

Kadınlarda Stres Üriner İnkontinansın Farmakolojik Tedavisi

Pharmacotherapy For Stress Urinary Incontinence In Women

Hatice KANSU ÇELİK, Burcu KISA KARAKAYA, Orhan Seyfi AKSAKAL, Özlem EVLİYAOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Ankara, Türkiye

ÖZ

Üriner inkontinans kadınları zayıflatan ve sıkıntıya sokan yaygın bir durumdur ve genellikle rapor edilmez ve tedavi edilmezler. Stres üriner inkontinans (SÜİ) en yaygın inkontinans tipini oluşturmaktadır. SÜİ yüksek prevalansı ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri nedeniyle önemini korumakta olan bir hastalıktır. Bu durum sosyal izolasyon, psikolojik rahatsızlık, fiziksel aktivitelerden kaçınma ve seksüel disfonksiyonla ilişkilidir. SÜİ'nin tedavisinde konservatif, medikal tedavi ve cerrahi yer almaktadır. Stres üriner inkontinansın tedavisi bireyselleştirilmelidir. Medikal tedavi, cerrahi olmak istemeyen ya da cerrahinin kontraendike olduğu kadınlarda alternatif bir seçenek olabilir. Ameliyat olamayan ya da ameliyatı istemeyen hastalar için de cerrahi dışı yöntemler bir seçenek olabilmektedir. Cerrahi dışı tedavi seçeneklerinden birisi de farmakoterapidir. Alfa reseptör agonitleri, beta reseptör agonistleri, beta reseptör antagonistleri, trisiklik antidepressanlar, antikolinerjikler, serotonin-adrenalin geri alım inhibitörleri ve östrojenleri içeren çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar içerisinde SÜİ tedavisi için onay alan tek ilaç duloksetindir. Bu derlemede diğer ajanlarla birlikte duloksetin tedavisinin özellikleri ve dikkat edilmesi gereken noktalar ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Stres üriner inkontinans, farmakoterapi, duloksetin

ABSTRACT

Urinary incontinence is a widespread debilitating and distressing condition in women and generally under-reported and undertreated. Stress urinary incontinence (SUI) is the most common type of incontinence. This condition is associated with social isolation, psychological impairment, restriction of physical activities and sexual dysfunction. Treatment options for SUI include conservative, medical treatment and surgery. Treatment of SUI should be individualized. Pharmacotherapy may be alternative options in women who do not wish to undergo a surgery or whose the surgery is contraindicated. Various drugs, including alpha receptor agonists, beta receptor antagonists, serotonin-adrenaline re-uptake inhibitors, and estrogen have been used. Among these agents, duloxetine is the only drug that has obtained approval for the treatment of SUI. In this review, the features of duloxetine therapy together with the other agents and the important aspect to be considered are discussed.

Keywords: Stress urinary incontinence, pharmacotherapy, duloxetine

Giriş

Stres üriner inkontinans (SÜİ) Uluslararası Kontinans Cemiyeti tarafından fiziksel efor, öksürme ya da hapşırma esnasında istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (1). Üriner inkontinans toplumda yüksek oranlarda görülmesi, yaşam kalitesini ve cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (2). 17 bin katılımcıyı içeren 4 Avrupa ülkesinin katıldığı bir ankette, kadınların %35'inde üriner inkontinans saptanmıştır ve SÜİ en yaygın inkontinans tipini oluşturmuştur. Çalışmada kadınların %30'u karışık tip inkontinans tariflerken %50'sinde sadece SÜİ bulunmaktadır (3).

İdrar kaçırma hakkında halk bilinçli olmasına rağmen bunun daha az rapor edildiği bilinmektedir. Utanma, cerrahi korkusu, yaşlanmanın bir doğal sonucu olarak düşünme ve eldeki tedaviler hakkında yeterli bilgi sahibi olmama gibi nedenlerden dolayı kadınların sadece üçte birinin tedavi almak amacıyla sağlık kuruluşuna başvurduğu tahmin edilmektedir. SÜİ'nin tedavisinde davranış tedavileri, pelvik taban kas egzersizleri, elektrik stimülasyonu, bariyer metotlar, bulking ajanlar ve cerrahi olmak üzere çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Bazı

ürojinekologlar SÜİ için primer tedavide cerrahi kullanma eğiliminde olsa da özellikle ko-morbidite nedeniyle cerrahi tedavi uygulanamayan ve cerrahi istemeyen hastalar için cerrahi dışı tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır.

Kadın kontinansı bazı anatomik ve fonksiyonel mekanizmaların karşılıklı etkileşimi sayesinde sürdürülür. SÜİ patogenezi ile ilişkili anatomik faktörlerin arasında üretral destek, mesane boynu ve üretral kas fonksiyonu yer almaktadır (4). Bu faktörler farmakolojik yöntemler ile tedavi edilemezler. SÜİ'na sahip kadınlarda yaş eşleştirilmiş kontinans kadınlar ile karşılaştırıldığında dinlenme üretral basınçları azalmış olarak saptanmıştır (5). Üretral basınçların artması ile SÜİ'na iyileşmesi olabileceği fikri rasyonel görünmektedir. Üretral kapanma basıncını arttıran faktörler arasında üretral düz kas tonusu ve lamina propria'daki özelliklerden yer almaktadır. Üretra içi basıncı etkileyen faktörler hakkında hala veriler yetersiz olmasına rağmen, üretral tonusun önemli bir kısmının alfa adrenerjik reseptör stimülasyonu sonucu üretra düz kas hücreleri içine salınan nörepinefrinin sağladığına dair farmakolojik kanıtlar bulunmaktadır. Östrojen eksikliği olan yaşlı kadınlarda mukozal fonksiyonların bozulması da SÜİ için

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Hatice Kansu Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Talatpaşa Bulvarı,

Samanpazarı, Altındağ Ankara, Türkiye

Tel/Phone:0505 7786372

E-mail: h_kansu@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 09/05/2017

Kabul Tarihi/Accepted: 06/07/2017

diğer bir katkı sağlayıcı faktördür.

Şu anda SÜİ tedavisi için hiçbir ilaç Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmamıştır. SÜİ için off-label olarak kullanılan bu ilaçların etkinliği ve güvenliği hakkında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Tedavide kullanılan başlıca farmakolojik ilaçları alfa adrenerjik reseptör agonistleri, beta adrenerjik reseptör

agonistleri, beta adrenerjik reseptör antagonistleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin-nörepinefrin geri alım inhibitörleri, östrojenler ve daha az olarak kullanılan antikolinerjikler ve bazı mikst etkili ajanlar (propiverine ve flavoxate) oluşturmaktadır (6). Bu amaçla kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1 : Kadınlarda SÜİ tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaçlar ve etki mekanizmaları

İlaçlar	Dozaj	Etki mekanizması
Östrojen replasman tedavisi	Lokal ve sisemik farklı dozlar mevcut	Üretral kapanma basıncını artırır Mesanenin duyuşal eşiğini artırır Mesane ve üretrada epitelya hücre sayısını artırır alfa adrenerjik reseptör sayı ve duyarlılığını artırır
Alfa adrenerjik reseptör agonistleri 1-Non-selektif a-Efedrine ve norefedrine b-Psödoefedrin c-Phenylpropanolamine 2-Selektif Alfa-1 adrenerjik resept. Agon. (midodrine ve methoxamine)	Efedrine: 25-50 mg, günde 2 yada 3 defa Norefedrine: 50-100 mg, günde 2 yada 3 defa	Üretral kapanma basıncını artırır Üretral düz kas kontraksiyonunu stimüle eder
Beta adrenerjik reseptör antagonisti Propriolol	Veri yok	α reseptörlerdeki nöradrenalin aktivitesini güçlendirerek üretral çıkış basıncını artırır
Trisiklik antidepresanlar İmipramin	25 mg/gün, haftalık 25-50 mg artırılarak maximum 150 mg/gün	Üretral düz kastaki NA'nin kontraktilite etkisini artırır (üretrada adrenerjik sinir uçlarındaki NA geri alınımını inhibe ederek) Sistemik antikolinerjik etki
β -adrenerjik reseptör agonisti Klenbuterol	Veri yok	Üretradaki çizgili kas sfinkter kontraktilitesini artırır (nöromusküler bileşkedeki asetilkolini güçlendirerek)
Serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörleri Duloxetine	20-40 mg/gün, Öneri 40 mg/ günde 2 defa	Sakral spinal kordda serotonin-noepinefrin geri alımını inhibe ederek üretral çizgili sfinkter kasın kontraktilitesini artırır Pudental sinir innervasyonunu stimüle etmek
Antikolinerjikler Tolterotin	Veri yok	Mesane düz kasında muscuranik reseptörlerine asetilkolin bağlanmasını bloke eder
Mikst etkili ajanlar Propiverin ve flavoxate	Veri yok	Mesane düz kasına kalsiyumun girişini bloke ederek antimuskuranik etki eder

Kaynak 6'dan alıntı yapılmıştır

SÜİ tedavisi için kullanılan ilaçlar

α -Adrenerjik reseptör agonistleri

Hayvan modellerinde mesane dolumu sırasında mesane çıkış rezistansını artırması ile etki ettiği gösterilen α -adrenerjik reseptör agonistleri SÜİ tedavisinde yaygın şekilde kullanılmıştır (7). Bu grupta en çok kullanılan ajanlar adrenalin ve nörepinefrindir (Fenilpropalamin). Open-label ve kontrollü klinik çalışmalarda efedrin günde 3-4 defa 25-50 mg ve nörepinefrin günde 2-3 defa 50-100 mg dozlarında kullanıldığında, SÜİ tedavisinde etkin oldukları gösterilmiştir (8,9). Eş zamanlı östrojenlerle ve konservatif tedavilerle kombine olarak

kullanılmasına rağmen bu tedavilerin uzun süreli kullanımını içeren randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Sekiz randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, günde iki kez 50 mg dozunda uygulanan fenilpropalaminin SÜİ hastalarının %0-14'ünde kür ve semptomların %19-60 oranlarında düzelme yaptığı bildirilmiştir (10). FDA tarafından kadınlarda bu ilaç hemorajik inmelere yol açabileceği gerekçesi ile kullanımdan kaldırılmıştır. Üretral α - adrenerjik reseptörlere spesifik olmayan bu ilaçların kullanımı ile ayrıca kan basıncında yükselme, uyku bozuklukları, bulantı, ağızda kuruluk hissi, baş ağrısı, tremor, çarpıntı, kalpte ritim bozuklukları oluşabilmektedir. α 1-adrenerjik reseptör agonistlerinden midodrin ve metoksamin tedavileri ile de ılımlı sonuçlar elde edilmekle birlikte yan etkileri nedeniyle bu ajanlar da

rutin kullanıma girememiştir (11-13). Yeni selektif alpha1A/1L-adrenoreseptör (parsiyel antagonist) olarak kullanılan Ro-125-1240 kullanıldığı dozda kan basıncında yükselme yapmadan üretral basınçta maksimum artış sağlamaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, haftalık SÜİ epizotları, ortalama ped sayısı ve ped değişim sayısı anlamlı derecede daha az bulunmuş. Tedaviye bağlı yan etkiler geçici ve hafif-orta derecede saptanmıştır (14).

β-Adrenerjik reseptör antagonistleri

SÜİ tedavisinde β-adrenerjik reseptör antagonistlerinin rolü oldukça sınırlıdır. β-adrenerjik reseptör antagonistlerinin üretradaki β-adrenerjik reseptörlerdeki nörepinefrinin etkisini güçlendirerek ve üretral basıncı artırarak üriner kontinansa yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu düşünce ile propranolol kullanılarak yapılan sınırlı sayıda çalışmada SÜİ üzerine etkili olduğu gösterilmiştir, fakat bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (15,16). Ayrıca ciddi kardiyak ve etki ve ortostatik hipotansiyon gibi potansiyel yan etkileri olması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir.

β-Adrenerjik reseptör agonistleri

β-adrenerjik reseptör agonistleri nöromusküler bileşkedeki asetilkolini güçlendirerek üretral çizgili sfinkterin kontraktilesini artırırken ayrıca mesane düz kasında gevşeme yaparak etki gösterir. Bu grupta üzerinde durulan tek ajan klenbuteroldür ve Japonya'da SÜİ tedavisi için onay almıştır. SÜİ üzerine etkisini araştıran çift-kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada iki klinik hastaların %73'ünde idrar kacıma sıklığında- kacıma miktarında azalma ve subjektif iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (17). Baska bir çalışmada 12 haftalık tedavide klenbuterol ve fizyoterapinin etkinliği karşılaştırılmış ve klenbuterol kullanan hastaların %76.9'unda SÜİ semptomlarında belirgin düzleme gösterilmiştir. SUI iyileşmesi fizyoterapi grubunda %52 ve kombine tedavi alan grupta ise %89.5 olarak saptanmıştır (18). Bu ajan kullanılarak yapılan çalışmalar yeterli olmadığı için rutin kullanıma girmemiştir. Tremor, taşikardi, aritmi, terleme ve baş ağrısı bu ilacın bilinen yan etkileridir.

Trisiklik antidepressanlar (TCA)

TCA'lar mesane kontraktilesini azaltabilir ya da üretra düz kaslarındaki nörepinefrinin kontraktilesinin artmasına neden olan adrenerjik sinir sonlarındaki nörepinefrin geri alımını inhibe ederek üretra içi basınçları artırabilir. Aynı zamanda sistemik antikolinergik etkiye sahiptirler. İmipramin uzun yıllardan beri çeşitli inkontinans durumlarında kullanılan bu gruptan bir ilaçtır. FDA enurezis nokturna için kullanımına onay vermiştir, üriner inkontinans kullanımı off-label'dir. Urge inkontinans tedavisinde etkili olarak gösterilmesine rağmen SÜİ tedavisi için kullanımını destekleyen plasebo kontrollü hiçbir çalışma bulunmamaktadır. İmipramin tedavisinin başlangıç dozu günlük 25 mg'dır ve yavaş doz arttırımı ile haftalık 25-50 mg artışlarla maksimum önerilen doz günlük 150 mg'dır. Bir prospektif çalışmada saf SÜİ olan 40 kadına günlük 75 mg imipramin tedavisi başlanmıştır. Hastaların %60'ında subjektif kontinans saptanırken tedaviden fayda gören hastaların ortalama maksimum uretral kapanma basınçları ve fonksiyonel üretra uzunlukları anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (MUCP; 77 vs 40 cmH₂O, Fonk. Üretra; 3 vs 2.3 cm) (19). Bu ilaç yüksek dozlarda alındığında ölümcül kardiyak aritmi veya iletim bloklarına neden olmaktadır. TCA'nın yan etkileri genellikle onların antikolinergik yan etkilerine (görmede bulanıklık, ağızda kuruluk, kabızlık ve ortostatik hipotansiyon gibi) bağlıdır ve kullanımını sınırlamaktadır. Ancak üzerinde yeterli araştırma

yapılmaması nedeniyle stres tipte idrar kaçıran hastaları için rutin olarak kullanılan bir ilaç olamamıştır

Antikolinergikler

Antikolinergikler mesane düz kasındaki reseptörlere asetilkolinin bağlanmasını bloke ederek etki gösterirler. Urge inkontinans için endikasyonları bulunmaktadır. Bu ajanlardan tolterodine ile plasebonun etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada SÜİ tedavisinde herhangi bir fark gözlenmemiştir (20).

Serotonin nörepinefrin geri alım inhibitörleri

Son dekatta yapılan hayvan çalışmalarında serotonin ve nörepinefrinin miksiyonun nöral kontrolünde önemli rol aldığı gösterilmiştir. Anestezisi edilmiş kedi model çalışmalarında serotonin 5-HT reseptör agonistlerinin mesanedeki parasempatik aktiviteyi baskıladıkları ve sempatik aktivite ile somatik aktiviteyi güçlendirdikleri gösterilmiştir. Bu etkileri sayesinde mesane gevşeyerek idrar depolanması artarken üretradaki basınçlarda da artma meydana gelir.

Bu grupta kullanılan ajanların başında duloksetin gelmektedir. Bu amaçla kullanımına bazı Avrupa ülkelerinde (2004) ve bizim ülkemizde de onay verilmesine rağmen FDA tarafından SÜİ için endikasyon almamıştır (21). Karaciğer tosisitesi ve suikid vakaları ile ilişkili endişelerden dolayı 2005'te Amerikada duloxetine piyasadan çekilmiştir (22). Duloksetin etkili olduğu serotonin ve NE reseptörleri medulla spinaliste özellikle işeme refleksinden sorumlu olunan Onuf nükleusu bölgesinde oldukça yoğundur. Onuf nükleusu üretral çizgili kas sfinktere olan innervasyonun başlangıç noktasıdır. 5-HT ve NE'nin sinaptik aralıkta geri alımını aynı anda inhibe ederek Onuf nükleusunun sürekli uyarımına, pudendal motor nöronların uyarılmasına ve depolama fazında ya da Valsalva anında çizgili kas sfinkter tonusunun artmasına yol açar. Depolama esnasında parasempatik innervasyonu da bloke ederek, mesane gevşemesine de yardımcı olur. İşeme sırasında Glutamatik sinyaller kesildiği ve asetilkolin yarıya artışı ile mesane kasıldıği için Duloksetin retansiyona yol açmamaktadır (23).

Duloksetinin 20 ve 40 mg'lık oral alınan kapsülleri bulunmaktadır ve stres inkontinans için günde iki kez uygulanan 40 mg dozu tercih edilmektedir. İlk haftalarda günde iki kez uygulanan 20 mg dozu da kullanılabilir. Doz titrasyonu önerilir ve günlük doz 120 mg'a kadar çıkılabilir. Duloksetin ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 12 saattir. Kontraendikasyonları gebelik ve emzirmedi (21).

Duloksetinin stres tipte idrar kaçıran kadınlarda etkinliği ve güvenliğini araştıran çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Duloksetinin SÜİ tedavisinde fayda ve zararlarını değerlendiren üç sistematik derleme bulunmaktadır (Cochrane ve Amerika Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı (US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)) (24-26). Duloksetin ile plasebo ve/veya pelvik taban kas egzersizlerinin karşılaştırıldığı 3944 yetişkini içeren 10 randomize çalışmada; çalışmaların biri dışında duloksetinin yaşam kalite anketlerinde ve subjektif iyileşmede daha etkili olduğu gözlemlenmiş olup sadece bir çalışmada plasebo ile duloksetin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Objektif kür açısından değerlendirildiğinde, stres ped test ve 24 saat ped ağırlık değişimi açısından duloksetinin faydası gösterilememiştir. AHRQ derlemesinde, sadece yaşam kalite skorlarını değerlendirmişler fakat sonuçlar arasında tutarsızlık olduğu bildirilmişlerdir. Bu çalışmada tedavi etmek için gereken sayıyı (number needed to treat (NNT)) 7 hasta için 143 olarak saptamışlar. En son yapılan meta-analizde, haftalık inkontinans epizotlarında değişim yüzdesi ve yaşam kalite anket skorlarında değişim duloksetin kullananlarda anlamlı olarak daha iyi

bulunmuş. Ayrıca NNT 1 hasta için 8 olarak bildirilmiştir. Her üç çalışmada da tedaviye bağlı acil yan etkiler benzer oranda ve düşük olarak saptanmış. Duloksetinin tek başına ya da pelvik taban egzersizleri ile birlikte kullanılmasının plasebo ile karşılaştırıldığı iki çalışmada ise pelvik taban egzersizleri ile birlikte ya da tek başına kullanılmasının; sadece pelvik taban egzersizi uygulanan ya da plasebo uygulanan hastalara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (27, 28). Üriner inkontinansın duloksetinin yaşlı hastalarda güvenle kullanılıp kullanılmayacağı endişesini de birlikte getirmektedir. Duloksetinin yaşlı hastalarda da etkili ve güvenli olacağı hakkında yayınlar bulunmaktadır. Etkili olduğunun gösterilmesine rağmen başlanan hastaların duloksetin tedavisineuzun süre devam etmemektedirler. Son zamanlarda yapılan bir derlemede hastaların %68'inin tedaviye başladıktan 4 hafta sonra ilacın yan etkilerine bağlı ilacı kestikleri, 1 yılın sonunda ise sadece hastaların ilaca %9 oranında devam ettikleri ve %82'sinin cerrahi tedavi istedikleri saptanmıştır (26).

Duloksetin kullanımı ile bildirilen en sık yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgili olup; bunlar arasında bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık ve ishal bulunmaktadır. Diğer yan etkiler arasında iştahsızlık, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, terleme, sıcak basması, görme bulanıklığı, libido azalması, ejakülasyon gecikmesi ve orgazm problemleri bulunmaktadır. Bu etkilerin büyük kısmı serotonin ve NE seviyelerinin artışı ile ilişkilidir ve genellikle hafif orta derecede olup tipik olarak ilk birkaç haftada ilacın devamı esnasında kaybolmaktadır. Depresyon tedavisi gören hastalarda özellikle tedavinin ilk haftalarında intihar düşüncesi oluşması önemli bir durumdur. Duloksetinin bu konuda diğer antidepressan ilaçlardan farklılığı gösterilmemesine rağmen bu konuda dikkatli olunması önerilmektedir (21). Tedavi sırasında nadir de olsa serotonin sendromu görülebilir. Serotonin düzeyini artıran diğer antidepressanların ya da bu ilaçların yıkımında rol alan P450 gibi enzimlerin inhibisyonuna yol açan diğer ilaçların birlikte kullanılması ile bu durum oluşabilmektedir. Pratikte çok sık kullanılan siprofloksasine eş zamanlı duloksetin tedavisini sonucu serotonin sendromu olgusu da bildirilmiştir (29). Duloksetinin yan etkilerinin doza bağımlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle daha düşük dozlarda kullanımı sağlayacak kombine tedavi arayışları başlamıştır. Bir gözlemsel çalışmada duloksetinin 20, 40 ve 80 mg kullanımı ile yan etki profili karşılaştırılmış ve düşük dozlarda yan etkinin en az olduğunu ve hiçbir hastada intihar girişimi olmadığı bildirilmiştir (30). Başka bir çalışmada alfa-2-adrenerjik reseptör antagonistleri ile birlikte kullanıldığında daha düşük dozlarda etkili olduğu gösterilmiştir (31). Ancak bu durum henüz klinik çalışmalarla desteklenmemiştir.

Venlafaksin diğer bir serotonin norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Çok daha yüksek dozlarda duloksetine benzeri etki yapmaktadır. Son çalışmalar duloxetine serotonin ve NE transport bölgesine bağlanma afinitesinin venlafaksine göre çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (32). 2013'te National Institute for Clinical and Health Excellence (NICE) klavuzunda duloxetine SÜİ tedavisinde rutinde ikincil tedavi olarak kullanılmamasını, cerrahiye aday olmayan ya da cerrahiye alternatif farmakoterapi tedavisi isteyen kadınlarda düşünülebileceğini önermiştir (33). Diğer bir klavuz olan European Association of Urology (EUA) SÜİ tedavisinde farmakoterapinin etkinliği ve yan etkilerinden dolayı kullanımının sınırlı olduğunu bildirmesine rağmen bu grup ilaçlarda duloksetinin kanıt düzeyi 1B olarak önermiştir (34).

Östrojen replasman tedavisi

Kadın kontinansında rol alan tüm yapılar (genital ve üriner trakt) östrojen sensitiftirler. SÜİ sıklığı menapoz döneminde pik yapar ve menapoz sonrası azal-

ma gösterir. Östrojen replasman tedavisi üretral kapanma basıncını arttırma, mesanede idrar hissi eşik değerini yükseltme, mesane ve üretrada epitelyal hücre sıra sayısında artış ve α -adrenerjik reseptör sayı ve duyarlılığında arttırma yapmaktadır. 2012'de, 19.676 hastayı içeren 34 çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde, plasebo ile karşılaştırıldığında östrojen kullanımı ile inkontinans iyileşme olabileceği saptanmıştır. Yine bu derlemede lokal kullanımında bazı faydalar gösterilmesine rağmen sistemik tedavinin (kombine equine östrojen kullanımı ile) önceden olan durumu daha da kötüleştirilebileceği bildirilmiştir (35). 87 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, postmenapozal dönemde lokal olarak verilen östrojenin tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlardan korunmada ve sıkışma semptomlarında iyileşme yaparken SÜİ'de faydası olmadığını göstermiştir (36).

Mikst etkili ajanlar

Propiverin ve flavoksat gibi mikst etkili ajanlar genelde urge inkontinansı tedavi etmek amacıyla oksibutinine eklenerek kullanılırlar. Propiverin antikolinergik etkisinin yanında NA geri alımını inhibe eder ve ayrıca Ca antagonistleri olarak görev yapar. Japonyada yapılan bir çalışmada saf stres inkontinansında da etkili olduğu gösterilmiştir (37). Plazmadaki katekolamin seviyelerini, nabız sayısı ve kan basıncını arttırmadan fonksiyonel üretral uzunluğu ve maksimum üretral kapanma basıncını arttırarak hem stres hem de urge inkontinansında etkili olmaktadır. Ratlarda yapılan bir çalışmada mesanedeki kaçak nokta basınçlarını ve üretra duvarındaki katekolaminleri arttırdığı gösterilmiştir (38).

Flavoksat direk düz kasta spazmolitik etki yapar, antikolinergik etkiyi devam ettirir ve aynı zamanda lokal anestetik etkiye sahiptir. Fosfodiesterazların inhibisyonunu ortaya çıkarır ve orta derecede Ca antagonistidir. Bu etkilerinden dolayı urge inkontinansın tedavisinde endikedirler (39).

Tartışma

Stres tipte idrar kaçırma yüksek prevalansı olması ve sosyal izolasyon, psikolojik problemler, fiziksel aktivite azalması ve seksüel disfonksiyona neden olması yönüyle önem taşıyan bir hastalıktır. Pratikte cerrahi tedavi yöntemleri daha çok tercih edilmektedir. Bununla birlikte hastaların yaşlı olması, beraberinde sistemik hastalıklarının bulunması gibi nedenlerle cerrahi tedavilerin uygulanmadığı veya hastaların cerrahi tedaviyi istememeleri nedenleriyle cerrahi dışı yöntemlerle tedaviler de gündeme gelmiştir. SÜİ'nin cerrahi dışı tedavilerinde yer alan oral farmakolojik ajanlar genellikle off-label olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kanıtlanmış etkinliklerinin olmaması ve rahatsız edici yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (6). Non-selektif α -adrenerjik reseptör agonistleri tedavide önemli role sahiptir, ancak riskleri ve yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma girememişlerdir (8,9). Midodrin Portekizde, fenilpropalamin ise Finlandiyada SÜİ tedavisi için onay almıştır. Fenilpropalamin hemorajik inme riski nedeni ile Amerikada FDA tarafından piyasadan geri çekilmiştir. Henüz deneysel çalışmaları sürdürülen selektif α -adrenerjik reseptör agonistlerinin (α 1A ve α 2 reseptör agonistleri) umut verici olduğunu bildirilmektedir (11-13). Henüz ruhsat almamış oldukları için yeterli klinik çalışma verileri de bulunmamaktadır. B-adrenerjik reseptör antagonistleri (Propriolol) SÜİ tedavisinde etkin olduğu gösterilmesine rağmen randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması ve ilacın ciddi kardiyak yan etkileri bulunmasından dolayı bu amaçla kullanımını sınırlamaktadır (15,16). B-adrenerjik reseptör agonistlerinin çok az çalışmada SÜİ tedavisinde klinik olarak etkinliği gösterilmiştir. Klenbuterol Japonyada SÜİ tedavisinde onay almıştır (17). Tri-

siklik antidepresanlar asıl olarak urge inkontinans tedavisinde kullanılmaktadır, SÜİ'ta etkili olduğunu gösteren placebo kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Antikolinergik etkileri yaygın olarak kullanımını engellemektedir. Bu grupta en sık kullanılan imipraminin hiçbir inkontinans tedavisinde onayı bulunmamaktadır (19). Östrojen replasman tedavisinin SÜİ'ne olan etkisi tartışmalıdır. Lokal östrojen tedavisinin faydası ise sınırlıdır. Bununla beraber, östrojen replasman tedavisi önceden var olan inkontinansı şiddetlendirebilmektedir (35). Mikst etkili ajanlar urge inkontinans tedavisinde oksibutinine ek olarak kullanılmaktadır. SÜİ tedavisinde etkinliği gösterilememiştir (37-39). SÜİ tedavisinde yapılan birçok kontrollü çalışmalar temel alındığında serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin ümit vadetmektedir. SÜİ tedavisi için Avrupa ülkelerinde ve bizim ülkemizde onaylı olmasına rağmen Amerikada henüz off-label'dir. Ancak nispeten yeni bir ilaç olması nedeniyle yapılan meta analizler henüz çok az sayıdadır. Cochrane, AHRQ ve Maund ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizlerde duloksetinin plaseboya göre inkontinans epizot sıklıklarında ve yaşam kalite anket skorlarında anlamlı olarak daha etkili olduğu bildirilmekle beraber özellikle bulantı gibi yan etkilerin sıklığına dikkat çekmişlerdir (24-26). Duloksetinin stres tipi idrar kaçırma tedavisindeki etkinliği daha çok placebo ile karşılaştırılarak gösterilmiştir. Bununla birlikte cerrahi dışı diğer tedavi yöntemleri ile de karşılaştırılması gereklidir. Yapılan iki çalışmada duloksetin tedavisine pelvik taban kas egzesizlerinin eklenmesi ile birlikte tedavinin etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (27,28). 2013'te National Institute for Clinical and Health Excellence (NICE) klavuzunda duloksetinin SÜİ tedavisinde rutinde ikincil tedavi olarak kullanılmamasını, cerrahiye aday olmayan ya da cerrahiye alternatif farmakoterapi tedavisi isteyen kadınlarda düşünülebileceğini önermiştir (33). Diğer bir klavuz olan European Association of Urology (EUA) SÜİ tedavisinde farmakoterapinin etkinliği ve yan etkilerinden dolayı kullanımının sınırlı olduğunu bildirmesine rağmen bu grup ilaçlarda duloksetini kanıt düzeyi 1B olarak önermiştir (34). Sonuç olarak SÜİ tedavisinde konservatif tedaviden cerrahiye kadar olan aşamalarda oluşan boşluk için etkin farmakolojik tedavilerin kullanılması gündemdedir. Tedavi amacıyla onay almamış çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Güvenlik açısından yapılan araştırmalarda bu ilaçların yeterli etkinliği gösterilememiştir. Buna rağmen Avrupa ve Türkiye'de SÜİ tedavisi için tek ruhsatlandırılmış ilaç olan duloksetin gelecek için ümit vadetmektedir. Bugün itibarıyla, SÜİ tedavisi için ideal farmakolojik ajan henüz bulunmamaktadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society.. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 Jan;61(1):37-49
2. Oh SJ, Ku JH, Choo MS, Yun JM, Kim DY, Park WH. Health-related quality of life and sexual function in women with stress urinary incontinence and overactive bladder. *Int J Urol*. 2008 Jan;15(1):62-7
3. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int*. 2004 Feb;93(3):324-30
4. DeLancey JOL. The pathophysiology of stress urinary incontinence in women and its implications for surgical treatment. *World J Urol*. 1997;15(5):268-274
5. Hilton P, Stanton SL. Urethral pressure measurement by microtransducer: the results in symptom-free women and in those with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*. 1983 Oct;90(10):919-33
6. Malallah MA, Al-Shaiji TF. Pharmacological treatment of pure stress urinary incontinence: a narrative review. *Int Urogynecol J*. 2015 Apr;26(4):477-85.
7. Brune ME, O'Neill AB, Gauvin DM, Katwala SP, Altenbach RJ, Brioni JD, et al. Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models. *J Urol*. 2001 Oct;166(4):1555-9
8. Diokno AC, Taub M. Ephedrine in treatment of urinary incontinence. *Urology*. 1975 May;5(5):624-5
9. Collste L, Lindskog M. Phenylpropanolamine in treatment of female stress urinary incontinence. Double-blind placebo controlled study in 24 patients. *Urology*. 1987 Oct;30(4):398-403.
10. Agency for Healthcare Policy and Research. Urinary Incontinence Guideline Panel. Urinary Incontinence in Adults: Clinical Practice Guideline (AHCPR publication #92-0038). Rockville, MD, US Dept. of Health and Human Services, 1992.
11. Alhasso A, Glazener CM, Pickard R, N'dow J. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001842
12. Radley SC, Chapple CR, Bryan NP, Clarke DE, Craig DA. Effect of methoxamine on maximum urethral pressure in women with genuine stress incontinence: a placebo-controlled, double-blind crossover study. *Neurourol Urodyn* 2001;20(1):43.
13. Weil EH, Eerdmans PH, Dijkman GA, Tamussino K, Feyereis J, Vierhout ME, et al. Randomized doubleblind placebo controlled multicenter evaluation of efficacy and dose finding of midodrine hydrochloride in women with mild to moderate stress urinary incontinence: a phase II study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9(3):145.
14. Blue DR, Daniels DV, Gever JR, Jett MF, O'Yang C, Tang HM, et al. Pharmacological characteristics of Ro 115-1240, a selective alpha1A/1L-adrenoceptor partial agonist: a potential therapy for stress urinary incontinence. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):162-70.
15. Kaisary AV. Beta adrenoceptor blockade in the treatment of female stress urinary incontinence. *J d'Urol (Paris)* 1984;90:351
16. Gleason DM, Reilly RJ, Bottaccini MR, Pierce MJ. The urethral continence zone and its relation to stress incontinence. *J Urol* 1974;112:81.
17. Ishiko O, Ushiroyama T, Saji F, Mitsuhashi Y, Tamura T, Yamamoto K, et al. Beta(2)-adrenergic agonists and pelvic floor exercises for female stress incontinence. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Oct;71(1):39-44
18. Yasuda K, Kawabe K, Takimoto Y et al. A double blind clinical trial of a beta-2 adrenergic agonist in stress incontinence. *Int Urogynecol J* 1993;4:146.
19. Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Comparison of treatment outcomes

- for imipramine for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Oct;106(10):1089-92.
20. Khullar V, Cardozo L, Dmochowski R. Mixed incontinence: current evidence and future perspectives. *NeuroUrol Urodyn.* 2010 Apr;29(4):618-22
 21. Yüksel N, Duloksetin: Klinik kullanım. *Klinik Psikiyatri* 2009;12(Ek 1):9-16. Treatment options for intrinsic sphincter deficiency.
 22. Shah SM, Gaunay GS. Treatment options for intrinsic sphincter deficiency. *Nat Rev Urol.* 2012 Nov;9(11):638-51.
 23. Jost WH, Marsalek P. Duloxetine in the treatment of stress urinary incontinence. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(4):259-64
 24. Mariappan P, Ballantyne Z, N'Dow JM, Alhasso AA. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults (review). *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005, Issue 3, Art. No: CD 004742. DOI: 10.1002/14651858. CD 0043742.
 25. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. Comparative effectiveness review no. 36: Nonsurgical treatments for urinary incontinence in adult women: diagnosis and comparative effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Available: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/169/834/urinary-incontinence-treatment-report-130909.pdf> (accessed 2014 Mar. 26)
 26. Maund E, Guski LS, Gøtzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ.* 2017 Feb 6;189(5):E194-E203.
 27. Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, Freeman RM, Zhao YD, Yalcin I, et al.; Duloxetine/Pelvic Floor Muscle Training Clinical Trial Group. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment, and no treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2005;173:1647. 31.
 28. Mehnert U, Boy S, Widmer-Simitovic S, Reitz A, Schurch B. The facilitatory effect of duloxetine combined with pelvic floor muscle training on the excitability of urethral sphincter motor neurons. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Jun;20(6):659-66. Powered by TCPDF (www.tcpdf.org)
 29. Sarısoy G, Kaçar ÖF, Pazvantoğlu O. Duloksetin-Siprofloksasin birlikiye kullanımıyla ilişkili serotonin sendromu: olgu bildiri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012; 22(1): 79-82.
 30. Michel MC, Minarzyk A, Schwerdtner I, Quail D, Methfessel HD, Weber HJ. Observational study on safety and tolerability of duloxetine in the treatment of female stress urinary incontinence in German routine practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Apr;75(4):1098-108
 31. Kitta T, Miyazato M, Chancellor MB, de Groat WC, Nonomura K, Yoshimura N. Alpha2-adrenoceptor blockade potentiates the effect of duloxetine on sneeze induced urethral continence reflex in rats. *J Urol.* 2010 Aug;184(2):762-8.
 32. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Aug;274(2):1014-24.
 33. National Institute for Clinical and Health Excellence. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. Clinical guidelines CG171. NICE website. Accessed at <http://guidance.nice.org.uk/CK171>
 34. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol.* 2011 Mar;59(3):387-400.
 35. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD001405.
 36. Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas.* 2000 Aug 31;36(2):83-92
 37. Sugaya K, Sekiguchi Y, Satoh T, Shiroma K, Kadekawa K, Ashitomi K, et al. Effect of propiverine hydrochloride on stress urinary incontinence. *Int J Urol.* 2014 Oct;21(10):1022-5.
 38. Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Propiverine increases urethral wall catecholamine levels and bladder leak point pressure in rats. *Int J Urol.* 2016 Jan;23(1):93-9.
 39. Arcaniolo D, Conquy S, Tarcan T. Flavoxate: present and future. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(5):719-31.