8 % jedincov, zatiaľ čo v placebovom ramene to bolo len u 16,3 % ($p < 0,02$). Po vysadení alfablokátora prišlo k úprave stavu u 86 % osôb zrejme farmakom navodeného úniku moču (3, 4). Užívanie benzodiazepínov zvyšuje riziko vzniku a vývoja UI o temer 45 % (3, 4). Substitúcia estrogénov samotná alebo v kombinácii s progesterónom môže mať prospešný efekt na UI (hlavne urgentnú UI) u postmenopauzálnych žien; ale nedávne štúdie preukázali zvýšený výskyt UI (najmä stresovej a zmiešanej stresovej + urgentnej formy) po 12 mesiacoch takejto hormonálnej suplementácie (3, 4). Napriek všetkému sú však dôkazy kauzálneho vzťahu medzi užívaním liekov a UI slabé a viac-menej nejednoznačné (3, 4).

Prevenia a manažment UI iniciovanej liekmi vyžaduje dostatočné vedomosti o aplikovaných preparátoch, starostlivú anamnézu (vrátane liekovej), fyzikálne vyšetrenie, zníženie dávky až vysadenie liečiva zodpovedného za UI. Ak nedobrovoľný únik moču pretrváva, je potrebné realizovať štandardný diagnostický a liečebný postup, tak ako to definujú odporúčenia (smernice) odborných (urologických, gynekologických) spoločností (3, 4).

Liekmi vyvolaná erektilná dysfunkcia

Erektilná dysfunkcia (ED) je definovaná ako trvalá, minimálne po obdobie 6 mesiacov trvajúca neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu umožňujúcu uspokojivý pohlavný sexuálny styk (5, 6, 7). Etiopatogenéza ED môže byť rôzna, zahŕňa príčiny organické i psychogénne. Okrem toho je dnes známych viac ako **200 druhov liekov** (napríklad niektoré: antihypertenzíva, antipsychotiká, antidepresíva,

Tabuľka 5. Lieky spojené s retenciou moču (2, 15)

- **Lieky s anticholinergickými účinkami**
 - antipsychotiká (*chlórpromazín, tioridazín, chlórprotixén, clozapín, risperidón, ziprasidón*)
 - tricyklické a tetracyklické antidepresíva (*flavoxamín, reboxetín*)
 - antiarytmiká I. triedy (*dizopyramid, flekainid*)
 - spazmolytiká (*hyoscín butylbromid, skopolamín butylbromid*)
 - antiparkinsoniká (*biperiden, dextimid, amantadín, levodopa*)
 - atropín
 - antagonisty histamínového H₁ receptora (*difenhydramín, chlórfenamín, hydroxyzín, doxepín, prometazín, akrivastatín, cetirizín, desloratadín, ebastín, fexofenadín, levocetirizín, loratadín, mizolastín*)
 - anticholinergiká aplikované pri terapii COPD alebo astmy (*ipratróium, oxitrópium, tiotrópium bromid*)
 - anticholinergiká používané na liečbu OAB u pacientov s BOO/BPH* (*tolterodín, oxybutynín, trospium, solifenacín, fesoterodín*)
 - ...
- **Analgetiká** (*opiáty, morfín, opioidné analógy*)
- **Agonisty alfaadrenoreceptorov** (*3, 4-metyléndioxymetamfetamín*)
- **NSAIDs** (*prostaglandín E₂*)
- **Benzodiazepíny** (*klonazepam, diazepam*)
- **Relaxanciá svaloviny močového mechúra – detruzora** (*estrogény, botulínium toxín A*)
- **Antagonisty kalciového kanála** (*flunarizín*)
- **Antidepresíva** (*okrem tricyklických antidepresív*)
- **Antiparkinsoniká** (*okrem tých prípravkov s anticholinergickou aktivitou*)
- **Iné lieky** (*intratekálna chemoterapia metotrexátom, cytozín arabinosid, prednizolón, chemoterapia s využitím cisplatinu a etopozidu*)

*COPD – chronic obstructive pulmonary disease (chronická obštrukčná pľúcna choroba), OAB – overactive bladder (hyperaktívny močový mechúr), BOO – bladder outlet obstruction (obštrukcia krčka močového mechúra), BPH – benign prostatic hyperplasia (benígna prostatická hyperplázia), NSAIDs – nonsteroidal antiinflammatory drugs (nesteroidné antiflogistiká), *incidencia akútnej retencie moču u mužov s OAB + BPH nebola významne vyššia u pacientov liečených kombináciou antimuskarinikum + alfablokátor verus alfablokátor alebo placebo*

Tabuľka 6. Lieky potenciálne spojené s inkontinenciou moču na základe ich mechanizmu účinku (3, 4)

Mechanizmus UI	Lieky	Typ dôkazu
Znížený uretrálny tlak (SUI; MUI = SUI + UUI)	Antagonisty alfaadrenoreceptorov (<i>fenoxymetazín, prazosín, doxazosín, terazosín</i>) Antipsychotiká (<i>tioridazín, chlórpromazín, haloperidol, klozapín, risperidón, olanzapín</i>) Benzodiazepíny	slabý slabý slabý
DO (UUI)	Priame parasimpatikomimetiká Nepriame parasimpatikomimetiká Antidepresíva (<i>venlafaxín, sertralín</i>) Agonisty serotonínového 5-HT₄ receptora Hormonálna substitúcia (<i>estrogén/progestín</i>)	teoretický teoretický pochybný/jednoznačný teoretický pochybný/jednoznačný
Neúplné vyprázdnenie močového mechúra (UI z pretekania – tzv. ischuria paradoxa)	Anticholinergiká Antiparkinsoniká Antagonisty betaadrenoreceptorov	teoretický teoretický teoretický
Excesívna (nadmerná) tvorba moču	Diuretiká	pochybný/jednoznačný

UI – urinary incontinence (inkontinencia moču), MUI – mixed urinary incontinence (zmiešaná inkontinencia moču), SUI – stress urinary incontinence (stresová inkontinencia moču = mimovoľný únik moču pri náhlom zvýšení intraabdominálneho tlaku – napríklad pri kýchnutí, kašli, pri fyzických aktivitách ako beh, skákanie, dvíhanie predmetov a pod.), UUI – urgency incontinence (urgentná inkontinencia moču = mimovoľný únik moču spojený s náhlým, silným a vôľou neovládateľným pocitom nutkania na močenie), DO – detrusor overactivity (detruzorová nadaktivita zistená urodynamickým vyšetrením), UI z pretekania (paradoxná ischúria = mimovoľný únik moču pri preplnenom močovom mechúre)

antiandrogény, anabolické steroidy, drogy atď.), ktoré **môžu negatívne ovplyvniť erekciu**. Etiológiu a rizikové faktory ED ukazuje tabuľka 7 (5, 6, 7). Aj štandardná a bežne aplikovaná liečba benígnej prostatickej hyperplázie u starších mužov môže mať negatívne účinky na ich sexuálny život (tabuľka 8) (16). **Preveniou vzniku „poliekovej“ ED** sú takisto dostatočné vedomosti o patomechanizme účinku, interakciách a možných vedľajších efektoch

aplikovaných liečiv, anamnéza a fyzikálne vyšetrenie (genitálií a sekundárnych pohlavných znakov), laboratórne zhodnotenie (glykémia, sérová hladina testosterónu). V **manažmente ED** sa uplatňuje redukcia dávky až vynechanie liečiva, ktoré môže spolupôsobiť pri iniciácii a vývoji ED, identifikácia a eliminácia rizikových faktorov ED a terapia na základe najnovších, overených poznatkov v danej problematike (5, 6, 7).

Tabuľka 7. Etiológia a rizikové faktory erektilnej dysfunkcie (5, 6, 7)

Príčiny ED	Rizikové faktory/choroby
Cievne (vaskulogénne)	<ul style="list-style-type: none"> – Kardiovaskulárne ochorenia (hypertenzia, koronárna arteriálna choroba, periférna vaskulopatia) – Diabetes mellitus – Hyperlipidémia – Fajčenie – Závažné („veľké“) panvové operácie (RAPE), rádioterapia panvy alebo retroperitonea
Neurogénne	<p>Centrálne príčiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Degeneratívne poruchy (sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, mnohopočetná atrofia) – Trauma alebo ochorenia miechy – Cievna mozgová príhoda („mŕtvica“) – Nádory CNS <p>Periférne príčiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus 1. a 2. typu – CHRI – Polyneuropatia – Operácie („veľké“ operácie panvy/retroperitonea) – Operácie močovej rúry (uretrálna striktúra, uretroplastika)
Hormonálne (endokrinné)	<ul style="list-style-type: none"> – Hypogonadizmus – Hyperprolaktinémia – Hypertyreoidizmus/hypotyroidizmus – Hyperkortizolizmus/hypokortizolizmus (Cushingova choroba) – Panhypopituitarizmus a mnohopočetné endokrinné poruchy
Anatomické/štrukturálne	<ul style="list-style-type: none"> – Hypospádia, epispádia – Mikropenis – Induratio penis plastica (Peyronova choroba) – Karcinóm penisu – Fimóza
Liekové*	<ul style="list-style-type: none"> – Antihypertenzíva (tiazidové diuretiká) – Antidepresíva (SSRIs, tricyklické antidepresíva) – Antipsychotiká (neuroleptiká) – Antiandrogény (GnRH agonisty a antagonisty) – „Rekreačné“ drogy (alkohol, heroín, kokaín, marihuana, metadón, syntetické drogy, anabolické steroidy)
Psychogénne	<ul style="list-style-type: none"> – Generalizovaný typ (napríklad nedostatok vzrušivosti a poruchy sexuálnej intimity) – Situačný typ (napríklad v súvisi s partnerom, v súvisi s výkonom/aktom alebo v dôsledku strachu, stresu)
Trauma	<ul style="list-style-type: none"> – Fraktúra penisu – Fraktúra panvy

ED – erektilná dysfunkcia, RAPE – radikálna prostatektómia, CNS – centrálny nervový systém, CHRI – chronická renálna insuficiencia, SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu), GnRH – gonadotropin releasing hormone (hormón uvoľňujúci gonádotropín)
*dnes je známych viac ako 200 druhov liekov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť erekciu

Tabuľka 8. Vedľajšie sexuálne efekty bežnej medikamentózneho terapie benígnej prostatickej hyperplázie (16)

Liek	Lieková skupina	Vedľajšie sexuálne účinky
Tamsulosín	alfablokátor	zníženie libida; zníženie erektilnej funkcie; poruchy ejakulácie; priapizmus; zhoršenie sexuálnych funkcií
Alfuzosín	alfablokátor	impotencia*; zníženie erektilnej funkcie; priapizmus
Silodosín	alfablokátor	retrográdna ejakulácia; „suchý“ orgazmus
Dutasterid	inhibitor 5AR	impotencia*; pokles libida; zväčšenie prsníkov; citlivosť až bolestivosť prsníkov; poruchy ejakulácie
Finasterid	inhibitor 5AR	impotencia*; znížené libido; znížený objem ejakulátu; poruchy ejakulácie; zväčšenie prsníkov; citlivosť až bolestivosť prsníkov

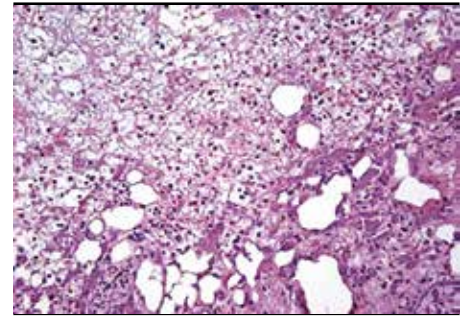
AR – alfareduktáza, *v podstate ide o erektilnú dysfunkciu

Menej časté spôsoby aplikácie liekov a ich možné negatívne dôsledky na uropoetický trakt pacienta

Mitomycín C (MMC) je alkylačný prípravok inhibujúci syntézu kyseliny deoxyribonukleovej (DNK) a je štandardom starostlivosti u pacientov s urotelovými nádormi, ktoré ne-

infiltrujú svalovinu steny močového mechúra (17). Bežne sa používa jedna intravezikálna instilácia MMC (40 mg v 40 ml fyziologického roztoku) bezprostredne po transuretrálnej endoskopicko resekcií tumoru na zníženie nádorových recidív. Napriek týmto benefitom bolo zaznamenané zvýšené (5 – 15 %) riziko komplikácií, okrem iného napríklad vznik

Obrázok 2. Biopsia* močového mechúra u 65-ročného pacienta s aseptickou cystitídou 8 týždňov po jednorazovej intravezikálnej aplikácii mitomycínu C a po transuretrálnej resekcií svalovinu neinvazívneho urotelového nádoru močového mechúra



*biopsia ukazuje veľký počet eozinofilných zápalových buniek bez dôkazu prítomnosti nádorových štruktúr

a rozvoj **aseptickej cystitídy**, retencia moču, infekcia močových ciest a pod. (18). Post MMC zápal močového mechúra sprevádza závažná dyzúria, urgencia a zvýšená frekvencia mikcií, panvová bolesť, pričom tieto príznaky nereagujú na bežné liečebné stratégie. Aseptickú cystitídu v biopsických vzorkách charakterizuje typický, hlavne na eozinofily bohatý celulárny infiltrát (obrázok 2).

Algoritmus liečby aseptické cystitídy po intravezikálnom MMC nie je zatiaľ jednoznačne stanovený, ale využívajú sa okrem anticholinergík, analgetík, alfablokátorov aj antihistaminiká a lokálne aj celkovo aplikované steroidy (18).

Niektoré práce upozornili na fakt, že **anticholinergické prepraty (napríklad ipratrópium bromid) v inhalačnej forme (aplikácia rozprašovačom) zvýšili až o 40 % riziko vzniku akútnej retencie moču (ARM)**, a to najmä u starších mužov s benignou hyperpláziou prostaty a tiež u jedincov v prvých týždňoch po začatí používania nebulizátora (19, 20). Anticholinergické spreje sa využívajú hlavne u pacientov s chronickou obštrukčnou pulmonálnou chorobou (COPD – chronic obstructive pulmonary disease). Anticholinergiká sa viažu na muskarínové receptory a inhibujú efektívnosť parasympatického nervového systému, čo vedie k bronchodilácii a k zníženiu sekrécie hlienu, ale súčasne tiež dochádza k oslabeniu kontrakcií svaloviny močového mechúra a finálne až k ARM. **Prevencia ARM** v tomto prípade spočíva v identifikácii a dôkladnom sledovaní rizikových pacientov (starší muži s ochoreniami prostaty, „prvoužívateľia“ inhalačných foriem antimuskariník atď.), aplikácii anticholinergík inou ako inhalačnou cestou, využití β_2 mimitík u jedincov s COPD (19, 20).

Záver

Aj správne indikované a aplikované lieky môžu byť príčinou viacerých negatívnych účinkov na uropoetický trakt liečeného jedinca. Predpisujúci lekári by mali mať dostatočné vedomosti o týchto vedľajších efektoch terapie a takisto by mali vedieť identifikovať rizikové skupiny pacientov (napríklad staršie polymorbídne osoby užívajúce viacero liekov a pod.). V mnohých prípadoch však kauzálne prepojenie medzi užívaním farmák a rôznymi formami porúch uropoetického traktu nie je celkom jednoznačné, a preto sa bude v budúcnosti potrebné tejto problematike venovať ešte viac a podrobnejšie. Prevencia a primeraná liečba chorobných stavov nechcene navodených terapiou môže byť aj život zachraňujúca – napríklad pri akútnej renálnej insuficiencii.

Literatúra

1. Kane-Gill S, Goldstein S. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin*. 2015; 31: 675–684.
2. Verhamme K, Sturkenboom C, Stricker B, et al. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Safety*. 2008; 31(5): 373–388.
3. Tsakiris P, Oelke M, Michel M. Drug-induced urinary incontinence. *Drugs Aging*. 2008; 25(7): 541–549.

4. Burkhard F, Bosch J, Cruz F, et al. *EAU guidelines on urinary incontinence in adults*. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology; 2017: 1–82.
5. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. *EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism*. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology; 2017: 1–77.
6. Marenčák J. Súčasný stav, inovačné trendy a perspektívy liečby erektilnej dysfunkcie. *Sexuológia/sexuology*. 2017. (In press).
7. Marenčák J. Erektálna dysfunkcia v roku 2015. *MEDIKOM/mediNEWS*. 2015; 5(2): 19–24.
8. Radhakrishnan J, Perazella A. Drug-induced glomerular disease: attention required. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1287–1290.
9. Paueksakon P, Fogo A. Drug-induced nephropathies. *Histopathology*. 2017; 70: 94–108.
10. Mehta R, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney International*. 2015; 88: 226–234.
11. Goldstein S. Nephrotoxicities. *F1000Research*. 2017; 55: 1–4.
12. Matthews E, Kruhlak N, Benz R, et al. Identification of structure activity relationships for adverse effects of pharmaceuticals in humans: part C: use of QSAR and an expert system for the estimation of the mechanism of action of drug-induced hepatobiliary and urinary tract toxicities. *Reg Tox and Pharmacol*. 2009; 54: 43–65.
13. Pazhayattil G, Shirali A. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol and Renovasc Dis*. 2014; 7: 457–468.
14. Loghman-Adham M, Weber Ch, Ciorciaro C, et al. Detection and management of nephrotoxicity during drug development. *Exp Opin on Drug Saf*. 2012; 11(4): 581–596.
15. Hashimoto M, Hashimoto K, Ando F, et al. Prescription rate of medications potentially contributing to lower urinary

tract symptoms and detection of adverse reactions by prescription sequence symmetry analysis. *J Pharm Health Care and Science*. 2015; 7: 1–9.

16. Gandhi J, Weissbart S, Smith N, et al. The impact and management of sexual dysfunction secondary to pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(2): 295–304.
17. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. *EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS)*. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology; 2017: 1–42.
18. Luckenbaugh A, Marks R, Miller D, et al. A management algorithm for mitomycin C induced cystitis. *Bladder Cancer*. 2017; 3: 133–138.
19. Afonso A, Verhamme K, Stricker B, et al. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int*. 2010; 107: 1265–1272.
20. Chapple C. Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2010; 20: 43–48.



Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Zadunajská cesta 6/A, 851 01 Bratislava
jozef.marencak@gmail.com