

Aşırı aktif mesanede farmakoterapiye güncel bakış

Current evaluation of pharmacotherapy for overactive bladder

¹Orçun Çelik, ²Mert Ali Karadağ, ³Murat Akand, ²Kürşat Çeçen, ²Aslan Demir, ²Ramazan Kocaaslan

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kars

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Özet

Aşırı aktif mesane (AAM) hayat kalitesi üzerine belirgin etkisi olan yaygın bir tıbbi durumdur. Tedavi yaklaşımı davranışsal ve farmakolojiktir. İlk farmakolojik tedavi alternatifi tolerabilitesi, etkinliği ve uzun dönem komplians gibi sınırlayıcı faktörleri olan antikolinergik ajanlardır. AAM' nin patofizyolojisinin anlaşılması ve farmakolojik tedavideki alternatif ajan arayışı, bu durumun tedavisi için yeni moleküllerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu moleküllerin antikolinergik ilaçlarla benzer etkileri olup, yan etkilerinden kaçınılmaktadırlar.

Anahtar kelimeler: aşırı aktif mesane, farmakoterapi, antimuskarinik ajanlar

Türkçe kısa makale başlığı: Aşırı aktif mesanede farmakoterapi

Abstract

Overactive bladder (OAB) is a prevalent condition that has a significant impact on quality of life. The usual treatment approach is both behavioral and pharmacological. The first-line pharmacological treatment commonly utilizes anticholinergic agents, which may be limited by their tolerability, efficacy, and long-term compliance. Developments in elucidating the pathophysiology of OAB and alternative targets for pharmacological therapy have led to newer agents being developed to manage this condition. These agents which have alternate mechanism of action and avoid the anticholinergic side effects.

Key words: overactive bladder, pharmacotherapy, anti-muscarinic agents

İngilizce kısa makale başlığı: Pharmacotherapy of overactive bladder

İletişim (Correspondence):

Uzm. Dr. Orçun Çelik / Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

Tel: 02322853271 / E-mail: orcunculik82@gmail.com

Başvuru tarihi: 28.01.2014 / Kabul tarihi: 02.03.2014

Farmakoterapi

Farmakoterapide amaç; detrusör aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır (1,2,3). Bunun için hedef alınacak yapılar mesane düz kası (detrüsör), efferent (motor) sinirler, afferent (duysal) sinirler ve santral sinir sistemidir. Bugün aşırı aktif mesane (AAM) farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar, iyon kanallarına yönelik tedaviler, karışık etkili ilaçlar, alfa ve beta adrenoseptör blokerleri, prostaglandin sentetaz ve fosfodiesteraz inhibitörleri, antidepressif ajanlar ile desmopressin gibi tedaviler kullanılmaktadır (1,4).

Antimuskarinikler

İnsan mesane düz kasında muskarinik reseptörlerin M2 (%70-80) ve M3 (%20-30) alt tipleri tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin yalnızca motor (efferent) aktiviteleri olmadığı, aynı zamanda duysal (afferent) olarak da mesane kontraktilesinde rol oynadıkları bildirilmiştir (5). Klinikte kullanılan antimuskarinik (antikolinergik) ajanlar etki mekanizmalarına göre iki grupta sınıflandırılır: sadece muskarinik reseptör blokerleri ve myorelaksan rolüne ek olarak lokal anestezi etkililer. Muskarinik reseptörlerin bloke olması ve dolum fazında spontan oluşan kas aktivitesinin durdurulmasıyla, önlenemeyen ya da beklenmeyen detrusör aşırı kontraksiyonlarında ve kasılma sıklığında azalma hedeflenir (6). AAM farmakojik tedavisinde ilk kullanılan antimuskarinikler; propantelin, flavoksat, methanethelin, emepromium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinin'dir. Atropin antikolinergik ajanların prototipidir. Atropinin aktif kısmı olan hiyosiyamin sülfat oral kullanılabilir. Hiyosiyamin mesane spazmı, sık idrara gitme ve sıkışma hissini azaltsa da; sistemik yan etkilerinin çok fazla olması klinik kullanımını sınırlamıştır (7,8).

Propantelin, kuarterner amin yapısında olan bir başka antimuskariniktir. AAM tedavisinde ilk kullanılan ajanlardandır. Etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa olması dezavantajlarıdır (9). Atropin/hiyosiyamin ve propantelinin düşük başarı oranları ve yüksek yan etki profilleri nedeni ile Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda öneri dereceleri sırası ile C ve B'dir. Yeni kuşak antimuskarinik ilaçların geliştirilmesiyle, oksibutinine ek olarak tolterodin, darifenasin, solifenasin ve trospiyum Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Kurumu'ndan (FDA) onay almıştır. Bir

diğer ajan propiverin ise Avrupa'da onaylanmıştır (10).

Oksibutinin

AAM tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan birisidir. İntestinal hipermobilité tedavisi için geliştirilen oksibutinin reseptör alt-tip spesifik antagonist özelliği ile M3'e diğer reseptörlere oranla daha çok bağlanır. Ayrıca, direkt spazmolitik ve lidokaine benzer etkisinden dolayı lokal anestezi etki de gösterir (11,12). Tersiyer amin yapısı ile kan-beyin bariyerini geçer. Parotis bezindeki muskarinik reseptörlere mesanedekilerden daha fazla afinitesi vardır (13). Bu nedenle hızlı salınımlı formunda (IR) yüksek oranda yan etki oluşur. Düzenli salınım sağlayan oksibutinin ER (extended release; uzamış salınımlı) ve transdermal oksibutinin henüz ülkemizde bulunmamaktadır (14). Oksibutinin IR için başlangıç dozu günde 5 mg'dır. 30 mg'a kadar çıkılabileceği önerilse de, yüksek dozda oksibutinine bağlı yan etkiler nedeni ile ilacı terk etme oranları yüksektir (15). Oksibutinin IR ile ilgili yapılan 15 randomize kontrollü çalışma sonucunda inkontinanstaki %52 düzelleme, idrar sıklığında %33 azalma olduğu bildirilmiştir. Yan etkilerin bazı serilerde %70'lere ulaştığı belirlenmiştir. Literatürde oksibutininin IR'nin çok etkin olduğu ancak hastaların yaklaşık %60'ında ağız kuruluğu, baş ağrısı, kabızlık gibi yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir.

Oksibutinin IR ve ER formlarının karşılaştırıldıkları bir çalışmada; etkinliklerinin benzer olduğunu, yan etkilerin oksibutinin ER'de daha az olduğunu, oksibutinin metaboliti olan desethyloksibutinin transdermal uygulamalarda oksibutinine eşdeğer ya da daha az konsantrasyonda olduğunu ve ağız kuruluğu insidansının %7, kabızlığın ise çok az saptandığını bildirmiştir (16). AAM'li yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada 4 hafta süre ile oksibutinin IR uygulaması ile başlangıç kalp hızı, PR aralığı ya da QT parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir (17,18). Ancak, özellikle komorbid hastalığı olan yaşlılarda oksibutinin kullanılacaksa, dozun düşük tutulması önerilir.

Tolterodin

İlk selektif antimuskariniktir ve kılavuz bilgilerinde derece A öneri düzeyine sahiptir. M1-M5 reseptör alt tiplerine benzer oranda ve kompetitif olarak bağlanır (19). Tolterodin reseptöre değil, hedefe (mesane) özgü bir yapıdadır. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı oksibutinin IR'den daha azdır (20,21). Tabakalı mikroküre teknolojisi ile geliştirilen

yavaş salınımlı tabletleri günde tek doz kullanılır. Bu sayede yan etkileri azalmıştır.

Tolterodin IR ve oksibutinine IR'nin karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmada, semptomlarda iyileşme benzer bulunmuştur (sırasıyla %45 ve %41). Yan etkiler ise oksibutinine grubunda daha fazla tespit edilmiştir (sırasıyla %13 ve %28). OBJECT (Overactive Bladder Judging Effective Control and Treatment) çalışmasında sıkışma tipi kaçırma, idrar sıklığında azalma ve sürekli kaçırma yönünden oksibutinine ER, tolterodin IR'den daha etkili bulunmuş, yan etkiler açısından da ağız kuruluğu oksibutininde %28.1 iken, tolterodinde %33.2 oranında tespit edilmiştir (22).

Tolterodin ER ile oksibutinine ER'nin karşılaştırıldığı OPERA (Overactive Bladder Performance of Extended Release Agents) çalışmasında inkontinans başarısı benzer bulunmuş, idrar sıklığını azaltmada tolterodin daha başarılı olmuş ve ağız kuruluğu oksibutinine grubunda daha fazla olmasına rağmen tolere edilebilecek düzeyde kalmıştır. Randomize 1289 hastaya 8 hafta boyunca tolterodine ER (2 mg ve 4 mg) ve oksibutinine ER (5 mg ve 10 mg) verilen ACET (Antimuscarinics Clinical Effectiveness Trial) çalışmasında, semptomlarda düzelleme tolterodine ER 4 mg grubunda %70, tolterodine ER 2 mg grubunda %60, oksibutinine ER 10 mg grubunda %60, oksibutinine ER 5 mg grubunda %59 olarak tespit edilmiştir (23).

Trospiyum

Nonselektif hidrofilik kuarternler amin yapısındadır. Suda çözünür ve kan-beyin bariyerini çok az geçer. Serebrovasküler hastalık, beyin hasarı ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha iyi tolere edilir (24,25). İn vitro deneylerde trospiyum, asetilkolin reseptörlerine oksibutinine ve tolterodinden daha çok afinite göstermiştir. Günde iki kez 20 mg kullanılması ve yemekten 1 saat önce alınması önerilmektedir (26,27).

Yapılan plasebo kontrollü çift kör yaptıkları bir çalışmada, trospiyumun semptomları azaltmada plaseboya göre anlamlı düzeyde başarılı olduğunu, yan etkilerde ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada oksibutinine (2x5 mg) ile trospiyum (2x20 mg) karşılaştırılmış ve her iki ilaç da semptomlarda anlamlı iyileşme sağlamıştır. Ağız kuruluğu oksibutinine düşük dozda kullanılmasına rağmen (%50), trospiyumda daha az (%33) görülmüştür.

Günde 2 kez 20 mg trospiyum ile plasebonun karşılaştırıldığı 329 hastalık bir başka çalışmada günlük tuvalete gitme sıklığı plasebo alanlarda

başlangıç değerlerine göre ortalama 1.8 düşerken, trospiyumla 2.7 azalmıştır. Ortalama işenen hacim plasebo grubunda 9.4 ml artmışken, ilaç grubunda bu artış 35.6 ml olmuştur (28).

Genel olarak, klinik çalışmalarda trospiyum ile ilgili yan etkiler açısından ağız kuruluğu %20, konstipasyon %10, başağrısı %4, halsizlik %2 ve dispepsi %1 olarak bildirilmiştir (29).

Darifenasin

Darifenasin M3 reseptörleri için seçicidir. Yarı ömrü kısadır ancak kontrollü salınımlı formları (7.5 mg ve 15 mg) günde tek doz kullanılabilir. Ani sıkışma hissi şiddetini ve sıklığını azaltır. En sık görülen yan etkileri hafif derecede ağız kuruluğu ve konstipasyondur (30). Çok merkezli yapılan bir çalışmada darifenasin ile ikinci haftadan itibaren semptomlar plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde düzelmiş ve bu durum 12. haftaya kadar devam etmiştir (31). Diğer bir çalışmada doz artırımının yan etkiyi artırmadığı tespit edilmiştir (32).

Darifenasinin 65 yaş üstü hastalarda 2 yıl boyunca kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, ilacın iyi tolere edildiği tespit edilmiş ve yaşlı popülasyonda güvenle kullanılacağı bildirilmiştir (33). Ayrıca darifenasinin santral sinir sistemi yan etkileri daha azdır ve bu durum özellikle kan-beyin bariyeri geçirgenliği daha fazla olan yaşlılarda fayda sağlar. Oksibutinine ER ile darifenasin karşılaştırıldığında, darifenasinin oksibutinine benzer etkinlik ancak daha az yan etki gösterdiği bildirilmiştir. Ağız kuruluğu darifenasin 15, 30 mg ve oksibutinine ile sırasıyla %13, %34 ve %36 olarak bulunmuştur (34). Günde tek doz kullanım kolaylığı ve yan etkilerin az görülmesi avantajlarıdır. Hepatik yetmezliklerde önerilmez ve çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersizdir. EAU kılavuzunda AAM tedavisinde A seviyesinde önerilmektedir .

Solifenasin

Solifenasin kompetitif, selektif M1 ve M3 reseptör antagonistidir. Tolterodin, darifenasin ve oksibutinine göre solifenasinin, detrusör reseptörlerine parotisten daha fazla afinite gösterdiği öne sürülmektedir (35). Avrupa'da yapılan SUNRISE çalışmasında, günde 5 mg ve 10 mg solifenasin kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve özellikle sıkışma, sıkışma tipi kaçırma anlamlı iyileşme görülmüştür (36). Solifenasinin 5 mg ve 10 mg dozları ile 20 mg propiverin plasebo kontrollü bir çalışmada karşılaştırılmış ve solifenasinin her iki dozu plasebodan üstün ve etkinliği de propiverine benzer

bulunmuştur (37). 1033 hastada solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin IR 2 mg karşılaştırılmış, solifenasinde, ani sıkışma hissi ve inkontinans süreçleri plaseboya göre anlamlı derecede azalırken, tolterodinde bu semptomlarda anlamlı azalma olmamıştır. İdrara gitme sıklığı iki ilaçta da azalmıştır (38).

Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin ER 4 mg karşılaştırıldığı STAR çalışmasında etkinlik, tolerabilite ve güvenlik açısından benzer sonuçlar elde edilmiş, konstipasyonun solifenasinde daha fazla olduğu belirtilmiştir (39). EAU kılavuzunda öneri derecesi A'dır .

Fesoterodin

Fesoterodin ve aktif metaboliti SPM 7605, tolterodine benzer özelliklerde olan ve muskarinik reseptörlere afinite gösteren kompetitif nonselektif bir antimuskariniktir. Yapılan deneysel çalışmalarda fesoterodin'in iyi absorbe edildiği ve hızla hidrolize olduğu bildirilmiştir (40). Faz I ve II çalışmalarda günde bir kez kullanılan 4 mg ve 8 mg'lik tedavilerin etkin ve tolere edilebilir oldukları bildirilmiştir (41,42). 8 mg fesoterodin'in 24-32 ay süre ile tedavide kullanıldığı bir çalışmada 417 hastanın, %61'inin 2 yıldan daha fazla bir süre tedaviye devam ettiğini, %2 olgunun ağız kuruluğu nedeni ile ilacı bıraktıklarını bildirmişlerdir. En sık saptanan yan etki %34 oranında ağız kuruluğu olup, hasta sorgulama formları sonucu hastaların %84 gibi yüksek bir oranda tedaviden memnun kaldıkları saptanmıştır (43).

Propiverin

Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeridir. Karaciğerde sitokrom P450 sistemince elimine edilir. Mesaneye selektif olmadığından antikolinergik yan etkiler görülebilir. Ancak tolerabilitesi oksibutininden daha iyi, tolterodin ile benzerdir. Propiverin, oksibutin ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada yan etkilerin oksibutininden daha az, plasebodan daha fazla olduğunu bildirilmiştir (44).

Propiverin ile tolterodin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada etkinlikleri ve yan etkileri benzer bulunmuştur (45). Bu çalışmada da en sık yan etki ağız kuruluğu olarak tespit edilmiştir. Propiverinin yan etkileri, ER formunun kullanıma girmesiyle azalacaktır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, günde iki kez 15 mg IR ile tek doz 30 mg ER formlarını karşılaştırmış ve sonuçta her ikisini de tedavide etkili olarak bulmuşlardır. Yan etki insidansı propiverin ER

ile daha az oranda gözlenmiştir (46). Propiverin'in EAU kılavuzunda öneri düzeyi A'dır.

Diğer ajanlar

Desmopressin

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen desmopressin, hipotalamustan salgılanır (47). Renal tübülden geri emilimi arttırarak idrar hacmini azaltır, konsantrite idrar üretimine neden olur (48).

AAM'li genç hastalarda mesane kapasitesinin azalması ile, yaşlı hastalarda ise gece idrar üretiminin artması sonucu noktüri geliştiğini bildirmişlerdir.(49). Desmopressin, gece idrar sıklığı için kullanıldığında 6 saat süre ile idrar üretimi azaltarak semptomatik tedavide etkin rol oynar. Noktürnal poliüri ile beraber AAM tedavisinde EAU kılavuzuna göre A seviyesinde önerilir ama özellikle yaşlılarda gelişebilecek hiponatremiye dikkat çekilmektedir.

Membran kanallarına etkili ajanlar

Kalsiyum artışı, detrusörün kasılması için mutlaka gereklidir (50). AAM'de kalsiyum antagonistlerinin kullanımının etkin olduğu kanıtlanmış değildir. Hücre içi potasyumun hücre dışına çıkması, hücre zarında hiperpolarizasyona yol açar, kalsiyum kanallarının açılmasını azaltır. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum azalır ve detrusör kası gevşer. Deneysel olarak potasyum kanal açıcıların mesane kasılmasını inhibe ettiği gösterilse de, klinik uygulamada henüz daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (51,52).

Antidepresanlar

Bir trisiklik antidepresan olan imipramin, 10 ve 20 mg dozlarda yıllardır üriner inkontinansa kullanılmaktadır. Mesanedeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Trisiklik antidepresanlar santral sinir sisteminde muskarinik, alfa adrenerjik ve histamin-1 reseptörlerine inhibitör etkilidir. İmipramin ADH salınımını arttırır, nonselektif şekilde noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder. Serotoninin refleks mesane kasılmalarını engeller ve mesane kapasitesini arttırır. Bu durum, enürezis noktürna tedavisindeki etkisini açıklar. İmipraminin karma ya da karmaşık etki ile mesanede kasılmaları azalttığı ve mesane kapasitesini arttırdığı düşünülmektedir (53,54,55).

Selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin, son yıllarda stres tipi idrar kaçırma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnternal çizgili düz kas-sfinkter kasları güçlendirerek etkisini gösteren bu ajan mesane kapasitesini arttırır. EAU kılavuzunda öneri derecesi B'dir. AAM

tedavisinde ilaç tedavileri özetlenen ajanlarla sınırlı değildir. Alfa adrenerjik antagonistler, siklooksijenaz inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri de AAM ya da detrusör aşırı aktivitesinin önlenmesinde kullanılabilir. Topikal östrojen uygulamaları kadınlarda önerilmişse de yüksek düzeyde kabul görmüş bir tedavi olamamıştır.

Sonuç olarak, AAM ilaç tedavileri içerisinde en önemli ajanlar antimuskariniklerdir. Tedavide hedefler, idrar sıkışma ataklarını azaltmak, mesane kapasitesini artırmak, işeme hacminde artış sağlamak, inkontinans süreçlerini azaltmak ve hasta hayat kalitesini yükseltmektir. Bu hedefleri sağlamada yeni kuşak tüm antimuskarinik ilaçlar plaseboya oranla daha etkilidir. Sıkışma, idrar kaçırma, işeme hacmi, işeme sıklığında azalma gibi parametreler antimuskarinik ajanlarla tedavi sonrası istisnasız anlamlı düzelmeye gösterir. Ancak, bu ajanların yan etkileri hala büyük sorundur. İlaç bırakma oranları pek çok ajan için benzer olup, ilaç seçiminde hastaların özellikleri ayrı ayrı değerlendirilmeli ve karar buna göre verilmelidir. Günümüzde farklı formülasyonlar, doz titrelere ve değişik uygulama yöntemleri ile antimuskariniklerin yeni etki dengesi de olumlu yönde değişmektedir. Pratikte kullanılan 7 farklı antimuskarinik ajana ilave olarak farklı formülasyonlar geliştirmek için çalışmalar sürmektedir. Diğer bir sorun antimuskarinik ajanların oluşturabileceği kardiyak yan etkilerdir (56). Klinikte kullanılan ajanların kalp hızı artışına yol açabilecekleri bildirilmişse de, bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışmada tedavi dozlarının herhangi bir ciddi yan etki oluşturmadığı ve QT aralığında ölümcül uzamaya yol açmadıkları gösterilmiştir (57). Ancak AAM'li hastaların çoğunda ileri yaş, kardiyak sorunlar, ritm bozuklukları, çoklu ilaç kullanımı olduğundan, antimuskarinik tedavi başlarken dikkatli olunması önerilmektedir.

Antimuskarinik ilaçlar etkili, güvenilir ve iyi tolere edilen ajanlar olarak AAM farmakoterapisinde ilk sırada kullanılmaktadır. Etkinliğin artırılması ve yan etkilerin düşürülmesine yönelik çalışmalar olumlu sonuçlandığı takdirde, bu ilaçlar uzun süreli ve etkin kullanımları mümkün olabilecektir. Ayrıca, farmakoterapide önümüzdeki yıllarda çok daha farklı mekanizmalarla etkili olabilecek alternatif ajanların geliştirileceği öngörülmektedir.

Anti-muskarinik ajanların karşılaştırılması

Farklı anti-muskarinik ajanların etkinlik ve yan etki açısından birebir karşılaştırılması hastaya spesifik başlangıç ilacın belirlenmesinde ve ilk ilaca karşı

gelişebilecek etkinlik yetersizliği ve/veya olası yan etkiler nedeni ile ikinci en uygun ilacın seçilmesini sağlayacaktır. Sormamız gereken soru: "en az yan etki ile yaşam kalitesini en hızlı ve etkin şekilde düzeltebilecek, tedavide en iyi ve hızlı ilerlemeyi sağlayabilecek bir anti-muskarinik ilaç hangisidir?" sorusudur. EAU ve AUA (American Urology Association) kılavuzları güncel olarak incelendiğinde; bu soruya cevap verebilecek 40 tan fazla karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışma ve iki adet sistematik derleme bulunmaktadır. Anti-muskariniklerle ilgili literatürdeki karşılaştırmalı bilgiler Tablo 1' de özetlenmiştir (58).

Anti-muskarinikler ve yaşlılık

EAU kılavuzunda anti-muskarinik kullanan yaşlı popülasyon ve genç popülasyonu karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Fakat ilaç kullanımına bağlı oluşan yan etkiler ve tedavi takipleri üzerine olan makalelerden anlaşılacağı üzere özellikle yaşlı popülasyonda kognitif fonksiyonlar üzerine yan etkilerin tedavide önemli bir etken olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 2).

Pediyatrik AAM' de anti-muskarinikler

Çocukluk çağında; özellikle üroterapi (işeme eğitim programları ve yaşam tarzı değişiklikleri) ve fizyoterapi (bio-feedback, pelvik kas egzersizleri, alarm tedavisi, nörostimülasyon) %80 başarı oranları ile AAM tedavisinde ve alt üriner sistem fonksiyonlarının düzeltilmesinde primer yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Bazı vakalarda anti-muskarinik kullanımı ile başarı oranları bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada tolterodin güvenli fakat etkisiz bulunurken, başka bir çalışmada ise propiverin hem etkili hem de güvenli olarak saptanmıştır (59-60). Sonuç olarak, anti-muskariniklerin pediyatrik AAM tedavisinde kullanımı için güncel olarak EAU kılavuzunda kanıt düzeyi 1, öneri derecesi B 'dir. Öncelikle üroterapi başlangıç tedavisi olarak önerilmekte ardından anti-muskarinik tedavi ikinci aşama olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1: Anti-muskariniklerle ilgili literatürdeki karşılaştırmalı bilgilerin tablo halinde özeti

Özellikler	Kanıt Düzeyi
Üriner inkontinans tedavisinde kullanılan anti-muskariniklerden birinin başka bir ilaçtan tedavi etkinliği ve kür sağlama oranı açısından daha etkin olduğunugösteren kesin kanıt bulunmamaktadır.	1a
Uzun etkili oksibutinin formu; tedavi etkinliği açısından tolterodinin uzun ve hızlı etkili formuna oranla daha etkilidir.	1b
Solifenasin üriner inkontinans tedavisinde tolterodinin hızlı etkili formundan daha etkilidir.	1b
8mg/gün fesoterodin; 4mg/gün tolterodin uzun etkili formundan üriner inkontinans tedavisinde daha etkili olup, yan etki riski daha fazladır.	1b
Uzun etkili veya günde bir alınan anti-muskariniklerin hızlı etkili formlara göre ağız kuruluğu riski daha azdır. Buna rağmen tüm formlar için ilaç kesilmesi oranları benzer bulunmaktadır.	1b
Oksibutinin hızlı ve uzun etkili formlarınaağız kuruluğu yapma riski tolterodinden daha yüksektir.	1a
Yaşam kalitesinin düzelmesi açısından anti-muskariniklerin birbirlerine üstünlüğü bulunmamaktadır.	1a
Anti-muskarinikler için genel öneriler	Öneri derecesi
Erişkin aşırı aktif mesane başlangıç tedavisine anti-muskariniklerin hızlı veya uzun etkili formlarından biri ile başlanabilir.	A
Hızlı etkili form ile başarısız olunursa uzun etkili form ile değiştirilmelidir.	A
Ağız kuruluğu nedeni ile oral ilaç tedavisini tolere edemeyen hastalarda transdermal oksibutinin kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.	B
Hastalar tedavi etkinliği ve yan etkilerin değerlendirilmesi açısından 30 günden önce değerlendirilmelidir.	A
Özellikle kolinesteraz inhibitörü kullanan ve anti-muskarinik reçete edilecek yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerine yan etki riski oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.	C
Kognitif disfonksiyonu olan hastalarda oksibutininin hızlı etkili formunun kullanımından kaçınılmalıdır.	A
Kognitif disfonksiyonu olan hastalarda; trospiyum klorid kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.	B
Kognitif disfonksiyonu olan hastalarda anti-muskarinik ilaç kullanımında dikkatli olunmalıdır.	B
Tedavi öncesi hastaların mental fonksiyonlarının kontrol edilmesi yan etki risklerinin belirlenmesinde önem taşımaktadır.	C

Tablo 2: Anti-muskariniklerin yaşlı popülasyonda kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri

Özellikler	Kanıt Düzeyi
Hızlı etkili oksibutinin kognitif fonksiyonları bozabilmektedir.	1b
Trospiyum kloridin kognitif bozulmaya yol açtığı rapor edilmemiştir.	1b
5 mg/gün uzun etkili oksibutinin kognitif fonksiyonları bozuk yaşlı bayanlarda kısa dönemde deliryuma sebep olmamaktadır.	1b
Hızlı etkili oksibutinin ; mesane duyarlılığı az olan,oryantasyon bozukluğu olan ve serebral kortikal yetmezliği olanlarda düşük etkinliğe sahiptir.	2
Solifenasin,tolterodin ve darifenasin sağlıklı yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açmamaktadır.	3
Solifenasin,tolterodin ve darifenasinin tedavi etkinliği ve yan etki riski hasta yaşı ile değişmemektedir.	3

Kaynaklar

- Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. J Urol 2006; 175:5-10.
- Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, et al. A review of the quality of life aspects of urinary urge incontinence. Pharmacoeconomics 1996; 9:11-23.
- Tarcan T. Aşırı aktif mesane sendromu. Turk Clin Surg Med Sci 2005; 5:49-55.
- Schröder A, Abrams P, Andersson K, et al. Chapple CR, Drake MJ, et al. Guidelines on Urinary incontinence. European Association of Urology, 2010.
- Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. J Pharmacol Exp Ther 1995; 273:959-66.
- Lai HH, Boone T, Appell RA. Selecting a medical therapy for overactive bladder. Rev Urol 2002; 4:28-37.
- Sellers DJ, McKay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder. Curr Opin Urol 2007; 17:223-30.

- Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder. A preliminary study. Paraplegia 1995; 33:36-9.
- Thüroff JW, Chartier-Kastler KE, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. World J Urol 1998; 16:48-61.
- Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder. Drugs 2006; 66:1361-70.
- Moore KH. Step-by-step guide to treatment of overactive bladder (OAB)/Detrusor overactivity. In. Urogynecology: Evidence-Based clinical practice. Ed. Springer-Verlag London Ltd. 2006; 77-89.
- Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. Urol Clin N Am 2006; 33:439-45.
- Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. World J Urol 2001; 19:319-23.
- Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once a day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. J Clin Pharmacol 1999; 39:289-96.
- Versi E, Appell R, Mobley D, et al. Dry mouth with conventional and controlled release oxybutynin in urinary incontinence. The ditropan XL study group. Obstet Gynecol 2000; 95:718-21.
- Sand PK. The evolution of transdermal therapy for overactive bladder. Curr Urol Rep 2009; 10:338-41.
- Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, et al. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. Br J Clin Pharmacol 1996; 41:735.
- Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. BJU 2007; 100:987-1006.
- Appell RA, Abrams A, Drutz HP, et al. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. World J Urol 2001; 19:141-7.
- Kerrebroeck V, Kreder J, Jonas U, et al. Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. Urology 2001; 57:414-21.
- Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, et al. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. J Urol 2000; 165:1452-6.
- Appell RA, Sand P, Dmochowski R, et al. Prospective randomised controlled trial of extended release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: result of the OBJECT study. Mayo Clin Proc 2001; 76:358-63.
- Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomised, double blind study of the efficacy and tolerability of the extended release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: result of the OPERA trial. Mayo Clin Proc 2003; 78:687-95.

- 24.Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trosipium chloride in patients with detrusor overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40:295-303.
- 25.Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled double blind multicentre clinical trial to investigate long term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20:392-9.
- 26.Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *Br J Urol* 2000; 85:659-64.
- 27.Zinner N, Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2001; 171:2311-5.
- 28.Rudy D, Cline K, Harris R, et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006; 67:275-80.
- 29.Lam S, Hilar O. Pharmacologic management of overactive bladder. *Clin Int Aging* 2007; 2:337-45.
- 30.Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. *Clin Int Aging* 2008; 3:503-9.
- 31.Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45:420-9.
- 32.Steers W, Corcos J, Foote J, et al. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3 selective receptor antagonist. *BJU Int* 2005; 95:580-6.
- 33.Hill S, Elhilali M, Millard RJ, et al. Long term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analyses of results from a 2 year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2697-704.
- 34.Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005; 23:248-52.
- 35.Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2005; 22:1061-9.
- 36.Cardozo L, Hesdörfer E, Milani R, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double blind, placebo controlled, rising dose trial. *BJU Int* 2008; 102:1120-7.
- 37.Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Randomised, double blind placebo and propiverine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100:579-87.
- 38.Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. Randomised double blind placebo and tolterodine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU* 2004; 9:303-10.
- 39.Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48:464-70.
- 40.Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: a safety update. *Drugs Fut* 2004; 29:715-20.
- 41.Michel MC. Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:1787-96.
- 42.Chapple CR, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of once daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 52:1204-12.
- 43.Van Kerrebroeck PE, Heesakkers J, Berriman S, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract* 2010; 19:589-93.
- 44.Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, et al. A placebo controlled multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999; 84:646-51.
- 45.Madersbacher H, Mürtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (nonneurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001; 19:324-35.
- 46.Jünemann KP, Hessdoerfer E, Oparah UI. Propiverine hydrochloride immediate and extended release: comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2004; 23:599-600.
- 47.Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, et al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156:1292-9.
- 48.Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in elderly subjects with nocturia. *J Intern Med* 1991; 229:131-4.
- 49.Weiss JP, Blaivas JG, Jones M, et al. Age related pathogenesis of nocturia in patients with overactive bladder. *J Urol* 2007; 178:548-51.
- 50.Darblade B, Behr-Roussel D, Oger S, et al. Effect of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* 2006; 68:442-8.
- 51.Mora TC, Suarez-Kurtz G. Effects of NS1608, a Calcium channel agonist, on the contractility of guinea pig urinary bladder in vitro. *Br Pharmacol* 2005; 144:636-41.
- 52.Morimura K, Yamamura H, Ohya S, et al. Voltage dependent Ca²⁺ channel block by openers of intermediate and small conductance Ca²⁺ activated K⁺ channels in urinary bladder smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 2006; 100:237-41.

- 53.Fredericks CM, Green RL, Anderson GF. Comparative in vitro effects of imipramine, oxybutynin and flavoxate on rabbit detrusor. *Urology* 1978; 12:487-91.
- 54.Tomasi PA, Siracusano S, Monni AM, et al. Decreased nocturnal urinary antidiuretic hormone excretion in enuresis is increased by imipramine. *BJU Int* 2001; 88:932-7.
- 55.Sarko J. Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 4:637-54.
- 56.Andersson KE, Sarawate C, Kahler KH, et al. Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2010; 106:268-74.
- 57.Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, 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; 45:1038-47.
- 58.McDonagh MS, Selover D, Santa J, et al. Drug class review: agents for overactive bladder. Final report. Update 4. Portland, Oregon: Oregon Health & Science University, March 2009.
- 59.Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, et al. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol* 2005; 173:1334-9.
- 60.Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55:729-36.