

AŞIRI AKTİF MESANEDE MEDİKAL TEDAVİLER; İLAÇLAR NE KADAR İŞE YARIYOR, NEYE GÖRE SEÇİYORUZ?

Dr. Kubilay İnci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Üroloji Anabilim Dalı

Aşırı aktif mesane (AAM), altta yatan lokal bir patoloji ya da metabolik bir durumun olmaması durumunda, sıkışma hissi (urgency) ile beraber, sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği semptom kompleksidir. Temel semptom sıkışma hissi olmakla beraber, tabloya sıkışma tipi idrar kaçırma eşlik edebilir ya da etmeyebilir¹.

Yaşlı popülasyonda idrar kaçırma hayat kalitesini bozan en önemli faktörlerden biridir². İdrar kaçırma düşmelere dolayısı ile travma ve hatta kırıklara neden olup, ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle tedavisi şiddetle önerilir. Tedavinin amacı; aşırı aktif mesane semptomlarını, normal işemeyi bozmadan, diğer organları etkilemeden düzeltebilmektir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar; antikolinergikler, trisiklik antidepresanlar, antiüretik hormon (ADH) analogları, östrojen, alfa blokerler, düz kas gevşeticileri, kalsiyum kanal blokerleri ve potasyum kanal açıcılarıdır. Literatürde bu ilaçların aşırı aktif mesanenin tedavisinde etkinlik, güvenilirlik ve hayat kalitesi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak yaşlı popülasyonda doğrudan yapılan çalışma sayısı azdır ve bu popülasyondaki sonuçları değerlendirmek için genellikle çalışmalarda yaşlı hasta havuzu kullanılmaktadır. Çoğu yaşlıda bu hastalıkla beraber başka hastalıklar vardır ve çalışmalarda bu komorbid durumlar değerlendirme dışı bırakılmaktadır. Çalışmalarda yaşlı hastalar kronolojik özelliklerine göre değil, fizyolojik durumlarına göre çalışmalara alınmaktadırlar. Bu nedenle yaşlı popülasyondaki sonuçlar daha çok çıkartım şeklindedir.

Antikolinergikler (Antimuskarinikler)

Mesane kasılması temel olarak asetilkolinin indüklediği postganglionik parasempatik muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinden olmaktadır. Muskarinik reseptörler M1-M5 olmak üzere 5 tiptir. M1, M2 ve M3 mesanede bulunur. M2 ve M3 reseptörler, detrüörle beraber tüm mesane yapılarında bulunurlar. M2/M3 oranı yaklaşık 3-4/1 olmasına rağmen

mesane kasılmasında en önemli reseptör M3'tür. M2 reseptör fonksiyonu net olmamakla beraber, M3 etkisini düzenlediği ileri sürülmektedir. Ayrıca M2 reseptörün uyarılmasının, sempatik aracılı düz kas gevşemesini önlediği gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, mesanenin bazı hastalıklarında M2 reseptörlerin mesane kasılmasına doğrudan katkı sağladığı da gösterilmiştir.

Aşırı aktif mesane tedavisinde Oksibutinin, Tolterodin, Trospium, Propiverin, Darifenasin, Solifenasin ve Fesoterodin kullanılmaktadır. Genel olarak antimuskarinikler tersiyer ve kuarterner aminler olmak üzere 2'ye ayrılır. Tersiyer aminler, lipofiliktir, daha az yüklü, iyi emilirler ve santral sinir sistemi (SSS)'ne geçebilirler. Kuarterner aminler (Trospium) iyi emilmezler, SSS'ne geçmeleri sınırlıdır, SSS yan etkileri daha az rapor edilmiştir. Çoğu karaciğerde P450 enzim sistemiyle elimine edilirler. Ancak Trospium renal tübüllerden sekresyona uğrar. Genel olarak organ selektivitesi yetersizdir.

Aslında normal şartlarda mesanenin dolum fazında parasempatik aktivite olmamasına rağmen, antikolinergikler temel olarak mesanenin dolum fazında etkilidirler. İlk idrar hissini geciktirir ve detrüör kasılmalarının amplitüdünü azaltır. İstenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını ve sıkışma hissini azaltıp fonksiyonel kapasite artırır. Kompetitif antagonist oldukları için işeme anında meydana gelen masif asetilkolin salınımı nedeniyle bu anda etkileri zayıflar ve işemeyi etkilemezler. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu ya da detrüör yetmezliği, intestinal obstrüksiyonu, Myastenia gravis ve aritmileri olan hastalarda kontrendikedir.

Yapılan çalışmalarda antikolinergiklerin tamamının plasebodan daha etkin olduğu gösterilmiştir³. Değişik çalışmalarda etkinliğin değerlendirmesinde değişik parametreler kullanılmasına rağmen genel olarak kullanılan; urge sayısında ortalama değişiklik, inkontinans atak sayısında ortalama

değişiklik, işeme sayısında ortalama değişiklik, kontinan olan hasta sayısı, normal işeme sıklığına dönen hasta sayısı ve işeme hacminde ortalama değişiklik gibi parametrelerde plaseboya göre anlamlı iyileşme sağlamaktadırlar³.

Tolerabiliteleri iyidir ve plasebo ile karşılaştırıldığında hiçbirinde ciddi yan etki profili plasebodan farklı değildir. İlaçların tamamı sağlıkla ilgili yaşam kalitesini artırmaktadır. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kaşıntı, konstipasyon, baş ağrısı, bulanık görmedir³. Bu yan etkiler antikolinergiklerin tüm vücutta dağılım gösteren muskarinik reseptörlere olan affinitelerinden kaynaklanmaktadır. Bu yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı sadece Oksibutinin 7,5-10 mg/gün ve 15mg/gün formülasyonlarında plasebodan anlamlı olarak daha fazladır.

Ağız kuruluğu, parotis bezindeki M3 reseptörler aracılığı ile ortaya çıkar. % 4-70 arasında geniş bir aralıkta görülür. İlaçların hepsinde plasebodan daha siktir (RR: 2,15-5,90). RR darifenasin, fesoterodin, solifenasin ve tolterodin artan dozları ile artar. Ancak Oksibutinin ve propiverinin artan dozları ile artmaz. Karşılaştırmalı çalışmalarda Tolterodin 4 mg ER ile görülme sıklığının Oksibutinin 7,5 mg'dan daha az olduğu gösterilmiştir³.

Bulanık görme de M3 reseptör aracılığı ile ortaya çıkar. Oksibutinin 15 mg/gün ve 20 mg/gün, Propiverin 20, 30 ve 45 mg/gün, Solifenasin 10 mg/gün ve Tolterodin 4 mg/gün ER formülasyonlarının kullanımı ile diğer formlara göre daha sık gözlenmektedir. Antimuskariniklerin hepsi M3 reseptör üzerinden konstipasyona neden olur[4]. Kadınlarda daha siktir. Darifenasin 7,5 ve 15 mg/gün, Propiverin 20 mg/gün, Solifenasin 5 ve 10 mg/gün, Tolterodin 4 mg/gün ER ve Trosipium 40 mg/gün formülasyonlarının kullanımı ile diğer formlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Eritem ve kaşıntı Oksibutinin TDS 3,9 mg/gün, yorgunluk Tolterodin ER 4 mg/gün, terleme Solifenasin 5 mg/gün ve üriner retansiyon Oksibutinin 7,5-10 mg/gün ile anlamlı olarak daha yüksek oranlarda görülür³.

Kardiyovasküler Sistem (KVS) hastalıkları ve AAM yaş ile artmaktadır. Antikolinergiklerin KVS üzerindeki etkileri nedeni ile bu ve diğer komorbiditeler nedeni ile de birçok ilaç kullanan yaşlı popülasyonda kullanımında dikkatli olmak gereklidir^{5,6}. Antikolinergiklerin kalp hızı ve QT üzerine etkileri vardır. Bu konuda yapılan çalışmalarda Propiverin ve Tolterodin (çalışma sonuçları çelişkili) kalp hızını artırdığını, Oksibutinin, Darifenasin, Solifenasin ve Trosipium'un kalp hızı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir⁷⁻¹³. Antikolinergikler-

QT uzaması üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda Solifenasin ve Tolterodin'in (çalışma sonuçları çelişkili) QT uzamasına neden olduğu ve Oksibutinin, Propiverin, Darifenasin, ve Trosipium'un QT üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir^{7, 11-15}.

Muskarinik reseptörlerin hepsi beyinde tanımlanmıştır¹⁶. M1 reseptörleri hipokampal ve kortikal dokuda bulunur. Özellikle hafıza ve öğrenmede önemlidirler. İlaçların M1 reseptör affinitesi bilişsel yetmezlikle ilişkilidir¹⁷. Normal yaşlanma ile santral sinir sistemi (SSS)'nin kolinerjik aktivitesi azalır. Bu durum asetilkolin konsantrasyon azalması ya da muskarinik reseptör dansitesinde ya da fonksiyonunda azalma ile olur[16]. Bu nedenle yaşlı hastalarda antikolinergik ilaçların SSS üzerindeki etkileri genç hastalardan farklı olabilir. Ancak antikolinergiklerin santral etkilerinin görülmesi için kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçmeleri gereklidir. Bir ilacın lipofilikliği, polaritesi, moleküler çapı ve yapısı KBB'ni geçip geçemeyeceğini belirler¹⁸. Antikolinergiklerin SSS'ndeki yan etkileri baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk ve kognitif etki olarak özetlenebilir. Serebrovasküler olay ya da kan beyin geçirgenliği etkileyen başka hastalığı olanlarda, azalmış muskarinik reseptör aktivitesi olanlarda, ilaç atılımında yaşa bağlı değişiklikler gelişen ve birden fazla ilaç kullanan hastalarda risk daha fazladır³. Yapılan çalışmalarda serebral korteksteki M1 reseptörlerine oksibutinin dışındaki ilaçların bağlanmadığı anlaşılmıştır¹⁹. Oksibutinin molekülün boyutu ve yapısı KBB'ni geçmeye uygundur ve M1 ve M3 reseptörlerine orta derecede selektivitesi vardır¹⁷. KBB'ni en fazla geçen molekül Oksibutinin ve bunu tolterodin takip eder¹⁸. Darifenasin ve trosipium KBB'ni geçmez¹⁸.

Trisiklik Antidepresanlar (İmipramin)

İmipraminin detrusor kası üzerine güçlü inhibitör etkisi vardır. 25-150 mg/gün dozlarda %60 başarı bildirilse de çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür, ilacın yan etkisi fazladır ve ilaç dozunu ayarlamak zordur[20]. Temelde diğer antikolinergiklere yardımcı olmak amacıyla kullanılır.

ADH Analogları (Desmopressin)

Desmopressin ile ilgili çalışmalar kısa sürelidir ve yaşlı hasta sayısı azdır. Yan etkileri nedeniyle yaşlı hastalar çok iyi monitorize edilmelidir[21]. Buna rağmen hastaların %22'sinde hiponatremi gelişir. Bu hastaların 1/5'inde sodyum seviyesi 130mmol/L altındadır. Bu nedenle yaşlılarda rölatif olarak güvenlidir. Hiponatremi, böbrek ve kalp yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

Östrojen

Östrojen fizyolojik düzeylerde üretral kapanma basıncını arttırır, üretral kan akımını, üretral alfa adrenerjik reseptörle-

ri, periüretral kollajen dokuyu arttırır ve üriner enfeksiyonları azaltır. Östrojen tedavisi AAM'si olan hastalarda atrofiyi düzelterek semptomlarda iyileşme sağlayabilir²².

KAYNAKLAR

1. Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society*. Urology, 2003. **61**(1): p. 37-49.
2. Monz, B., et al., *Patient characteristics associated with quality of life in European women seeking treatment for urinary incontinence: results from PURE*. Eur Urol, 2007. **51**(4): p. 1073-81; discussion 1081-2.
3. Chapple, C.R., et al., *The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis*. Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 543-62.
4. Bharucha, A.E., et al., *Differences between painless and painful constipation among community women*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 604-12.
5. Andersson, K.E. and B. Olshansky, *Treating patients with overactive bladder syndrome with antimuscarinics: heart rate considerations*. BJU Int, 2007. **100**(5): p. 1007-14.
6. Steinman, M.A., et al., *Polypharmacy and prescribing quality in older people*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(10): p. 1516-23.
7. Hussain, R.M., et al., *Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence*. Br J Clin Pharmacol, 1996. **41**(1): p. 73-5.
8. Abrams, P., et al., *Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome*. Int J Urol, 2006. **13**(6): p. 692-8.
9. Olshansky, B., et al., *Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants > or = 50 years*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2008. **13**(4): p. 241-51.
10. Brynne, N., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1997. **35**(7): p. 287-95.
11. Rentzhog, L., et al., *Efficacy and safety of tolterodine in patients with detrusor instability: a dose-ranging study*. Br J Urol, 1998. **81**(1): p. 42-8.
12. Michel, M.C., et al., *Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study*. Drug Saf, 2008. **31**(6): p. 505-14.
13. Breuel, H.P., et al., *Safety and tolerance of trospium chloride in the high dose range*. Arzneimittelforschung, 1993. **43**(4): p. 461-4.
14. Christ, T., et al., *Electrophysiological profile of propiverine--relationship to cardiac risk*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2008. **376**(6): p. 431-40.
15. Serra, D.B., et al., *QT and QTc interval with standard and suprathreshold doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder*. J Clin Pharmacol, 2005. **45**(9): p. 1038-47.
16. Levey, A.I., et al., *Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies*. J Neurosci, 1991. **11**(10): p. 3218-26.
17. Kay, G.G. and L.J. Granville, *Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly*. Clin Ther, 2005. **27**(1): p. 127-38; quiz 139-40.
18. Scheife, R. and M. Takeda, *Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly*. Clin Ther, 2005. **27**(2): p. 144-53.
19. Frankel, G., *Voiding function and dysfunction, bladder physiology and pharmacology, and female urology*. A. J. Wein J Urol 2007; 177: 230-233. J Urol, 2007. **178**(1): p. 353; author reply 353.
20. Castleden, C.M., H.M. Duffin, and R.S. Gulati, *Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability*. Age Ageing, 1986. **15**(5): p. 299-303.
21. Weatherall, M., *The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis*. NeuroUrol Urodyn, 2004. **23**(4): p. 302-5.
22. Hextall, A. and L. Cardozo, *The role of estrogen supplementation in lower urinary tract dysfunction*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2001. **12**(4): p. 258-61.