

# Güncelleme Serileri

Temmuz 2012 // Cilt:1 // Sayı:3

## Antimuskarinikler ve Üroloji

**Sayı Editörü :**

*Dr. Tufan Tarcan*

**Yazarlar :**

*Dr. Ali Ergen*

*Dr. Nihat Arıkan*

*Dr. Bülent Çetinel*

*Dr. Ceyhun Özyurt*

*Dr. Ömer Gülpınar*

*Dr. Evren Süer*

*Dr. Ali Ersin Zümrütbaş*

*Dr. Zafer Aybek*

*Dr. Ali Cansu Bozacı*

*Dr. Kubilay İnci*

*Dr. Bedreddin Seçkin*

*Dr. Oktay Demirkesen*

*Dr. Seyfettin Çiftçi*

*Dr. Cüneyd Özkürkçügil*

*Dr. Mesut Gürdal*

*Dr. Erdal Kukul*

*Dr. Gökhan Temeltaş*

*Dr. Adnan Şimşir*

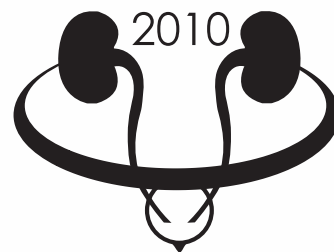
*Dr. İlker Şen*

*Dr. Metin Onaran*

*Dr. Oğuz Mertoğlu*

*Dr. Ozan Bozkurt*

*Dr. Aykut Kefi*



Ürolojik  
Cerrahi  
Derneği



**Editör**

*Dr. Serdar TEKGÜL*

**Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör**

*Dr. Rasin ÖZYAVUZ*

**Sayı Editörü :**

*Dr. Tufan TARCAN*

**Yayımlayan :**

*Ürolojik Cerrahi Derneği  
(Üroloji Bülteni ekinde dağıtılmaktadır)*

**Sorumluluk :**

*Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.*

**Bilimsel Danışma Kurulu**

*Dr. Abdullah GEDİK*

*Dr. Ahmet Adil ESEN*

*Dr. Ahmet ERÖZENCİ*

*Dr. Ahmet METİN*

*Dr. Ahmet ŞAHİN*

*Dr. Ali ERGEN*

*Dr. Ali GÖKALP*

*Dr. Ali GÜNEŞ*

*Dr. Ali MEMİŞ*

*Dr. Ali TEKİN*

*Dr. Atilla TATLIŞEN*

*Dr. Aydın MUNGAN*

*Dr. Ayhan KARABULUT*

*Dr. Bedrettin SEÇKİN*

*Dr. Cavit CAN*

*Dr. Ceyhun ÖZYURT*

*Dr. Cenk Yücel BİLEN*

*Dr. Cüneyt ÖZKÜRÇÜGİL*

*Dr. Çağ ÇAL*

*Dr. Erdal KUKUL*

*Dr. Erim Erdem*

*Dr. Faruk ÖZCAN*

*Dr. Feridun ŞENGÖR*

*Dr. Ferruh ŞİMŞEK*

*Dr. Ferruh ZORLU*

*Dr. Güner Kemal ÖZGÜR*

*Dr. Hakan GEMALMAZ*

*Dr. Hakan ÖZKARDEŞ*

*Dr. Haluk ÖZEN*

*Dr. Hamit ERSOY*

*Dr. Hayrettin ŞAHİN*

*Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR*

*Dr. İbrahim GÜLMEZ*

*Dr. Kaan AYDOS*

*Dr. Kadir Emre AKKUŞ*

*Dr. Kamil ÇAM*

*Dr. Levent EMİR*

*Dr. Levent TÜRKERİ*

*Dr. Lütfü TAHMAZ*

*Dr. M. Bülent ALICI*

*Dr. M.Zafer SINIK*

*Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL*

*Dr. Mesut ÇETİNKAYA*

*Dr. Mesut GÜRDAL*

*Dr. Nihat ARIKAN*

*Dr. Nihat SATAR*

*Dr. Oktay DEMİRKESEN*

*Dr. Osman İNCİ*

*Dr. Önder KAYIGİL*

*Dr. Öztuğ ADSAN*

*Dr. Reşit TOKUÇ*

*Dr. Rüknettin ASLAN*

*Dr. Şaban SARIKAYA*

*Dr. Serdar TEKGÜL*

*Dr. Sinan Sözen*

*Dr. Sümer BALTACI*

*Dr. Tahir Turan*

*Dr. Taner KOÇAK*

*Dr. Tarık ESEN*

*Dr. Tufan TARCAN*

*Dr. Turgut ALKİBAY*

*Dr. Uğur ALTUĞ*

*Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU*

*Dr. Üstünoğlu KARAOĞLAN*

*Dr. Zühtü TANSUĞ*

*Dr. Veli YALÇIN*

*Dr. Yaşar BEDÜK*

*Dr. Zafer AYBEK*

Sayı Editöründen

Toplumda yaklaşık %16 oranında görülen ve herhangi bir nedene bağlanamadığı için idiyopatik olarak değerlendirilen mesanenin dolum fazı semptomlarına 2002’de ICS tarafından Aşırı Aktif Mesane (AAM) Sendromu adı verilmiştir. Aslında klasik sendrom tanımına uymayan bu semptomlar birlikteliğinin en önemli özelliği tanısının dışlama yöntemine dayanması ve ürodinamik çalışmalara gereksinim göstermemesidir. Böylece etkilenen hasta grubunda gereksiz tetkiklerden ve özellikle ürodinamik çalışmalardan uzaklaşarak semptomdan tedaviye geçilen sürenin kısaltılması amaçlanmıştır. Bu hastalığın hekimler tarafından kolayca yutulabilecek bir tablet şekline getirilmesinde antimuskarinik moleküllerin gelişimi ile birlikte endüstrinin etkisi elbette yadsınamaz. Ancak bu etki bilimsel gerçeklerden de güç almıştır. Gerçekten de AAM hastalarında ürodinamik çalışmalar %50’yi geçebilen yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar içermektedir ve günümüzde kabul gören genel kanı bu çalışmaların ancak birincil tedaviye yanıtız veya cerrahi girişim planlanan hastalara saklanması yönündedir.

AAM tedavisinde antimuskarinikler sistematik derlemelerde kanıt 1A düzeyi ile A derecesinden önerilmektedir. Bunun sonucunda 7 antimuskarinik ilacın 2010 yılında dünyada yıllık satış ciroları toplamda 4 milyar ABD Dolarına ulaşmıştır. Aynı önerme derecesine sahip olmalarına karşın bu 7 molekülün birbirlerinden farklı kullanım şekilleri, reseptör seçicilik ve farmakokinetik özellikleri mevcuttur. Bu ilaçların etkinliğini kısıtlayan en önemli sorun sistemik istenmeyen etkilerine bağlı güvenlik endişesidir. Sayısız biyolojik işlevde görev alan muskarinik reseptörlerin engellenmesi sistemik etkileri beraberinde getirmekte ve doz arttıkça bu istenmeyen etkilerin görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle nörolojik, gastrointestinal, oküler ve kardiyak morbiditesi olan yaşlı hasta topluluğunda ve çocuklarda sistemik etkiler önem kazanmaktadır. Reseptör seçiciliğine bağlı olarak bu sistemik etki profili moleküller arasında farklılık gösterebilmektedir. Yine de antimuskariniklerin sistemik etkilerinin bir farmakolojik sınıf etkisi olduğu ve yeterli dozlarda tüm antimuskarinik moleküllerde görüleceği unutulmamalıdır. Gelecekte mesaneye özgül bir muskarinik reseptör alt tipi bulunması bu gün istenmeyen etki ve güvenlikle ilgili yaşadığımız sorunların çözümü olacaktır.

Antimuskariniklerle ilgili henüz yanıtlanmamış bir çok soru karşımızda durmaktadır. Örneğin, plaseboya karşı etkinliklerini gösteren yeterli sayıda çalışma olsa da moleküller arasında kafa kafaya yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Aynı şekilde nörolojik ve kardiyak morbiditesi olan hastalarda güvenlik çalışmaları yetersizdir. Uzun dönem kullanımlarında etkinlik ve yan etkileri ile ilgili bilgilerimiz eksiktir. Tüm bu soru işaretlerine karşın antimuskarinikler seçilmiş hasta gruplarında güvenlik ve etkinliklerini ispatlamış ve AAM tedavisinde elimizdeki en önemli silah haline gelmişlerdir. Her silah yerinde kullanıldığında faydalı ama yanlış kullanıldığında zararlı olabilir. Bu silahı yüksek başarı ile kullanabilmemiz için silahın özelliklerine hakim olmamız şarttır. İşte, bu güncelleme serisinin temel amacı da kanıta dayanan bakış açısı ile antimuskarinik tedaviyi tüm özellikleri irdelerken yanıt arayan soruları da tartışmaktır.

AAM birincil tedavisinde en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen antimuskarinik tedavinin “yaşam tarzı-değişiklikleri ve mesane yeniden eğitimi” ile kombine edilmesi başarının altın kurallarından biridir. Ne yazık ki bu kural bazen antimuskarinik tartışmalarının arasında kaybolarak hak ettiği önemi kazanamamaktadır. Tedavi başarımız için ikinci altın kural da “hastalık yoktur, hasta vardır” ilkesidir. Yaşam kalitesinin birçok bileşenini bozan AAM gibi bir hastalıkta her hasta için geçerli tek bir reçete yoktur. Bu nedenle tedavi hastanın tüm medikal özellikleri yanında beklentileri de göz önüne alınarak planlanmalıdır.

ÜCD Güncelleme Serisi’nin bu sayısının bilimsel kalitesinde temel rolü oynayan değerli yazarlara ve paha biçilmez mesajları ile katkı sağlayan fikir liderlerimize teşekkür ederim. Tüm meslektaşlarıma faydalı olması dileğiyle saygılarımı sunarım.

Dr. Tufan Tarcan

## FİKİR LİDERLERİNDEN MESAJLAR

Bugün gelinen noktada aşırı aktif mesanenin ilk basamak tedavisi farmakoterapi ve halen etiyojide nörojenik teori geçerliliğini koruduğundan antimuskariniklerdir. Bir antimuskarinik her hastada etkili değildir. Antimuskarinik seçiminde mutlak hastaya göre karar vermelidir. Doz ve yan etki profilinin yine hastadan hastaya çok değişebileceği unutulmamalıdır. Farmakoterapi de yeni ufuklar ürotelyumdan kaynaklanan aşırı aktivitede etkili ilaçlar, prostanoidler ve beta 3 agonistler olacaktır.

**Dr. Ali Ergen, 2012**

1990 lı yıllardan bu yana aşırı aktif mesane kavramını irdeliyor ve antimuskarinikleri kullanıyoruz. Geri dönüp 10-15 yıl önce neredeydik şimdi neredeyiz diye bakınca aslında biraz moral bozucu bir durumla karşılaşılıyor. Antimuskariniklerle ilgili tek değişen, 90'lı yılların başında tek bir ajan mevcutken şimdi 10' a yakın farklı ajan olması... Ancak sadece yan etkileri azaltılırken, etkinlikte kayda değer bir gelişme olmaması hayal kırıklığı yaratıyor. Aşırı aktif mesanenin fizyopatolojisinin hala tam olarak izah edilememesi burada önemli bir faktör, ancak mesanenin normal fizyolojisinin hatta ince anatomik yapısının hala net bilinemediği bir süreçte bunun farklı olmasını beklemek pek gerçekçi değil. Gene de iyi ki antikolinergikler varmış demek lazım herhalde ...Aksi halde ne yapardık ..... bunun en gerçekçi cevabını '90 lar öncesinde yaptığımız, büyük bir olasılıkla günümüzde büyük oranda yapmayacağımız mesane büyültücü operasyonlarda görmek mümkün.

**Dr. Nihat Arıkan, 2012**

Aşırı Aktif Mesane üroloji pratiğimizde sıklıkla karşılaştığımız yakınmaların (sıkışma, sıkışma idrar kaçırmayı, sık idrar, geceleri idrar yapmak için uyanma) antimuskarinik ilaçlarla tedavisinde geri ödeme problemini ortadan kaldırabilmek amacıyla bir hediye paketi gibi süslenmiş ve kodlanmış halidir. Bu süsleme ve kodlama 'Aşırı Aktif Mesane' terimiyle kişide sanki özel bir hastalık izlenimi uyandırmaktadır. Bu yanlış izlenime kapılmadan ve terminolojiyle kafamızı çok karıştırmadan, bu yakınmaların birçok hastalık ve durum nedeniyle ortaya çıkabileceğini bilerek, çoğu kez invaziv ürodinamik tetkik gerektirmeyen akılcı ve basit bir değerlendirmeye bu yakınmaların nedenlerini sağlıklı bir şekilde ortaya koyabilir ve nedene yönelik tedavi uygulayabiliriz (aşırı aktif mesane yakınmalarına neden olan şiddetli anterior duvar prolapsusunun cerrahi tedavisi gibi). Eğer bir neden bulamıyorsak o zaman bu yakınmaları etkin tek doz kullanımı olan, kardiovasküler ve merkezi sinir sistemi yan etkileri daha az olan antimuskariniklerle tedavi edebiliriz. Kabızlık ve ağız kuruluğu ve bulanık görme antimuskariniklerin çözüm bekleyen önemli yan etkileridir. Yan etkileri açısından iyi planlanmış kafa kafaya ve plasebo kontrollü aşırı aktif mesanenin antimuskariniklerle tedavisi çalışmalarına şiddetle gereksinim vardır.

**Dr. Bülent Çetinel, 2012**

Aşırı aktif mesane (overactive bladder) tanımı ilk kez 1977 yılında Mahony tarafından kullanılmıştır. İlginç bir tesadüf detrusor hiperrefleksisinde ilk antikolinergik ilaç kullanımı ile ilgili yayın da 1977 yılında yayımlanmıştır. Aradan geçen bunca uzun zamanda hem kavramlar hem de antikolinergikler önemli evrim(ler) e uğramışlar ve ilk başladığımız yerden çok farklı bir konuma ulaşmışız. Şimdiki konumuzda antikolinergik tedaviyi ister idiyopatik ister nörolojik kökenli olsun detrusorun aşırı aktivitesinde artık altın standart tedavi olarak kabul etmekteyiz. Elimizde de çok daha etkin ve yan etki profili çok daha kabul edilebilir ajanlar var. Ancak hem etkinlik hem de yan etki profilleri açısından sona ulaşılmış değil henüz, gerçek organ ve reseptör spesifik ajanlar bizi daha iyi bir konuma yükseltebilir. Bu teknolojinin geliştirilmesi refrakter hastaları daha invaziv tedavilere maruz kalmaktan kurtarabilir. Şu an için söylenebilecek; tüm aşırı aktif mesane ve detrusor aşırı aktivite hastaları için çalışan tek bir ajan yoktur, tedavi bireyselleştirilmelidir.

**Dr. Ceyhan Özyurt, 2012**

**İçindekiler**

<b>Antimuskarinik Tedavinin Tarihçesi, Moleküllerin ve Uygulama Yollarının Gelişimi</b> .....	7
Ömer Gülpınar, Evren Süer Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara	
<b>Muskarinik Reseptörler ve Antimuskariniklerin Reseptör Seçici Özellikleri</b> .....	9
Ali Ersin Zümrütbaş, Zafer Aybek Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli	
<b>Antimuskariniklerin Farmakokinetik Özellikleri, Karaciğer ve Böbrek Yetmezliğinde Kullanımları</b> .....	12
Ali Cansu Bozacı, Kubilay İnci Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara	
<b>Antimuskariniklerin ilaç etkileşimleri</b> .....	17
Bedreddin Seçkin Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Konya	
<b>Meta-Analizlere Göre Aşırı Aktif Mesanede Antimuskariniklerin Etkinliği</b> .....	19
Oktay Demirkeseen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul	
<b>Nörojenik Mesanede Antimuskariniklerin Kullanım Özellikleri Ve Etkinliği</b> .....	21
Seyfettin Çiftçi, Cüneyd Özkürkçügil Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli	
<b>Kanıt Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Ağız Kuruluğu Yan Etkileri</b> .....	24
Mesut Gürdal Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Yozgat	
<b>Kanıt Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Santral Sinir Sistemi Yan Etkileri</b> .....	26
Erdal Kukul Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Antalya	
<b>Kanıt Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Kabızlık Yan Etkisi</b> .....	28
Gökhan Temeltaş Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Manisa	
<b>Kanıt Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Kardiyak Yan Etkileri</b> .....	30
Adnan Şimşir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir	
<b>Antimuskarinik Değişirme veya Antimuskarinik İlaçların Birlikte Kullanımı Tedavi Etkinliğini Artırabilir mi ?</b> .....	32
İlker ŞEN, Metin Onaran Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara	
<b>Antimuskarinik İlaçların Kullanım Süresi Üzerinde Tartışmalar ve Antimuskarinik Reçetelerin Akibeti</b> .....	38
Oğuz Mertoğlu Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir	
<b>Çocuklarda Antimuskarinik Tedavi Güvenliği ile İlgili Güncel Durum</b> .....	40
Ozan Bozkurt, Aykut Keçi* Kocaman Ege Özel Hastanesi, Yenışehir, ve *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir	
<b>Değerlendirme Sorumlusu :</b>	
Tufan Tarcan	



# Antimuskarinik Tedavinin Tarihçesi, Moleküllerin ve Uygulama Yollarının Gelişimi

Ömer Gülpınar, Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı, Ankara

Antimuskarinik ilaçlar aşırı aktif mesane (AAM) ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde medikal tedavide ilk seçenek ajanlar olarak kabul görmüştür. Detrusor kasında bulunan muskarinik reseptörler parasempatik (kolinerjik) sinirlerden salgılanan asetilkolin (Ach) ile uyarılır ve böylece mesanede kasılma oluşur. Antimuskarinik ilaçlar muskarinik reseptörleri yarışmacı olarak bloke eder ve mesane kasılmalarını azaltır (1). Antimuskarinikler temel olarak mesane dolum fazında etkilidirler, bu nedenle işeme fazında salgılanan fazla miktarda Ach ile bu ilaçların etkisi ortadan kalkar. Önerilen tedavi dozları işeme anında salgılanan Ach etkisini ortadan kaldıracak dozun çok altındadır ve bu nedenle mesane çıkım obstrüksiyonu olsa bile retansiyon riski çok düşüktür (2).

AAM Avrupa'da tahmini olarak 49 milyon insanı etkilemekte ancak bunların çok az bir kısmı uygun tedavi almaktadır (3). Geniş bir pazarı olan antimuskariniklerin farklı ajanları mevcuttur. Oksibutinin, tol-

Tablo 2. AAM tedavisinde kullanılan/kullanılmış çeşitli ilaçlar

İlaç	Tip/Sınıf	Doz	Yorum
Hiyosiamine sülfat	Kas gevşetici	0.125 mg günde 4 kez	-Atropinin aktif kısmı. -Belladon alkaloidlere benzer zayıf antikolinerjik etki. -Çok fazla sistemik yan etki nedeniyle klinik kullanımı sınırlanmıştır.(4,5)
Propantelin	Kuartener amin	15-30 mg günde 3 kez	-AAM tedavisindeki ilk ilaçlardan. -Saf antikolinerjik. -Sıkışma tipi idrar kaçırma % 50 azalma. -Hiperürisemi (akut gut atağı) yan etkisi var -Etkinlik için yüksek doz gerekliliği, düşük yarı ömrü nedeniyle rutine girmemiştir.(6)
Dicyclomine hidroklorid	Kas gevşetici	20 mg günde 3 kez	-Antimuskarinik etkili direk düz kas gevşetici. -%73'e ulaşan düzleme bildirilmiştir.
Flavoksat hidroklorid	Kas gevşetici	100-200 mg günde 3 veya 4 kez	-Çok zayıf antimuskarinik özelliği olan tersiyer amin
Imipramin hidroklorid	Trisiklik antidepresan	10-50 mg günde 3 kez	-Santral ve periferik etki -Ayrıca sedatif ve antihistaminik etki -%31 kür oranı ve -%2-77 oranında sıkışma hissinde azalma
Doksepin	Trisiklik antidepresan	50 mg	-İmipramin ile aynı
Terodiline	Kalsiyum kanal blokeri	25 mg günde 2 kez	-Doğrudan düz kas kontraktilesinde azalma Ölümcül Torsade de pointes aritmisi gelişmiş, piyasadan geri çekilmiştir
Pinasidil, ZD6169	Potasyum kanal açıcısı	Değişken	-Düz kas gevşetici Baş dönmesi ve ödemi içeren ciddi yan etki profili var
Flurbiprofen, indometasin	Prostaglandin inhibitörleri	Değişken	-Anti-inflamatuar -Kas gevşetici

terodin, trospiyum, propiverin, darifenasin, solifenasin ve fesoterodin şu an için dünya piyasasında bulunan antimuskariniklerdir. Hepsi muskarinik reseptörleri etkili şekilde bloke eder, bununla birlikte uygulama yolları, metabolizmaları ve yan etki profilleri farklılık gösterebilir. Tarihsel gelişime bakıldığında, ilaçların farklı dozları, salınım özellikleri ve uygulama yolları olduğu görülmektedir (Tablo 1). Oksibutinin, tolterodin, trospiyum ve

propiverin'in hem anında salınımlı (AS) hem de uzun salınımlı (US) formları bulunmaktadır. Oksibutininle başlayan antimuskarinik ilaçların tarihçesinde yeni ilaçların etkinlik sonuçları ve yan etki profilleri ortaya çıkmaya devam etmektedir.

Mesane fizyolojisi ve AAM'nin patofizyolojisinin ortaya konmasıyla birlikte AAM tedavisi için antimuskarinik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Propantelin, flavoksat, methanthelin, emepronium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinin ilk kullanılan antimuskariniklerdir. Antimuskarinik ajanların protipi atropindir. AAM için tarih boyunca antimuskarinikler dışında farklı grup ilaçlar da kullanılmıştır. Bunların bazıları hala kullanımda olup, bazıları da yan etkileri nedeniyle piyasadan geri çekilmiştir (Tablo 2).

## Oksibutinin

Antimuskariniklerin tarihsel yolculuğunda en eski, en çok çalışma yapılan ve doz çeşitliliği ve uygulama yolları en çok olan ilaçtır. Gerçekte 1960'lı yıllarda gastrointestinal sistem hipermobilité tedavisi için geliştirilmiş ve bu sırada mesanedeki

Tablo 1: Piyasadaki antimuskarinikler ve özellikleri (AS: Anında salınım; US: Uzun salınım)

İLAÇ	Dozaj/Uygulama yolu	FDA Onayı	Türkiye Piyasasındaki Varlığı
Oksibutinin	5 mg AS tablet	var	var
	5 mg/5 mL şurup	var	var
	5, 10, 15 mg US tablet	var	yok
	3.9 mg/gün US yama	var	yok
	100 mg/1 g transdermal jel	var	yok
Tolterodin	1 ve 2 mg AS tablet	var	var
	2 ve 4 mg US kapsül	var	var
Trospiyum	30 mg AS tablet	var	var
	15 ve 20mg AS tablet,	var	yok
	60 mg US kapsül		
Propiverin	15 mg AS tablet	yok	var
	30 mg US kapsül	yok	yok
Darifenasin	7.5 ve 15 mg US tablet	var	var
Solifenasin	5 ve 10 mg US tablet	var	var
Fesoterodin	4 ve 8 mg US tablet	Var	var



istemli kasılmaları engellediği görülmüştür. Orijinal olarak Majewski tarafından geliştirilmiş ve patenti 1965 yılında alınmıştır (7).

Mesane M3 reseptörlerine afinitesi daha yüksektir. Kalsiyum kanal antagonisti özelliği nedeniyle spazmolitik etkisi de vardır. Ayrıca lokal anestezi özelliği de ortaya konmuştur (8). AS form, kabul edilmiş etkinliği ve uzun geçmişi nedeniyle yeni ilaç çalışmalarında plaseboyla birlikte karşılaştırma için kullanılmıştır (9).

Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) 1975 yılında, inhibe edilemeyen ve refleks nörojenik mesane tedavisi ve 5 yaşından büyüklerde enürezis tedavisi için oksibutinine onay vermiştir. Moisey ve ark. tarafından 1980 yılında yapılan randomize çift kör bir çalışmada, oksibutininin bilinen bir nörolojik bozukluğa bağlı olmayan detrusor aşırı aktivitesinde de etkili olduğu ortaya konmuştur (10). Bu ve diğer çalışmaların sonuçları ile 1992 yılında detrusor aşırı aktivitesi tedavisi için FDA onayı almıştır. Doz olarak AS 5 mg tablet ve AS 5 mg şurup formları bulunmaktadır.

**Uzun Salınlı Oksibutin:** Oksibutininin başta ağız kuruluğu olmak üzere yan etkilerinin azaltılması ve hasta uyumunun artırılması hedefiyle uzun salınlı şekli geliştirilmiştir. FDA onayı olan (1999) bu formülün ağız kuruluğu yan etkisi oksibutin AS ve tolterodin AS'ye göre daha azdır (11). Doz olarak 5,10 ve 15 mg'lık uzun salınlı formları bulunmaktadır.

### Trospiyum

Yaklaşık 25 yıldır Avrupa'da kullanımda olan trospiyum 2004 yılında da FDA onayı almıştır. Oksibutin gibi trospiyum da ilk olarak gastrointestinal motilite bozukluğu için geliştirilmiştir (12-14). Pozitif yüklü kuarterner amin yapısı, karaciğerden sitokrom P450 ile metabolize edilmemesi ve absorbe edilen miktarın % 60'nın değişmeden, farmakolojik aktif ana bileşik olarak idrarla atılması (13) trospiyumu diğer antimuskariniklerden ayıran 3 önemli özelliğidir. AS ve US formu geliştirilmiştir.

### Propiverin

Trospiyum gibi Almanya'da geliştirilmiştir. Avrupa'da 30 yılı aşkındır kullanılan propiverin Birleşik Devletler pazarına girme-

miştir. FDA onayı olmamakla birlikte EAU kılavuzunda AAM tedavisi için öneri derecesi A' dir (14). Mesane üzerine anestezi etkisi ve miyotropik gevşetici etkilerinden dolayı oksibutinine benzerdir. AS ve US formu geliştirilmiştir.

### Tolterodin

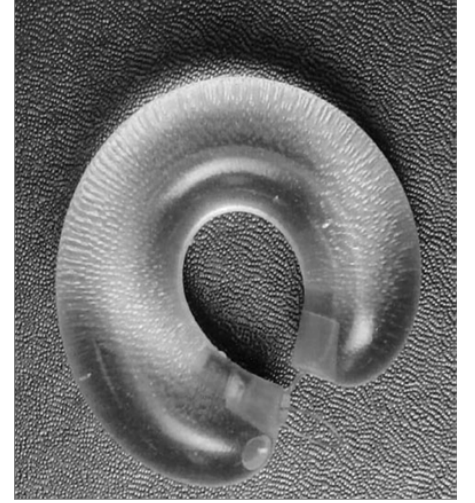
Tolterodin selektif olarak AAM tedavisi için geliştirilmiş ilk ilaçtır. Hemen salınlı oksibutininin yüksek yan etki ve buna bağlı hastaların tedaviye devam edememesi nedeniyle (15) yan etkisi daha az ve etkinliği de oksibutinine benzer bir molekül ihtiyacı ortaya çıkmış ve bunun sonucunda tolterodin geliştirilmiştir. FDA onayını 1997'de almıştır. Diğer antimuskariniklerden farklı olarak herhangi bir reseptör alt tipine afinitesi yoktur. Mesanenin muskarinik reseptör regülasyonu kompleks bir süreç olduğundan, mesane spesifitesi sağlamak için fonksiyonel yaklaşım (reseptör alt tipi spesifitesinden ziyade) kullanılarak geliştirilmiştir. Hem AS formu (1 veya 2 mg günde iki kez) hem de US tabletleri (2 veya 4 mg günde tek kez) piyasa da bulunmaktadır.

### Darifenasin, Solifenasin ve Fesoterodin

Antimuskarinikler içinde M3 selektivitesi en fazla olan darifenasin 2004 yılında FDA onayı almıştır. US 7.5 mg ve 15 mg iki formu bulunmaktadır. Solifenasin de darifenasin gibi 2004 yılında FDA onayı almıştır. US 5 mg ve 10 mg olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Ülkemizde de yakın zamanda ruhsatlandırılan fesoterodin onaylanmış olan antimuskarinikler arasında en son geliştirilmiş olan ajandır. FDA onayını 2008 yılında almıştır. Tolterodine benzer özellikleri olup nonselektif muskarinik reseptör antagonistidir. US 4mg ve 8 mg formu bulunmaktadır.

### İlaç uygulamasında alternatif yollar

AAM tedavisi için intravezikal, transdermal, intravajinal ve elektromotiv yöntem gibi çeşitli uygulama yolları denenmiş ve bunlardan bazıları FDA onayı alarak kullanıma girmiştir. Bu yolların avantajı bağırsak absorpsiyonunun olmaması ile hepatik metabolizma öncesi bağırsak duvarındaki muhtemel metabolizmaya uğramamasıdır.



Şekil 1. Oksibutininin intravezikal salınımı rezervuar ile 30 gün boyunca eşit olarak sağlanır. Rezervuar sistoskopi ile yerleştirilir ve 1 ay sonra aynı yöntemle değiştirilir.

### Intravezikal ajanlar

Intravezikal ilaç uygulamasının oral antikolinergik ajanları tolere edemeyen veya etkinlik için daha yüksek doz lokal ilaç düzeyine ihtiyaç duyan hastalarda avantajları vardır. Atropin, fentolamin, verapamil, lidokain ve bupivakainin intravezikal instalasyonla detrusor disfonksiyonundaki avantajlı etkileri bildirilmiştir. Bir çok çalışmada intravezikal oksibutininde önemli bir tolerebilite artışı bildirilse de, bazı çalışmalarda oral yolla benzer yan etki oranları raporlanmıştır (16,17). Oksibutin standart intravezikal formülünde efektif ilaç konsantrasyonunda belirgin farklılıklar bulunmuştur, bunun sonrasında geliştirilen kronik intravezikal pompalama sistemi ile bu sorun aşılmıştır. (Situs Corporation, San Diego, California). (Şekil 1) Bu pompa 30 günlüktür ve sistoskopi ile yerleştirilir.

Kapsaisin ve resiniferatoksin (RTX) intravezikal olarak denenmiş diğer ilaçlardır. Kapsaisin intravezikal instalasyonun sonrasında spinal kord hasarı ve multiple sklerozis olan hastalarda 9 aya kadar sistometri kapasitesinde artış ve mesane motor aktivitesinde azalma sağlamıştır (18,19). RTX kapsaisine göre daha potent bir nöral antagonist olup 50-100 nM konsantrasyonda idrar kaçırma ve mesane kapasitesinde anlamlı düzelmeler sağlamıştır (20).



## Transdermal oksibutin

Oral oksibutin formaları gastrointestinal sistem ve karaciğerde metabolize edilir ve aktif metaboliti N-desetiloksibutin oluşur. Yan etkilerinin sebebi olan bu metabolitin düzeyinin, transdermal yama uygulanması sonrası daha düşük olduğu ve etkinliğin oral formula benzer, ağız kuruluğunun ise çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir (21). Transdermal oksibutin 2003 yılında FDA onayı almıştır.

## Oksibutin klorid topikal jel

Oksibutin diğer transdermal uygulama şeklidir. Günlük uygulama sonrasında etkinlik ve antikolinergik yan etkilerin azlığı yönünden diğer transdermal uygulamayla benzer sonuçlar elde edilmiş, yama uygulanması sonrası görülen deri reaksiyonlarının bu formda olmaması avantaj olarak ortaya konmuştur (22). Bu bulgularla 2009 yılında FDA onayı almıştır.

### KAYNAKLAR

- 1- Andersson K-E, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor—which is the main mechanism of action? Eur Urol, 43:1, 2003.
- 2- Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol, 175:999, 2006.
- 3- Kirby M, Artibani W, Cardozo L, et al. Overactive bladder: the importance of new guidance. Int J Clin Pract, 60:1263, 2006.
- 4- Sellers DJ, McKay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder. Curr Opin Urol, 17:223, 2007.
- 5- Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder. A preliminary study. Paraplegia, 33:36, 1995.
- 6- Thüroff JW, Chartier-Kastler KE, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. World J Urol, 16:48, 1998.
- 7- Majewski R, Campbell K, Dykstra S, et al. Anticholinergic agents. Esters of 4-Dialkyl- (or 4-Polymethylene-) amino-2-butylnols. J Med Chem, 8:719, 1965.
- 8- Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. Urol Clin N Am, 33:439, 2006.
- 9- Appell RA. Recent clinical studies of new pharmacological agents and their efficacy in the treatment of incontinence. Rev Urol, 3(suppl 1):S15–S18, 2001.
- 10- Moisey C, Stephenson T, Brendler C. The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. Br J Urol, 52:472, 1980.
- 11- Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G, Gupta SK. A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. Clin Ther, 23:753, 2001.
- 12- Lux G, Frühmorgen P. Inhibition of gastric acid secretion and motility with trospium chloride. Fortschr Med, 96:2113, 1978.
- 13- Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, et al. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. Clin Pharmacokinet, 44:701, 2005.
- 14- Schröder A, Abrams P, Andersson KE, et al. Guidelines on Urinary incontinence. European Association of Urology, 2010.
- 15- Yarker Y, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. Drugs Aging, 6:243, 1995.
- 16- Krishnan KR, Fowler C, Powell J, et al. A double blind, randomized placebo controlled, parallel group multicenter study of intravesical

oxybutynin in the symptomatic relief of urge incontinence with detrusor instability/hyperreflexia. Neurol Neurosurg Urology, 15: 674, 1996.

17. Higson RH, Smith JC, and Hills W: Intravesical lignocaine and detrusor instability. Br J Urol 51: 500–503, 1979.

18. Fowler CJ, Beck RO, Gerard S, et al: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 169, 1994.

19. Geirsson G, Fall M, and Sullivan L: Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. J Urol

154: 1825, 1995.

20. Cruz F, Guimares M, Silva C, et al: Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. Lancet, 350:640,1997.

21- 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, 95:718, 2000.

22- Staskin DR, Robinson D. Oxybutynin chloride topical gel: a new formulation

of an established antimuscarinic therapy for overactive bladder. Expert Opin Pharmacother, 10:3103, 2009.

## Muskarinik Reseptörler ve Antimuskariniklerin Reseptör Seçici Özellikleri

Ali Ersin Zümrütbaşı, Zafer Aybek

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

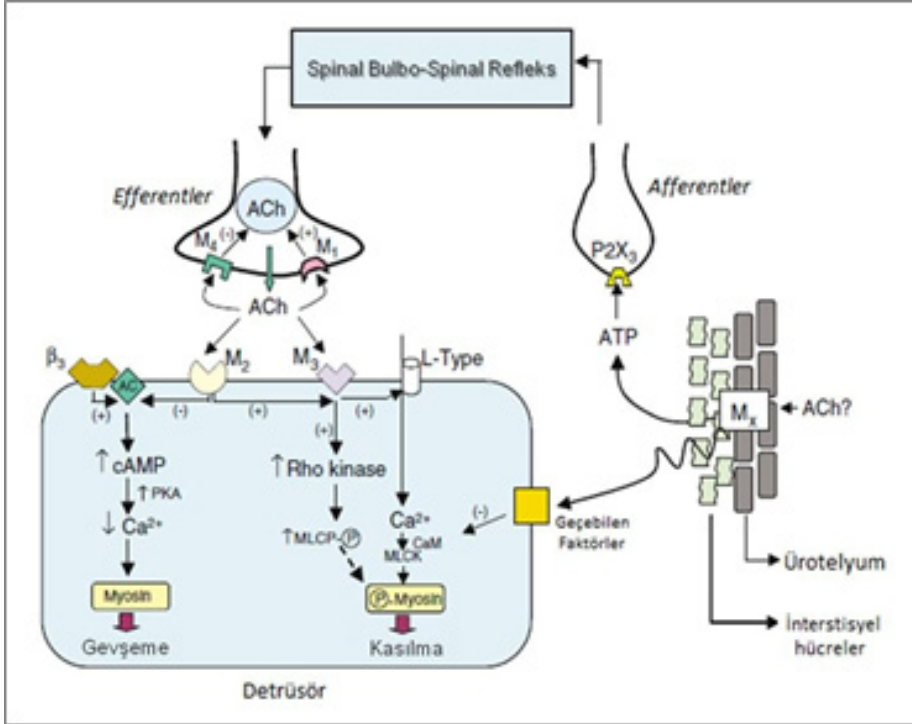
### Muskarinik reseptörler: görevleri ve alt tipleri

Mesane görevi idrarı yeterli miktarda depolamak ve istenildiğinde artık idrar kalmaksızın boşaltmaktır. Mesane bu işlevi parasempatik, sempatik ve somatik sinir sisteminin kusursuz uyumu ile sağlar. İdrar eşik idrar hacmine ulaşmaya kadar çok düşük basınçlarda mesane içinde depolanır ve eşik hacim değere ulaşıldığında mesane duvarındaki gerilme reseptörleri tarafından afferent uyarı oluşur. Uyarılar Aδ-lifleri tarafından pelvik sinir içinde spinal korda ulaşır ve işeme refleksi başlar (1,2). Pelvik sinir içindeki efferent nöronların aktivasyonu ile salınan asetilkolin detrusor kası içindeki muskarinik reseptörleri uyarır. Parasempatik sinir sistemi aktif iken sempatik sinir sistemi inhibe edilir, somatik sinir sistemi kontrolündeki eksternal sfinkter istemli

olarak gevşetilerek mesane çıkım direnci düşürülür ve yeterli güç ve sürede parasempatik aktivasyon ile oluşturulan detrusor kasılması işeme eylemini oluşturur.

Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile sağlanır. İnsanlarda dahil farklı canlılarda 5 tip muskarinik reseptöre ait mRNA salınımı tespit edilmiştir (3,4). İnsanlarda mesane muskarinik reseptörlerinin %70'i M2, %20'si M3 ve %10'unun ise M1 olduğu gösterilmiştir (5). Reseptör bağlanma çalışmaları ile muskarinik M2 / M3 oranlarının insanlarda 3/1, sıçanlarda ise 9/1 oranlarında bulunmuştur (6,7) M2 reseptörlerinin daha yoğun olmasına karşın kasılma fonksiyonunun sağlanması esas olarak M3 reseptörleri tarafından sağlanır (8,9). M1, M3, M5 reseptörleri daha çok uyarıcı, M2, M4 reseptörleri ise engelleyici işlev görürler (9,10). Asetilkolin G proteinine bağlı M3 ve M2 reseptörlerine bağlanır. M3 reseptörleri fosfolipaz C'yi aktive ederek inozitol trifosfat (IP3) oluşumunu sağlar. IP3 endoplazmik retikulumdan Ca<sup>2+</sup> salınımını uyarır ve kalmodulin yapısal değişime uğrar. Miyozin hafif zincir kinaz yolunun aktive olması kasılmanın oluşumuna olanak sağlar. Ayrıca M3 reseptörlerinin uyarılması ile nifedipine duyarlı L tipi kalsiyum kanallarından hücre içine Ca<sup>2+</sup> girişini sağlayarak kasılmaya ciddi katkı sağladığı gösterilmiştir (11). Muskarinik M2 reseptörleri kasılma eyleminin inhibisyonuna neden olan Protein Kinaz A'nın aktivasyonunu sağlayan c AMP oluşumuna engel olur.9 Muskarinik reseptörlerin mesane kasılmasına olan etkileri ve etki mekanizması Şekil-1'de gösterilmiştir (12).

Muskarinik reseptörler mesanede sadece detrusorda (düz kas hücreleri, sinirler ve interstisyel hücreler) değil mesane yüzey epitelinde ve lamina propria da (interstisyel hücreler, afferent sinirler) bulunurlar (13). Muskarinik reseptörler ayrıca kolinerjik sinir uçlarının kavşak öncesi bölgelerinde bulunurlar. Kavşak öncesi M1 reseptörlerinin asetil kolin salınımını kolaylaştırdıkları, M2 ve M4 reseptörleri ise asetil kolinin salınımını engelleyici etki gösterdikleri tespit edilmiştir. M1 reseptörünün mesane boşaltım evresinde kasılmanın yeterli güç ve sürede sağlanması için asetil kolin salınımını artırıcı şekilde düzenlediği, M2 ve M4 reseptör-



Şekil 2. Detrusor kasılmasının düzenlenmesinde muskarinik reseptör alt tiplerinin rolü. Postgangliyonik parasempatiklerden Ach salınımı kavşak öncesi inhibitör M4 ve aktive edici M1 reseptörleri ile sağlanır. M2 reseptörler M3-e bağlı doğrudan kasılmaları tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile düzenlemektedir. (Ach: Asetilkolin, MLCP: Miyozin hafif zincir kinaz, ATP: Adenozin trifosfat) [Referans 12 den uyarlanmıştır]

lerinin ise depolama fazında asetil kolin salınımını engelleyerek dolma fazının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (14-18). Kolaylaştırıcı ve engelleyici muskarinik reseptörler bunların dışında merkezi sinir sisteminde ve parasempatik ganglionlarda bulunurlar ve nikotinik taşınımın düzenlenmesinde rol oynarlar (19,20).

Muskarinik reseptörler ile yapılan çalışmalarda, reseptörlerin özelliklerinin saptanması açısından muskarinik reseptör alt tiplerinden bazılarının oluşumunun engellendiği (knock-out) fareler kullanılmıştır. M3 reseptörlerden yoksun mutant farelerde yapılan çalışmalar, bu farelerde karbakole verilen kasılma cevaplarının

%95'e varan oranlarda azaldığını göstermiştir (21,22). İlaveten, yapılan sistometrik çalışmalarda M3'ten yoksun farelerin işeme aralıklarının ve mesane kapasitelerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak kronik M3 kaybında nonkolinerjik sistemin bu kaybı kompanse edebileceği bildirilmiştir (23).

### Antimuskariniklerin reseptör seçici özellikleri

Antimuskarinik ilaçlar yarışmalı olarak kendi seçici özelliklerine göre tüm muskarinik reseptörlerin çalışmasını engellerler. Mesanede normal ve anormal kasılmalar M3 reseptörler üzerinden gerçekleştiği

Tablo 3. Muskarinik reseptörlerin dağılımı ve fonksiyonları

ORGAN	MUSKARİNİK RESEPTÖR ALT TİPİ	GÖREVİ
Mesane	M <sub>2</sub> > M <sub>3</sub> (3:1)	M3: Detrusor kasılmasını düzenler.
Tükürük Bezleri Parotid Bezi	M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub>	M1: Yüksek viskozite ve kayganlık sağlar. M3: Tükürük salgısını sağlar.
Gastrointestinal Yol	M <sub>2</sub> > M <sub>3</sub> (4:1)	M3: Gastrointestinal motiliteyi uyarır.
Beyin	M <sub>1</sub> – M <sub>5</sub> (M <sub>3</sub> seyrek)	Öğrenme ve hafıza gibi ileri düzey bilişsel işlevlerde görev alır (En fazla M1).
Göz	M <sub>1</sub> – M <sub>5</sub> (M <sub>3</sub> baskın)	İris sfinkter kasılmasını kontrol eder.
Kalp	M <sub>2</sub>	Pacemaker aktivitesini, atriyoventriküler iletimi ve kasılmanın gücünü düzenler.

için bu reseptör aşırı aktif mesane (AAM) farmakoterapisinde önemli bir hedefdir. AAM tedavisinde kullanılan antimuskariniklerin etkinlikleri birbiri ile benzer ise de (24,25) muskarinik selektör alt tipleri selektivitelerinin farklı olması nedeni ile yan etkileri farklılık göstermektedir. AAM, yaşla birlikte arttığı için bu hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar da artış göstermektedir. Dolayısıyla AAM hastalarında çoklu ilaç kullanımı da artacağı için ilaçların yan etkilerinin önemi bir kat daha artmaktadır.

Muskarinik reseptörler mesane dışında tükürük bezleri, parotis, gastrointestinal sistem, beyin, göz ve kalpte bulunur (Tablo 3). Antimuskarinik ilaçların organa özgü yani mesaneye özgü olmamaları nedeniyle mesane dışındaki muskarinik reseptörleri de bloke ederek istenmeyen yan etkiler ortaya çıkar. Belli başlı yan etkiler ağız kuruluğu, kabızlık ve görme bozuklukları olup bu yan etkiler sırasıyla tükürük bezleri, barsaklar ve gözdeki siliyer kaslardaki M3 reseptörlerin blokajına bağlıdır. Bunlara ilaveten, öğrenme ve hafıza bozuklukları ve kalp hızında artış ve EKG de QT aralığında uzama da diğer yan etkiler arasındadır. Zaman zaman hastalar istenmeyen yan etkiler nedeniyle ilacı kesmek zorunda kalırlar.

Günümüzde AAM tedavisinde kullanılan temel ilaçlar oksibutinin, tolterodin, solifenasin, darifenasin, trospiyum ve propiverindir. Bu ilaçların muskarinik reseptörlere olan afiniteleri Tablo 4'te görülmektedir.

Antimuskariniklerin farklı reseptör alt tiplerine olan afiniteleri ile ilgili yapılan çalışmalarda darifenasinin, oksibutinin, propiverin, solifenasin ve tolterodinle karşılaştırıldığında M3 reseptörlere diğerlerine (M1, M2 ve M4) oranla en yüksek selektivite gösterdiği saptanmıştır (27). Antimuskarinik ilaçların reseptör selektivitelerine bakıldığında trospium ve propiverin en az selektif olmalarına karşın, trospium her bir reseptöre en yüksek afiniteyi gösterir.

Tolterodin ve 5-hidroksimetil metaboliti ve trospiyum reseptör alt tipleri arasında fark gözetmez ve tüm reseptör tiplerine eşit oranda selektiftir (28,29). Oksibutinin ve desetil metaboliti ve solifenasin, M3 reseptörlerine M2/M5 alt tiplerinde

**Tablo 4.** Antimuskariniklerin muskarinik reseptör alt tiplerine afiniteleri

MOLEKÜL	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
Oksibutin	1.0	6.7	0.67	2.0	11.0
Tolterodin	3.0	3.8	3.4	5.0	3.4
Darifenasin	7.3	46.0	0.79	46.0	9.6
Solifenasin	25	125	10	NR	NR
Trospiyum	0.75	0.65	0.50	1.0	2.3
Propiverin	6.58	5.79	6.39	6.46	6.43

Tüm değerler rekombinant muskarinik reseptörlere bağlanma afinitesini (K<sub>d</sub>, nM) göstermektedir.<sup>26</sup>

nazaran 10 kata kadar varan oranlarda daha selektiftir fakat M<sub>3</sub> ve M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub> selektivite arasında fark yoktur. Yenilmez bir antagonist şeklinde davranan darifenasin ise M<sub>3</sub> reseptöre M<sub>2</sub>/M<sub>4</sub> alt tiplerine nazaran oldukça yüksek selektivite göstermekle birlikte M<sub>1</sub>/M<sub>5</sub> alt tiplerine göre orta derecede selektiftir. Organ selektivitesi ile ilgili bildirilen çalışmalarda darifenasin, solifenasin ve tolterodin'in oksibutinine göre mesane muskarinik reseptörlerine tükürük bezlerine oranla daha çok selektif oldukları gösterilmiştir (30-33).

Tüm bu bulgulara ve bugüne değin yapılan çalışmalara karşın, antimuskarinik ilaçlarla elde edilen klinik etkiler ve mekanizmaları muhtemelen daha karmaşık bir yapıdadır. Örneğin darifenasin ve solifenasinin etkinlikleri yüksek derecede M<sub>3</sub> selektivite ve antagonist etkilerinden kaynaklanmakta iken, daha az seçici davranan moleküllerin (tolterodin, trospiyum) etkinliği M<sub>2</sub> de dahil olmak üzere çoklu reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir.<sup>12</sup> Mesane fonksiyonunun teorik olarak kavşak sonrası M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub> reseptörlerin antagonizmi ya da kavşak öncesi kolaylaştırıcı M<sub>1</sub> reseptörleri ile sağlandığı düşünüldüğünde bu varsayım ulaşmak mantıksız değildir. Aynı şekilde ilaçların reseptör seçicilikleri yanında reseptörlere ne kadar tutundukları da önem arz etmektedir. Bu durum özellikle yan etkiler söz konusu olduğunda daha da belirgin hale gelmektedir. Örneğin M<sub>3</sub> reseptörlere %92-96 oranında tutunan darifenasin ve oksibutin-ER, terapötik dozlarda %65 oranında M<sub>3</sub> reseptörlere tutunan tolterodine göre daha fazla ağız kuruluğuna neden olmaktadır. Benzer şekilde darifenasinin gastrointestinal sistemdeki M<sub>3</sub> reseptörlere yüksek oranda tutunması ve bu nedenle daha fazla kabızlığa neden olmasına rağmen solifena-

sinin aynı yan etkiyi benzer oranda neden paylaşmadığı ise belirsizdir (12).

Sonuç olarak, her ne kadar antimuskarinikler özellikle AAM tedavisinde bir dönüm noktası olsalar ve etkinlik mekanizmaları konusunda reseptör alt tipleri de dahil olmak üzere birçok konu günümüzde açıklığa kavuşmuş ise de halen bilinmeyen birçok konunun da olduğu aşikardır. Özellikle muskarinik reseptörler ve alt tipleri konusunda ileride yapılacak olan çalışmalar, etkinliği daha yüksek ve yan etki profili daha dar yeni tedavilerin bulunmasını sağlayabilir.

#### KAYNAKLAR

- Morrison J. The activation of bladder wall afferent nerves. *Exp Physiol*, 84: 131, 1999.
- Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology*, 59: 43, 2002.
- Sigala S, Mirabella G, Peroni A, et al. Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology*, 60: 719, 2002.
- Tyagi S, Tyagi P, Van-le S, et al. Qualitative and quantitative expression profile of muscarinic receptors in human urothelium and detrusor. *J Urol*, 176: 1673, 2006.
- Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol*, 144: 1089, 2005.
- Wang P, Luthin GR and Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther*, 273: 959, 1995.
- Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, et al. The role of M(2)-muscarinic receptors in mediating contraction of the pig urinary bladder in vitro. *Br J Pharmacol*, 131: 1482, 2000.
- Andersson KE and Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 84: 935, 2004.
- Giglijo D and Tobin G. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology*, 83: 259, 2009.
- Eglen RM, Hegde SS and Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev*, 48: 531, 1996.
- Andersson KE and Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev*, 56: 581, 2004.
- Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 2: S80, 2006.
- Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*, 59: 377, 2011.
- Braverman AS, Luthin GR and Ruggieri MR. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol*, 275: R1654, 1998.

15. D'Agostino G, Bolognesi ML, Lucchelli A, et al. Prejunctional muscarinic inhibitory control of acetylcholine release in the human isolated detrusor: involvement of the M4 receptor subtype. *Br J Pharmacol*, 129: 493, 2000.

16. Somogyi GT and de Groat WC. Evidence for inhibitory nicotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. *J Auton Nerv Syst*, 37: 89, 1992.

17. Somogyi GT, Tanowitz M, Zernova G, et al. M1 muscarinic receptor-induced facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat bladder is mediated by protein kinase C. *J Physiol*, 496 ( Pt 1): 245, 1996.

18. Somogyi GT, Zernova GV, Tanowitz M, et al. Role of L- and N-type Ca2+ channels in muscarinic receptor-mediated facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat urinary bladder. *J Physiol*, 499 ( Pt 3): 645, 1997.

19. de Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am*, 20: 383, 1993.

20. Yoshimura N and de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol*, 4: 111, 1997.

21. Ehlert FJ, Griffin MT, Abe DM, et al. The M2 muscarinic receptor mediates contraction through indirect mechanisms in mouse urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther*, 313: 368, 2005.

22. Matsui M, Motomura D, Fujikawa T, et al. Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci*, 22: 10627, 2002.

23. Igawa Y, Zhang X, Nishizawa O, et al. Cystometric findings in mice lacking muscarinic M2 or M3 receptors. *J Urol*, 172: 2460, 2004.

24. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 54: 543, 2008.

25. Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, 54: 740, 2008.

26. Abrams P and Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int*, 100: 987, 2007.

27. Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H, et al. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull*, 30: 54, 2007.

28. Dickson A, Avelino A, Cruz F, et al. Peptidergic sensory and parasympathetic fiber sprouting in the mucosa of the rat urinary bladder in a chronic model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Neuroscience*, 141: 1633, 2006.

29. Giglio D, Andersson M, Aronsson P, et al. Changes in muscarinic receptors in the toad urothelial cell line TBM-54 following acrolein treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 35: 217, 2008.

30. Giglio D, Aronsson P, Eriksson L, et al. In vitro characterization of parasympathetic and sympathetic responses in cyclophosphamide-induced cystitis in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 100: 96, 2007.

31. Maggi CA, Santiccioli P and Meli A. Postnatal development of myogenic contractile activity and excitatory innervation of rat urinary bladder. *Am J Physiol*, 247: R972, 1984.

32. Salas NA, Somogyi GT, Gangitano DA, et al. Receptor activated bladder and spinal ATP release in neurally intact and chronic spinal cord injured rats. *Neurochem Int*, 50: 345, 2007.

33. Somogyi GT, Zernova GV, Yoshiyama M, et al. Change in muscarinic modulation of transmitter release in the rat urinary bladder after spinal cord injury. *Neurochem Int*, 43: 73, 2003.





## Antimuskariniklerin Farmakokinetik Özellikleri, Karaciğer ve Böbrek Yetmezliğinde Kullanımları

Ali Cansu Bozacı, Kubilay İnci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Aşırı Aktif Mesane (AAM)'nin ilk basamak tedavisi, hastalığın şiddet ve etiyojisine bağlı olarak davranış tedavisi ve antimuskarinik ilaçların uygulamasıdır. AAM tedavisinde sık kullanılan antimuskariniklerin, özellikle uzun dönem ve özel hasta gruplarında (çocuklar, yaşlılar, birden fazla komorbiditesi olanlar ve bu ko-morbiditeleri için ilaç kullananlar, nörolojik hastalar) kullanılması; bu ilaçların vücuttaki etkilerini, kullanılmaması gereken durumları, uygulanacak ilaç dozunu, uygulama aralığını ve ilaçların farmakokinetiğini bilmeyi zorunlu hale getirmektedir.

Farmakokinetik, farmakoloji biliminin ilaçların vücuda emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması gibi süreçlerini matematiksel modeller kurarak inceleyen bir alt dalıdır. Farmakokinetik genel olarak dört ana bölümden oluşur. Emilim (absorbsiyon), dağılım (distribüsyon), metabolizma (biyotransformasyon) ve eliminasyon (itrah veya atılım). Bu derlemede aşırı aktif mesane tedavisinde sık kullanılan antimuskariniklerin farmakokinetik özellikleri ve karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanımları özetlenmiştir.

### Oksibutinin

Oksibutinin lokal anestezi ve kas gevşetici etkileri bulunan tersiyer amin yapıdaki antimuskarinik ilaçtır (1). Oral alımında emilimi iyi olmasına rağmen karaciğer ve üst gastrointestinal sistemde (GİS) ilk geçiş etkisine uğrar. Karaciğerde Sit P450 enzim sistemi ile birden çok metaboliti-

ne ayrılır. Primer ve aktif olan metaboliti N-dezetil-oksibutinin (DEO) ana bileşene benzer farmakolojik etkilere sahiptir ve oksibutininin yan etkilerinden sorumlu tutulur (2-4). Hem metabolitinin hem de kendisinin lipofilik özelliğinin fazla olması merkezi sinir sistemi (MSS) yan etkilerinin fazla olmasına yol açar. İlaç alındıktan 0,5-1 saat içinde etkisi başlar ve maksimum serum seviyesine 3-6 saat sonra ulaşılır. Özellikle spazmolitik etki 6-10 saat devam eder. Atılımı esas olarak böbreklere atılır. Uygulanan dozun % 0,1'inden azı değişmemiş olarak idrarla atılır (5).

İlk olarak geliştirilen erken salınımlı formunun günde 3 kez verilmesi, gün içinde değişken plazma seviyeleri yaratması ve yan etkilerinin fazla olması uzun salınımlı formların araştırılmasına yol açmıştır. Oksibutinin ER (extended release,-uzun salınımlı form) günde tek uygulama ile plazma ilaç düzeyini 4-6 saatte yavaşça yükseltip 24 saatlik dozlama aralığında sabit bırakır. Etken maddenin geliştirilen ozmotik sistemi sayesinde uzun salınımı sağlanmaktadır. Kararlı plazma seviyesine 3 günde ulaşır. Erken salınımlı formdan 2,5 kat daha düşük olan maksimum serum konsantrasyonu ile aynı etkinliği sağlar. Metabolizasyonu kalın bağırsaktan olur. Bu sayede Sit P450 enzim sisteminde etkilenmemiş olur ve N- DEO oluşumu daha az seviyede kalır. Gerek metabolizasyonu gerekse sabit ve düşük serum seviyeleri sayesinde konvansiyonel formülasyona nazaran daha düşük dozlarda etkinlik gösterip ılımlı yan etki profiline sahip olur (6,7).

Transdermal oksibutinin:

Sürekli ve sabit dozda ilaç salınımının amaçlandığı parenteral formdur. Bu sayede hızlı ve uzun salınımlı oral formlarda izlenen ani serum konsantrasyonu değişiklikleri ve buna bağlı antikolinergik yan etki insidansının azaltılması planlanmıştır. Hepatik ve intestinal ilk geçiş etkisi olmadığından daha az etken madde ile etkinlik sağlanmaktadır (8,9).

Matriks tipi transdermal bandın 39 cm<sup>2</sup>'sinde 36 mg oksibutinin bulunur. Ciltten pasif difüzyon ile emilip %100'ü kana geçer. Farklı uygulama alanlarının

biyoeşdeğerliliği aynıdır, ancak lokal tahrişleri önlemek için karın ve kalçanın farklı alanlarına dönüşümlü olarak uygulanması önerilir (10). Bandın 3-4 günde bir değiştirilmesi önerilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 günde ulaşır. Kararlı plazma seviyesine ulaşması 4 gün alır. Kana geçişinden sonra karaciğer ve barsak duvarındaki Sit P450 enzim sistemi ile inaktif fenilsikloheksilglikolik asit ve aktif N-desetiloksibutinin'e metabolize olur. Çok düşük miktarda (<0,1%) idrardan değişmeden ve aktif metabolit olarak atılır.

Oksibutinin klorid topikal jel (%10):

Oksibutininin aktif metaboliti olan ve antikolinergik yan etkilerinden sorumlu tutulan N-DEO oluşumunu en aza indirmek için geliştirilmiş formlardan birisidir. Ciltten pasif difüzyon ile emilir. Kararlı plazma seviyesine 7. günde ulaşır. Uygulama alanlarının farklılığı farmakokinetiği etkilemez. Tedavi kesildikten sonra oksibutinin için eliminasyon yarı ömrü 64 saat, DEO için 82 saattir. Eş zamanlı kullanılan güneş kremleri ve 1 saat sonrasında itibaren duş alınması sistemik etkilerini değiştirmez. Alkol bazlı jel olduğu için uygulama anında sigara içilmemesi ve ateşten uzak tutulması önerilir (11,12).

Özel durumlar

Oksibutininin böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımına dair çalışmaları yoktur. Bu grup hastalardaki kullanımında dikkatli olunması önerilmiştir (5). Farmakokinetik özellikleri farklı ırklarda ve cinsiyette değişiklik göstermez. Gebelik kategorisi B'dir. Süte geçtiğine dair kanıt olmasa da emziren annelere önerilmez (10,11).

### Tolterodin

GİS'den tamamına yakını hızlı bir şekilde emilir. Erken salınımlı formunda oral alımından 1-2 saat sonra plazma seviyeleri yükselir. Bu süre geç salınımlı formda 2-6 saattir. Biyoyararlanımı %10-70 arasında değişir. Bu geniş aralığın nedeni hastanın karaciğer enzimlerinin kuvvetli-zayıf metabolizör olmasına bağlıdır. Yemekler ile biyoyararlanımında artışlar izlenirse de toklukta ve açlıkta benzer etkinlikte kulla-

Tablo 5. Antimuskarinik ilaçların farmakokinetik profilleri

	OKSİBUTİNİN	OKSİBUTİNİN BANT	TOLTERODİN	DARİFENASİN	SOLİFENASİN	PROPIVERİN HCL	TROSPİYUM	FESOTERODİN
Molekül Tipi	Tersiyer amin	Tersiyer amin	Tersiyer amin	Tersiyer amin	Tersiyer amin	Benzil asit türevi	Kuarterner amin	Ön ilaç
Form	IR: 5mg/tb IR: 5mg/5ml şrp ER: 5, 10, 15 mg/tb	36 mg/39cm2 Transdermal Bant	IR: 1-2 mg/tb ER: 4 mg/tb	7,5-15 mg/tb	5-10 mg/tb	15 mg/draje	IR: 20 mg/tb (Türkiye'de 30 mg/tb) ER: 60 mg/tb	4-8 mg/tb
Doz	IR: 3-4 tb/gün ER: 1 tb/gün	3-4 günde 1 bant	IR: 1 tb/gün ER: 1 tb/gün	1 tb/gün	1 tb/gün	3 draje/gün	IR: 2 tb/gün (30 mg'lık formlar 1+1/2 şeklinde) ER: 1 tb/gün	1tb/gün
Lipofilite	Yüksek lipofilik	Yüksek lipofilik	Düşük lipofilik	Düşük lipofilik	Düşük lipofilik	NA	Hidrofilik	Çok düşük lipofilik
Polarite	Nötral	Nötral	Pozitif	Pozitif	Pozitif	NA	Pozitif	Pozitif
Biyoyararlanım (%)	2-15	100	75	15-20	90	40	<10	52
Yarılanma ömrü (saat)	IR: 2 ER: 13	7-8	IR: 2 ER: 8	12	45-68	15	20	7
Eliminasyon	CYP3A4	CYP3A4 Karaciğer ve barsak	CYP2D6/3A4	CYP3A4/2D6	CYP3A4/RENAL	CYP2D6/3A4	RENAL / Sit 450 harici ester hidrolizi	Sit P450 dışı esterizasyon / CYP2D6 / 3A4
İdrarda aktif ilaç / metabolit(%)	<0,1 / <0,1	<0,1 / <0,1	<1 / 5-14	3 / NA	<15 / 3-5,7	<1 / 1-6	3/3	0/70
Gebelik kategori	B	B	C	C	C	C	C	C

nılabilir (13). Plazma proteinlerinden alfa 1 asit glikoproteine büyük ölçüde bağlanırlar. Etken maddenin yalnızca %3,7'si, metabolitin %36'sı serbest halde bulunur. Metabolizasyon yeri karaciğerdir, CYP2D6 ile hidroksilasyona uğrar ve 5 hidroksimetil metaboliti oluşur. Bu metabolitin aktivitesi ana ilaca benzerdir. CYP2D6 enziminin zayıf olarak çalıştığı polimorfizmli popülasyonda (%7), ana molekül serumda artış gösterirken, metaboliti azalır. Her iki molekülün temel farmakolojik etkilerinin aynı olması sayesinde izoenzim polimorfizminin yarattığı farklı sonuçlar kliniğe yansımaz. Zayıf CYP2D6 metabolizasyonu olan hastalarda CYP3A4 aracılıklı dealkilasyon temel metabolizasyon yoludur. Eliminasyon yarı ömrü 2,5 saattir. Düşük metabolizasyon gösterenlerde bu süre 10 saate uzamıştır. Aktif madde ve metabolitlerinin eliminasyonu %77 böbrek, %17 gaita yolu ile gerçekleşir. Böbrekten atılımının sadece %10-15'i tolterodin ve hidroksillenmiş metabolitidir. Dominant olarak 5-karboksilik asit metabolitlerinin idrarda atılımı izlenir (14-18).

#### Özel durumlar

Karaciğer disfonksiyonu bakımından hepatik sirozu olan hastalardaki çalışmalar sağlıklı gönüllülere kıyasla tolterodin serum konsantrasyonlarının ve eliminasyon

yarı ömrünün arttığını göstermiştir. Ciddi yan etki görülmemekle beraber farmakolojik aktif ilaca iki kat maruziyet söz konusudur. Bu nedenle günlük dozun standart dozun yarısı (2 mg/gün) kadar olması önerilir (19,20).

Böbrek yetmezliğinin tolterodin metabolizması üzerine etkisi tam olarak belgelenememiştir. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan olgularda tolterodin ve hidroksillenmiş metabolitin serum seviyelerinin 2 kat, inaktif metabolitlerin 12 kat arttığı izlenmesine rağmen bu artışların klinik üzerine etkisi bilinmemektedir. Yayınların ortak noktası bu hasta grubundaki kullanımın dikkatli yapılması günlük maksimum dozun 2 mg ile sınırlandırılması yönündedir (14,18,20).

Gebelik kategorisi C'dir. Emziren kadınlarda kullanılması önerilmez (14).

#### Trospiyum klorid

Atropinin kuarterner amonyum türevidir. Normal pH'da pozitif yüke sahip düşük lipofilik özellikli moleküldür (21,22). Bu yapısal özellikleri nedeniyle kan beyin bariyerini (KBB) çok az geçtiği sıçan deneyleri ile gösterilmiştir. İnsanda doku çalışması olmasa da gönüllülerde yapılan EEG çalışmaları bu veriyi desteklemektedir (23). Bu özelliği sayesinde antikolinergik

ilaç seçiminin önemli kriterlerinden biri olan MSS yan etki yaratma olasılığı en az olan ilaçtır (21). MSS'de avantaj sağlayan hidrofilik yapısı oral biyoyararlanımında dezavantaj halini almıştır. Oral alım sonrası midede yıkılıp ve üst GİS'den emilen ilacın total biyoyararlanımı %10'dan azdır (24). Yağlı yiyeceklerle beraber alındığında bu oran daha da azalacağı için yemeklerden 1 saat önce alınması önerilmelidir (25).

Oral alımı takiben maksimum plazma konsantrasyonuna 4-6 saatte ulaşır. Plazma yarılanma ömrü 20 saattir. Plazma proteinlerine %70-80 oranında bağlanırlar. Emilen dozun büyük bir kısmı (%80) değişmeden tübüler sekresyon aracılığıyla böbrekten atılır (26-28). Digoksin gibi böbrekten atılan diğer ilaçlar böbrekten atılımını değiştirmez. Az bir kısmı (%15) spiroalkol ve hidroksilasyon/oksidasyon ürünlerine metabolize edilir. Bu süreç P450 izoenzim sistemini içermediği için aynı sistemin metabolize ettiği ilaçlar ile hiçbir etkileşimi yoktur (25,29,30). Yaş ve cinsiyet ile farmakodinamiği değişiklik göstermez (30). Uzun süreli kullanımda dokularda birikirmez.

Oral alımı takiben, idrardaki aktif metabolitleri yeterli konsantrasyona çıkıp mesanede lokal tedavi edici etki sağlayan

tek antikolinerjik ilaç trospiyumdur. Tolterodin ve oksibutin ile karşılaştırıldığı hayvan deneyinde sadece trospiyum kullanan hasta grubunun idrarı karbakol ile indüklenen fare mesanesinin aktivitesini baskılamada başarılı olmuştur (31). Yurtdışında 20 mg/tb erken salınımlı formları varken, ülkemizde 30mg/tb'lik erken formları bulunmaktadır. Ayrıca daha istikrarlı serum seviyelerin sağlandığı uzun salınımlı 60 mg'lık tablet formları yurtdışında kullanımdadır (32).

#### Özel durumlar

Hafif-orta karaciğer yetmezlikli hastaların sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada oluşan farmakokinetik farklılıkların kliniğe yansımadağı, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlaması olmadan kullanılabileceği bildirilmiştir (33). Ağır yetmezlikteki hastalarda kullanımı ile ilgili veri yoktur (22).

Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastaların sağlıklı gönüllüler ile yapılan karşılaştırmalı farmakokinetik çalışmasında, şiddetli böbrek yetmezlikli hastalarda eğri altındaki alanda 4,5 kat, maksimum serum konsantrasyonunda 2 kat farklılık izlenirken eliminasyon yarılanma ömrü 33 saate uzamıştır. Bu nedenle kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda 20mg/gün maksimum dozun üzerine çıkılmamalıdır (25). Hafif-orta dereceli yetmezlikler ile ilgili yeterli veri olmamakla beraber doz sınırlaması yoktur (22).

Uzun salınımlı formun ağır renal yetmezlikli hastalardaki kullanımında etken maddede maruziyetinin 2 kat artması nedeni ile

bu popülasyonda kullanımı üretici firma tarafından önerilmemektedir. Hafif – orta dereceli yetmezlikler ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Orta ve ağır dereceli karaciğer yetmezliklerinde dikkatli kullanımı önerilmektedir (32).

Yaşlılarda farmakokinetik değişiklik izlenmemesine rağmen, reseptör hassasiyetlerinin farklı olması nedeni ile antikolinerjik yan etkilere daha sık rastlanır. 75 yaş üzerinde günlük dozun 20mg ile sınırlandırılması önerilir. Gebe ve laktasyonda kullanımında kesin risk oluşturduğuna dair veri yoktur. Gebelik kategorisi C'dir (25).

#### Propiverin hidroklorür

Benzil asit türevidir. Mesane düz kası ve inervasyonu üzerine olan dual etkisi ile ön plana çıkmıştır. Muskarinik reseptörlere olan afinitesi ile asetilkolin ve KCL tarafından indüklenen düz kas kasılmaları üzerine inhibe edici etkisi vardır (antimuskarinik etki). Ayrıca kalmodülin ile doğrudan etkileşerek kalsium hemostazı üzerine etki yapar ve adenozin trifosfat aktivitesinde inhibisyona neden olup mesane düz kasında gevşemeye neden olur (muskulotropik etki).

Oral alımı takiben hızlı bir şekilde tamamı emilir. Mutlak biyoyararlanımı %40'dır ve yemekler ile klinik öneme sahip değişikliğe uğramaz. Belirgin şekilde ilk geçiş etkisine uğrar. Ana metabolizasyon yeri karaciğerdir ve 3 metabolite ayrılır. Bunlardan en önemlisi propiverin N-oksittir (34,35). Propiverin plazma proteinlerine %90-95 bağlanırken ana metaboliti %60

oranında bağlanır. Metabolitlerinin bağı daha zayıf olduğundan eliminasyonları propiverine nazaran daha çabuk olur (36). Kararlı plazma konsantrasyonuna 4-5 günde ulaşır. Yarılanma ömrü 15 saattir. İlacın ve ana metabolitinin renal klirensi düşük olmasına rağmen uzun süreli kullanımda dokularda birikimi izlenmemiştir (37). CYP 3A4 izoenzimi için zayıf inhibitör olarak kabul edildiği için diğer inhibitör ilaçlar ile çok hafif farmakokinetik etkileşimi olur. Farmakolojik etkiye duyarlılığı yaştan bağımsızdır (38).

#### Özel durumlar

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan on iki hasta ve 12 sağlıklı gönüllü gruplarında, tek ve tekrarlayan doz sonrası yapılan farmakokinetik karşılaştırmada, gruplar arasında pik serum konsantrasyonunu, eğri altında kalan alan, eliminasyon yarılanma ömrü ve yan etki görülme sıklığı açısından fark izlenmemiştir. Dolayısı ile hafif-orta şiddetli karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (39). Ancak şiddetli yetmezlik ile ilgili veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan on iki hastada tek doz propiverin ile yapılan çalışmada ve propiverin N-oksitin atılımının böbrek yetmezlikli hastalarda anlamlı ölçüde değişmediği gösterilmiştir (40). Bu nedenle hastalarda günlük doz >30 mg olmadığı sürece doz ayarlamasına gidilmesine gerek yoktur.

Gebelik kategorisi C'dir. Emziren kadınlara kullanımı önerilmez (41).

**Tablo 6.** Avrupa ve ABD'deki ürün prospektüsleri ve otorite çıkarımlarına göre doz önerileri<sup>65</sup>

	BÖBREK YETMEZLİĞİ	KARACİĞER YETMEZLİĞİ
<b>Oksibutin</b> (5-30mg)	Dikkatli kullanım	Dikkatli kullanım
<b>Tolterodin</b> (1/2/4 mg)	Hafif- orta: Veri yok Ağır: Maks. doz 2x1mg IR veya 2mg ER	Maks. doz 2x1mg IR veya 2mg ER
<b>Trospiyum</b> (40mg)	Hafif- orta: Dikkatli kullanım Ağır: Maks. doz 20 mg	Child-Pugh A-B-C: Dikkatli kullanım
<b>Propiverin</b> (5-15mg IR /30mg ER)	Maks. doz 30 mg	Child-Pugh A-B-C: Öneri yok
<b>Darifenasin</b> (7,5/15 mg)	Dikkatli kullanım	Child-Pugh A: Doz ayarlaması yok Child-Pugh B: Maks. doz 7,5 mg Child-Pugh C: Kullanımı önerilmez
<b>Solifenasin</b> (5/10mg)	Hafif- orta: Doz ayarlaması yok Ağır: Maks. doz 5 mg	Child-Pugh A: Dikkatli kullanım Child-Pugh B: Maks. doz 5 mg Child-Pugh C: Kullanımı önerilmez
<b>Fesoterodin</b> (4-8mg)	Hafif- orta: 4 mg ile başlanır, kontrol altında 8 mg'a çıkılabilir Ağır: Maks. doz 5 mg	Child-Pugh A: 4 mg ile başlanır, kontrol altında 8 mg'a çıkılabilir Child-Pugh B: Maks. doz 4 mg Child-Pugh C: Kullanımı önerilmez



## Darifenasin

M3 muskarinik reseptöre selektif kompetitif ve geri dönüşümlü antagonisttir. M3 afinitesi diğer reseptörlere olan afinitesinden 9-59 kat yüksektir. Bu selektivite oksibutinin, tolterodin, trospium ve propiverin selektivitesinden anlamlı olarak fazladır (42).

Sterokimyasal merkezi olan pozitif yüklü tersiyer amindir. Oral alımı takiben GİS den hızla ve tamamen emildiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (43). Gıdalar ile etkileşimi yoktur (44). Maksimum plazma konsantrasyonuna 7 saatte ulaşır. Plazma kararlı seviyesine 6 günde çıkar. Yarılanma ömrü 12 saattir. Plazma proteinlerine %98 gibi yüksek bir oranda bağlanır, bu sayede vücut dağılım hacmi oldukça yüksektir. Hayvan deneylerinde vücut su hacminden daha geniş hacimde dağılımı izlenmiştir (43). Çok büyük oranda ilk geçiş etkisine uğrar. Uzun salınımlı formunun biyoyaralanımı ani salınımlı forma göre daha fazladır. 7,5 mg formunun %15, 15 mg'lık formunun %19 biyoyaralanımı vardır (45).

Yüksek oranda karaciğer metabolizmasına uğradığı için plazma seviyeleri karaciğer kan akımından etkilenir. Yalnızca %3'lük kısmı gaita ile değişmeden atılır (44). Üç ana yol ile metabolizasyonu yapılır (monohidroksilasyon, N-dealkilasyon, dihidrobenzofuran halkasının açılması) (44). Bu reaksiyonlar Sit P450 enzimleri Sit 3A4 ve 2D6 aracılığı ile gerçekleştirilir. Baskın metaboliti hidroksilasyon sonucu elde edilen ve ana molekülden 50 kat daha zayıf etkiye sahip UK-148993'tür 46. Sit 2D6 izoenzim metabolizmasının yavaş olduğu durumlarda klirensin azaldığı, biyoyaralanımın arttığı, bunlara bağlı olarak ilaç plazma düzeylerinin arttığı izlenmiştir. İzoenzim allelleri izlenen Japon ırkında biyoyaralanımın %55 daha az olması ve izoenzim aktivitesi düşük olan kadın cinsiyette ilaç klirensin erkeklerden %31,1 daha az olmasının nedeni bu izoenzimde olan fonksiyon farklılığıdır (45,47,48). Ortalama yaş 44 alındığında her dekatta klirensin %6 azaldığı izlenmiştir. Araştırmalardaki bu farmakokinetik değişikliklere rağmen darifenasin için yaş, cinsiyet ve ırka bağlı doz ayarlanması önerilmez (49).

Tek dozunun vücuttan temizlenmesi 48 saat sürer. Radyoaktif işaretlenmiş darife-

nasin metaloitlerine gaita (%44) ve idrarda (%58) rastlanır. %3'lük kısmı gaitadan değişmeden atılır (43).

### Özel durumlar

Ciddi hepatik yetmezlikli hastalarda (Child-Pugh C) yeterli çalışma olmadığı için darifenasin kullanımı önerilmez. Orta derecede hepatik yetmezliklilerde (Child-Pugh B) darifenasin konsantrasyonunda 4,7 kat artış izlenmiştir 50. Bu hastalar ve güçlü Sit 3A4 enzim inhibitörü kullananlarda günlük maksimum doz 7,5 mg ile sınırlandırılmalıdır (44,49). Böbrek yetmezlikli hastalarda ve karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamaktadır (44,49,50).

Gebelik kategorisi C'dir. Emziren kadınlara kullanımı önerilmez (49).

## Solifenasin

Tersiyer amin yapısında antikolinergik ilaçtır. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarında 5 mg'lık doz için maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 5,8 saat, yarılanma ömrü 64 saat olarak tespit edilmiştir (51). Kararlı serum düzeyine 10 günde ulaşır. Plazma proteinlerine %98 oranda bağlanarak büyük bir dağılım hacmine sahip olur. Biyoyaralanımı yüksektir (%90) (52). Diğer yiyecekler ile emilim etkileşimi yoktur (53). CYP 3A4 izoenziminin baskın olduğu dört farklı yolak ile yaklaşık %90'ı karaciğerden metabolize olur (54). Tek aktif metaboliti 4R-hidroksi solifenasindir (55). Ana madde plazmada %2 oranında serbest halde bulunur ve karaciğerden her geçişinde konsantrasyonunun %10'u metabolizasyona uğrar (56). Oral dozun %70'i idrarla atılır, ilacın ancak %3,17-5,71'i idrarda değişmeden atılır (51).

Yaşlı popülasyonun ortalama idrar konsantrasyonu, yarılanma ömrü, eğri altında kalan alan ve maksimum konsantrasyonu genç gönüllülerden oluşan popülasyondan yaklaşık %20-25 kadar yüksek çıkmaktadır (55). Ancak klinik çalışmalarda eşit güvenlik ve etkinlik olması nedeni ile yaş gruplarına göre doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamıştır (57). İlaç farmakokinetiği cinsiyetten etkilenmemektedir (55,58).

### Özel durumlar

Child-Pugh skoru 7-9 olan orta dereceli karaciğer yetmezlikli hastaların, sağlıklı popülasyon ile yapılan karşılaştırmasında, güvenlik açısından farklılık saptanmazken, yetmezlikli grupta daha yüksek eğri altında kalan alana (%60) ve eliminasyon yarı ömrüne rastlanmıştır. Çalışmanın ve üretici firmanın ortak önerisi hafif yetmezlikte doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmadığı, orta dereceli yetmezliklerde ise günlük maksimum 5 mg'lık doza çıkılmasıdır. Ağır yetmezliklilerde kullanımı önerilmemektedir (59).

Smulders ve arkadaşları 6 sağlıklı gönüllü hastayı hafif-orta ve ileri evrelerdeki böbrek yetmezliği hastası ile karşılaştırmıştır. İlaç maruziyetinin ve eliminasyon yarı ömrünün, kreatinin klirensi ile korele olarak böbrek yetmezlikli hastalarda arttığı gösterilmiştir (51). Hafif ve orta dereceli yetmezliklerde doz ayarlanmasına gidilmezken, ciddi böbrek yetmezliklilerde (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) günlük doz 5 mg'ı geçmemelidir (60).

Çocuklarda, emzirenlerde ve gebelerde (C kategorisi) kullanım izni yoktur (58).

## Fesoterodin

Fesoterodin bir ön ilaçtır. Oral alımı takiben GİS emilimi oldukça iyidir. Nonspesifik esterazlar ile 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT) metabolize olur. Bu tepkime CYP2D6'dan bağımsız gerçekleşir. Tüm farmakolojik etkiler bu aktif metabolit üzerinden yürür. CYP2D6 ve CYP3A4 aracılığı ile inaktif metabolitleri olan karboksi-N-desizopropil ve N-desizopropile metabolizasyonu gerçekleşir. Aktif metabolitin biyoyaralanımı %52'dir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 5 saatte ulaşır. Plazma proteinlerinden alfa 1 asit glikoproteine %50 oranında bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 7 saattir. Metabolitleri idrar (%70) ve gaita (%7) ile atılır. Farmakokinetik özellikleri yaş, cinsiyet, irksal değişkenlerden etkilenmez (61,62).

Tolterodin ile benzer metabolik yolaklar kullansa da, tolterodinin zayıf CYP2D6 metabolizör popülasyonunda uğradığı farmakokinetik değişiklikler fesoterodin de izlenmez (62).

### Özel durumlar

Child-Pugh Sınıf B olarak sınıflandırılan orta dereceli karaciğer yetmezlikli hastalarda ise metabolitin serum düzeyi sağlıklı gruptan 2 kat fazla tespit edilmiştir. Üretici firma hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliklilerde doz ayarlamasına gerek duymazken ağır hepatik yetmezliklilerde yeterli verinin olmaması nedeni ile kullanımını önermemektedir (61,63).

5-HMT klirensi ile kreatinin klirensi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Ağır böbrek yetmezlikli hastalar (kreatinin klirensi <30ml/dk) ile gönüllülerden oluşan kontrol grubunun karşılaştırılmasında metabolitin serum düzeyinin 2,0-2,3 kat arttığı gözlemlenmiştir. Bu verilere dayanılarak hafif ve orta derecede renal yetmezlik olgularında doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmazken ağır yetmezlikli hastalarda günlük doz 4 mg ile sınırlandırılmalıdır (61,64).

Gebelik kategorisi C'dir. Emziren kadınlara kullanımı önerilmez (61).

#### KAYNAKLAR

1. Yarker, Y. E., Goa, K. L., Fitton, A.: Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*, 6: 243, 1995.
2. Buysse, G., Waldeck, K., Verpoorten, C. et al.: Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol*, 160: 892, 1998.
3. Massad, C. A., Kogan, B. A., Trigo-Rocha, F. E.: The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol*, 148: 595, 1992.
4. Waldeck, K., Larsson, B., Andersson, K. E.: Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol*, 157: 1093, 1997.
5. Ditropan® (oxybutynin chloride) tablets and syrup and extended release tablets: Food and Drug Administration (FDA); 2008
6. Anderson, R. U., Mobley, D., Blank, B. et al.: Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol*, 161: 1809, 1999.
7. Gupta, S. K., Sathyan, G.: Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol*, 39: 289, 1999.
8. Appell, R. A., Chancellor, M. B., Zobrist, R. H. et al.: Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin Proc*, 78: 696, 2003.
9. Zobrist, R. H., Schmid, B., Feick, A. et al.: Pharmacokinetics of the R- and S-enantiomers of oxybutynin and N-desethyloxybutynin following oral and transdermal administration of the racemate in healthy volunteers. *Pharm Res*, 18: 1029, 2001.
10. OXYTROL® Oxybutynin Transdermal System: Food and Drug Administration (FDA), 2006
11. GELNIQUE® (oxybutynin chloride) 10% gel: Food and Drug Administration (FDA), 2008
12. Dmochowski, R. R., Newman, D. K., Sand, P. K. et al.: Pharmacokinetics of oxybutynin chloride topical gel: effects of application site, baths, sunscreen and person-to-person transference. *Clin Drug Investig*, 31: 559, 2011.
13. Olsson, B., Brynne, N., Johansson, C. et al.: Food increases the bioavailability of tolterodine but not effective exposure. *J Clin Pharmacol*, 41: 298, 2001.
14. Detrol® tolterodine tartrate tablets: Food and Drug Administration (FDA), 2008
15. Brynne, N., Dalen, P., Alvan, G. et al.: Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther*, 63: 529, 1998.
16. Brynne, N., Stahl, M. M., Hallen, B. et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 35: 287, 1997.
17. Hills, C. J., Winter, S. A., Balfour, J. A.: Tolterodine. *Drugs*, 55: 813, 1998.
18. Ruscini, J. M., Morgenstern, N. E.: Tolterodine use for symptoms of overactive bladder. *Ann Pharmacother*, 33: 1073, 1999.
19. Rahimy, M. H., Naang, P. K., Scheinman, S.: A phase 1, open label, safety and pharmacokinetic study of tolterodine in patients with hepatic cirrhosis. Document 9600328. New York Pharmacia and Upjohn, 1996.
20. Wefer, J., Truss, M. C., Jonas, U.: Tolterodine: an overview. *World J Urol*, 19: 312, 2001.
21. Pak, R. W., Petrou, S. P., Staskin, D. R.: Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep*, 4: 436, 2003.
22. Singh-Franco, D., Machado, C., Tuteja, S. et al.: Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clin Ther*, 27: 511, 2005.
23. Pietzko, A., Dimpfel, W., Schwantes, U. et al.: Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 47: 337, 1994.
24. Schroder, S., Jetter, A., Zaigler, M. et al.: Absorption pattern of trospium chloride along the human gastrointestinal tract assessed using local enteral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 42: 543, 2004.
25. SANCTURA® (trospium chloride) 20 mg tablets: Food and Drug Administration (FDA), 2011.
26. Guay, D. R.: Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet*, 42: 1243, 2003.
27. Rovner, E. S.: Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs*, 64: 2433, 2004.
28. Schladitz-Keil, G., Spahn, H., Mutschler, E.: Determination of the bioavailability of the quaternary compound trospium chloride in man from urinary excretion data. *Arzneimittelforschung*, 36: 984, 1986.
29. Beckmann-Knopp, S., Rietbrock, S., Weyhenmeyer, R. et al.: Inhibitory effects of trospium chloride on cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*, 85: 299, 1999.
30. Doroshenko, O., Jetter, A., Odenthal, K. P. et al.: Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet*, 44: 701, 2005.
31. Kim, Y., Yoshimura, N., Masuda, H. et al.: Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int*, 97: 400, 2006.
32. Sanctura XR® (trospium chloride extended release capsules): Food and Drug Administration (FDA), 2004.
33. Sandage, B., Najarian, N., Lasseter, K.: The effect of hepatic disease on the pharmacokinetics of trospium chloride. In: Annual Meeting of the International Continence Society. Paris, France, August 23-27, 2004.
34. Hausteiner, K. O., Huller, G.: On the pharmacokinetics and metabolism of propiverine in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 13: 81, 1988.
35. Madersbacher, H., Murtz, G.: Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol*, 19: 324, 2001.
36. Meisel, P., Langner, S., Siegmund, W.: In-vitro binding of propiverine hydrochloride and some of its metabolites to serum albumin in man. *J Pharm Pharmacol*, 49: 270, 1997.
37. Huller, G., Hausteiner, K. O., Scheithauer, S.: Studies on the metabolic pattern of propiverine in urine after single administration. *Pharmazie*, 43: 91, 1988.
38. Wuest, M., Morgenstern, K., Graf, E. M. et al.: Cholinergic and purinergic responses in isolated human detrusor in relation to age. *J Urol*, 173: 2182, 2005.
39. Siepmann, M., Nokhodian, A., Thummler, D. et al.: Pharmacokinetics and safety of propiverine in patients with fatty liver disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 54: 767, 1998.
40. Scuh, B., Wonnemann, M., Donath, F. et al.: Safety and tolerability of propiverine hydrochloride (Mictonorm®) in patients with severe renal impairment. In: 55th Congress of the DGU. Düsseldorf, Germany: Der Urologe, vol. 44 (Suppl), p. 77, 2005.
41. Mictonorm/Propinorm XL 45mg Modified-Release Capsule: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2011.
42. Napier, C., Gupta, P.: Darifenacin is selective for the human recombinant M3 receptor subtype. Presented at the 32nd Annual Meeting of the International Continence Society, Heidelberg, Germany 2002.
43. Beaumont, K. C., Cussans, N. J., Nichols, D. J. et al.: Pharmacokinetics and metabolism of darifenacin in the mouse, rat, dog and man. *Xenobiotica*, 28: 63, 1998.
44. Skerjanec, A.: The clinical pharmacokinetics of darifenacin. *Clin Pharmacokinet*, 45: 325, 2006.
45. Kerbusch, T., Wahlby, U., Milligan, P. A. et al.: Population pharmacokinetic modelling of darifenacin and its hydroxylated metabolite using pooled data, incorporating saturable first-pass metabolism, CYP2D6 genotype and formulation-dependent bioavailability. *Br J Clin Pharmacol*, 56: 639, 2003.
46. Kerbusch, T., Milligan, P. A., Karlsson, M. O.: Assessment of the relative in vivo potency of the hydroxylated metabolite of darifenacin in its ability to decrease salivary flow using pooled population pharmacokinetic-pharmacodynamic data. *Br J Clin Pharmacol*, 57: 170, 2004.
47. Tanaka, E.: Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther*, 24: 339, 1999.
48. Xie, H. G., Kim, R. B., Wood, A. J. et al.: Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41: 815, 2001.
49. ENABLEX®(darifenacin) Extended-release tablets Rx only Prescribing Information: Food and Drug Administration (FDA), 2011.
50. Croom, K. F., Keating, G. M.: Darifenacin: in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*, 21: 885, 2004.
51. Smulders, R. A., Krauwinkel, W. J., Swart, P. J. et al.: Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men. *J Clin Pharmacol*, 44: 1023, 2004.
52. Kuipers, M. E., Krauwinkel, W. J., Mulder, H. et al.: Solifenacin demonstrates high absolute bioavailability in healthy men. *Drugs R D*, 5: 73, 2004.
53. Uchida, T., Krauwinkel, W. J., Mulder, H. et al.: Food does not affect the pharmacokinetics of solifenacin, a new muscarinic receptor antagonist: results of a randomized crossover trial. *Br J Clin Pharmacol*, 58: 4, 2004.
54. Pang, K. S., Rowland, M.: Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J Pharmacokinet Biopharm*, 5: 625, 1977
55. Krauwinkel, W. J., Smulders, R. A., Mulder, H. et al.: Effect of age on the pharmacokinetics of solifenacin in men and women. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 43: 227, 2005
56. Meijer, D. K., van der Sluijs, P.: Covalent and noncovalent protein binding of drugs: implications for hepatic clearance, storage, and cell-specific drug delivery. *Pharm Res*, 6: 105, 1989
57. Chapple, C. R., Rechberger, T., Al-Shukri, S. et al.: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*, 93: 303, 2004
58. VESicare® (solifenacin succinate) Tablets: Food and Drug Administration (FDA), 2010
59. Kuipers, M., Smulders, R., Krauwinkel, W. et al.: Open-label study of the safety and pharmacokinetics of solifenacin in subjects with hepatic impairment. *J Pharmacol Sci*, 102: 405, 2006
60. Smulders, R. A., Smith, N. N., Krauwinkel, W. J. et al.: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of solifenacin in patients with renal insufficiency. *J Pharmacol Sci*, 103: 67, 2007
61. Toviaz® (fesoterodine fumarate) For oral administration: Food and Drug Administration (FDA), 2008
62. Tzefos, M., Dolder, C., Olin, J. L.: Fesoterodine for the treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother*, 43: 1992, 2009
63. de Mey, C., Mateva, L., Kravetz, Z. et al.: Effects of hepatic dysfunction on the single-dose pharmacokinetics of fesoterodine. *J Clin Pharmacol*, 51: 397
64. Malhotra, B., Gandelman, K., Sachse, R. et al.: Assessment of the effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of fesoterodine. *J Clin Pharmacol*, 49: 477, 2009
65. Witte, L. P., Mulder, W. M., de la Rosette, J. J. et al.: Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Curr Opin Urol*, 19: 13, 2009

## Antimuskariniklerin ilaç etkileşimleri

### Bedreddin Seçkin

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Antimuskarinik ilaçların hepsinin etkinlik anlamında Oxford sınıflamasına göre 1 A düzeyinde kanıt düzeyine sahip oldukları hepimizin malumudur. Yine bildiğimiz diğer gerçek ise ilaçların yan etki meydana getirme potansiyellerinin tedavi devamlılığı ya da hasta uyumunda sorun ortaya çıkarabildiğidir. Yaş ilerlemesinin epidemiyolojik incelemelerde sorunun ortaya çıkmasında en önemli faktör olduğuna dair veriler, ileri yaşlarda antimuskarinik kullanımının daha fazla yan etki ortaya çıkardığı gerçeğiyle yan yana durmaktadır.

Aşırı aktivitenin ortaya çıkmasıyla ilgili patofizyolojik döngü ve ilaçların reseptörleriyle ilgili araştırmalar devam ederse; yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olarak sadece tek bir açının olmadığı ve birlikte kullanılan diğer ilaç türlerinin de sinerjik, kümülatif ya da antagonistik etkileri nedeniyle öngörülemez yan etki/yan etkileri ortaya çıkarabilecekleri bu bölümümüzün ana konusu olacaktır.

Mevcut bilgilerimiz bize muskarinik reseptörlerin 1 den 5 e kadar olduğunu söylemekte ama reseptör tiplerinin tümünün ayrıntılı olarak harita ve fonksiyonlarını sunmak konusunda yetersiz kalmaktadır. Kolinerjik sistemin organizma işleyişindeki ana mediatörlerden birini teşkil ettiğini bildiğimizde ; üriner sistem dışındaki sistemlerle ilgilenen branşların da bu yolun kullanılması ya da engellenmesi prensibiyle tedaviler planlayabilecekleri her zaman aklımızda olmalıdır.

Bizim de en sık karşılaştığımız grup olan 65 yaş üzeri hasta popülasyonunda başka nedenlerle sıkça kullanılan ilaçlar araştırıldığında karşımıza şöyle bir tablo çıkmaktadır:

### Antikolinergik etkili ilaçlar

1- Antiemetikler/antivertigo ilaçları

- 2- Anti-Parkinson ilaçlar
- 3- Antispasmodikler (Gastroenteroloji)
- 4- Antispasmodikler (üroloji)
- 5- Antimigren ilaçları
- 6- Bronkodilatatörler
- 7- Pre-anestetikler
- 8- Midriyatikler (1)

Bu geniş spektrumdan anlaşılması gereken nokta, antimuskarinik reçete ettiğimiz hastamızda beklenmeyen yan etkinin görülmesi ve dolayısıyla toleransın düşmesine neden olabilecek ek antikolinergik yükün yukarıda bahsedilen guruplardan herhangi birinin kullanılıyor olmasından kaynaklanabileceğidir. Her ne kadar bu sınıflandırma 65yaş üzerindeki hastalarda yapılmış ise de aynı etki/yan etkilerin daha genç yaş gurubunda da görülebileceği düşünülmelidir. Bu tür durumlardan sakınmak adına tedavi planlama aşamasında hastaların ek yüklerinin olabileceği akla getirilmelidir. Doz ayarlaması, hastanın yan etki konusunda uyarılması gibi önlemlerle ilacın etkinliği ve toleransını artırabilmek bu yolla mümkün kılınabilir. Aynı cümleyi aşağıda maddeler halinde sıralamasını yaptığımız "antikolinergik yan etkili ilaçlar" gurubu için de yapmak doğru yaklaşım olacaktır.

### Antikolinergik yan etkisi olan ilaçlar

- 1- Antiaritmikler
- 2- Antidiyaretikler
- 3- Antihistaminikler
- 4- İskelet kası gevşeticileri
- 5- Anti-ülser ilaçlar
- 6- Antidepresanlar
- 7- Antipsikotikler
- 8- Bitkisel ilaçlar (1)

Sıralamasını yaptığımız bu grupta önemi binaen öncelikle son sıradaki "bitkisel ilaçlar" başlığını irdelememizde yarar olacaktır. A.B.D., Japonya ve Almanya da çok yaygın kullanılan fitoteraötik ajanların son yıllarda ülkemizde de yaygınlaşmaya başladığı gözden kaçırılmamalıdır. Randomize kontrollü çalışma eksikliğine rağmen, çoğu ajanın Sağlık Bakanlığı izni-

ne tabii olmadan piyasada var olması, satanların ve alanların sadece etki ettiği iddia edilen alana odaklanmaları, olası yan etkilerin çoğu zaman zaten bilinmiyor olması karşımıza çıkan en büyük açmazlardan birisidir. Terkiplerinde antikolinergik etkili bir maddenin varlığından habersiz olduğunda, karşımıza çıkacak sinerjik ya da antagonistik etki ile etkinliğimizin azalması veya yan etkinin çoğalması durumu sadece kullanılan antimuskarinik sorumluluğu olarak düşünülecek ve gereksiz yeni arayışlara neden olabilecektir. Bu tür ajanların kullanımının hastaya soracağımız "başka ilaç kullanıyor musunuz" sorumuza cevap olarak dönmeyebileceği ve spesifik olarak sorulması gerektiğini de vurgulamak isterim. Ayrıca ülkemizde değişik otların kaynatılması yöntemiyle şifa aramanın yaygın olduğunu ve bunun da aynı kategoride değerlendirilmesi gerektiği açıktır.

Yukarıdaki listede yazılmış diğer gurupların antikolinergik yan etki yapabilecekleri zaten bilindiğinden sorgulama esnasında ortaya çıkarılmaları yazacağımız tedavi açısından etkili ve faydalı olacaktır.

Aşırı Aktif Mesanenin en fazla görüldüğü yaşlı ilerlemiş hasta popülasyonunda mevcut ve genelde birden fazla kronik durumla nedeniyle polifarmasi tarzında ilaç kullanımı söz konusudur. Jeward ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bahsettiğimiz popülasyonda en yaygın kullanılan 25 ilaçtan 14 ünde saptanabilir yan etkiler olduğu gösterilmiştir (2). Aşağıda liste halinde gösterilen ilaçların hasta gurubumuzda kullanıyor olup olmadığının bilinmesi bir diğer hassas noktamızdır.

### Antikolinergik etkisi olan ilaçlar

- 1- Ranitidin
- 2- Kodein
- 3- Dipiramidol
- 4- Warfarin
- 5- İsosorbid
- 6- Teofilin
- 7- Nifedipin
- 8- Digoksin
- 9- Lanoksin





- 10- Prednizolon
- 11- Simetidin
- 12- Furosemid
- 13- Kaptopril
- 14- Diazid

Bu gurup içerisinde yer almayan ve günlük yaşamda sıkça kullanıldığını bildiğimiz "antiasit" ilaçların antimuskariniklerle birlikte kullanıldığında meydana getirdiği etki Guay tarafından ortaya konmuştur. Buna göre: (3) Antimuskariniklerle birlikte antasid (gastrik pH yükselticileri) alınması durumunda ER (extended release) formundaki ilacın IR (immediate release) formuna dönüşeceği akıld tutulmalıdır. Böyle bir durumda ilacın beklenen etkisinin süresi kısılacak ve yan etki profili üst düzeyde görülebilecektir. Benzer etkinin H2 reseptör antagonisti kullananlarda olup olmadığına dair kanıtımız olmadığından spekülasyon yapıp bu grupta da dikkat edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Ketokanazole un Hepatik sitokrom CYP3A4 inhibisyonu yapması nedeniyle; bu enzimi kullanan tolterodin ve solifenasinle birlikte kullanımının antimuskarinik etkisini 2 kat artırdığı da not etmemiz gereken önemli ayrıntılar arasında yer almaktadır. Doz ayarlaması yapılmak suretiyle ilacın yan etkisinin azaltılabileceğine dair düz mantık yürütmek mümkün olsa da; CYP450 üzerinden biotransformasyona uğrayan ve karaciğerde metabolizasyonunun büyük kısmını tamamlayan ajanlar aynı yolla etki eden ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında karaciğer kan akımı olumsuz etkileneceğinden biyoyararlılıkları konusunda emin olunamaz. Dolayısıyla yan etkiden uzak durulmaya çalışılırken etkinlik konusunda beklentilerin karşılanamayabileceği unutulmamalıdır. Fesoterodin ve flukonazol ile yapılan yeni bir çalışma da yukarıdaki vurgulamaya paralel sonuçlar göstermektedir (4).

Fesoterodin ile yapılan bir başka çalışmada ise CYP 450 tetikleyicisi rifampisin le birlikte kullanımın farmakodinamiği ciddi anlamda değiştirdiği gösterilmiştir. Kullanılan dozun 4 mg ı geçmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada oral kontraseptifler le birlikte kullanımının ovulasyon ve farmakodinamik üzerine olumsuz etki yaratmadığından bahsedilmektedir. (5)

Hem tiryaki hem de aşırı aktif mesanesi olan hastaların hoşuna gitmeyecek bir diğer ilginç bulgu ise sigaranın CYP450 de 6 misli artış meydana getiriyor olmasıdır. Bu nedenle ilaç konsantrasyonunda azalma meydana geldiği Olanzepine ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmacılar, aynı etkiyi kafeinin de yapabileceğini düşünseler de bu konuda kanıtı dayandırabileceğimiz yargıya henüz varmamışlardır.

Donezepil HCL, Rivastigmin tatrata , Galantamine Hydrobromide gibi demans ve Alzheimer hastalığında kullanılan Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile birlikte antikolinerjiklerin kullanımı ileri derecede antikolinerjik toksisiteye neden olabilir. Geriatrik hasta gurubunda özellikle demans nedeniyle bu tür tedavi alanlarda dikkat edilmelidir. Kolinerjik ilaçlarla birlikte antimuskarinik kullanımına dair elimizde güvenilebilecek kanıtların henüz bulunmuyor olması nedeniyle bu gurup hastalar için söyleyeceğimiz her şey bugün için "uzman görüşü", seviyesindedir. (6) Uzun süreli antikolinerjik kullanımının Alzheimer hastalığının ilerlemesine neden olduğuna ve kolin esteraz inhibitörleriyle beraber kullanımının Alzheimer daki terapötik etkiyi azalttığına dair yapılan araştırmalar bu konuda tedavinin kişiselleştirilmesi ve yakın takip yapılması gerekliliğini de vurgulamaktadırlar. (7)

Dumas JA ve arkadaşlarının yaptıkları çok yeni bir çalışmada postmenopozal kadınlarda hormon replasmanı amaçlı sistemik estradiol kullanımının antikolinerjikler tarafından oluşturulan kognitif fonksiyon bozukluklarını önlediği sonucuna varılmıştır. Topikal östrojen kullanımının antimuskariniklerle kombinasyonu konusunda olumlu deneyimlere sahip hekimler için bu araştırmanın sonucu önem arz ediyor görülmektedir. M 1 reseptörlerinin frontal lob kaynaklı kognitif yan etkilerinin estradiol kullanımı ile ortadan kaldırılıyor olduğu başka araştırmalar tarafından da gösterilebilirse; antimuskarinik seçimi konusunda daha rahat olamız söz konusu olabilecektir. Bahsedilen konuda genç kadınlar üzerine yapılan bir başka çalışmada aynı etkilerin görülmediği not edildiğinden seçim kriterlerinin menopoz öncesi ve sonrası tarzında yapılması daha doğru sonuç verebilecektir. (8)

Acil servislerde lokal girişimlerde kullanılan propofol ün ciddi antimuskarinik etkiler ortaya çıkardığı, hatta antimuskarinik sendrom diye adlandırılabilir tabloyla karşımıza çıkabileceği bilinirse, bu konuda verilecek eğitimlerde antimuskarinik kullanan hasta gurubunda uygulanmaması sağlanabilir. Kolinerjik antagonist verilmesini gerektirebilecek akut tablodan basit bir sorgulama ile kurtulabilmek böylece mümkün olabilir(9)

Güncel ve klasik literatürlerden yararlanarak hazırlanmış bu bölümün sonunda özet olarak söylenmesi gereken; antimuskarinik etkisinin beklenmedik ölçüde az veya yan etkinin beklenmedik ölçüde çok olduğunu gördüğümüz olgularda ilaç değişimi ya da doz artırımı gibi yaklaşımlardan önce hastanın kolinerjik ya da antikolinerjik yükünün araştırılması gerektiğidir. Hastanın kullandığı ticari ya da ev yapımı fitoterapötik ajanların mutlak sorgulanması, kullanılan diğer ilaçların içerikleri ve etki/yan etki profilleri açısından bilgi sahibi olunması gereksiz doz ayarlamaları, ilaç kesilmeleri ve başka tedavi modalitesi arama zahmetinden bizleri kurtarabilir. (10)

#### KAYNAKLAR

- 1- Mintzer J, Burns A. Review . J Royal Soc Med, 93:457, 2000.
- 2- Jewart RD, Green J, Lu CJ, Cellar J, Tune LE. Cognitive, behavioral, and physiological changes in Alzheimer disease patients as a function of incontinence medications. Am J Geriatr Psychiatry, 13:324, 2005.
- 3- Guay DR. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. Clin Pharmacokinet, 42:1243, 2003.
- 4- Doroshenko O, Fuhr U. Effects of the moderate CYP3A4 inhibitor, fluconazole, on the pharmacokinetics of fesoterodine in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 72:263, 2011.
- 5- Malhotra B, Sachse R, Wood N. Evaluation of drug-drug interactions with fesoterodine. Eur J Clin Pharmacol, 65:551, 2009.
- 6- Dumas JA, Kutz AM, Naylor MR, Johnson JV, Newhouse PA. Estradiol treatment altered anticholinergic-related brain activation during working memory in postmenopausal women. Neuroimage, 60:1394, 2012 .
- 7- Lu CJ, Tune LE Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry, 11:458, 2003.
- 8- Bartholomeusz CF, Wesnes KA, Kulkarni J, Vitetta L, Croft RJ, Nathan PJ. Estradiol treatment and its interaction with the cholinergic system: effects on cognitive function in healthy young women. Horm Behav, 54:684, 2008.
- 9- Snow KA, Clements EA, Eppert AJ, Judge BS. Antimuscarinic syndrome after propofol administration in the emergency department. J Emerg Med, 33:29, 2007.
- 10- Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. Drug Saf 2011 Sep 1;34(9):733-54.

# Meta-Analizlere Göre Aşırı Aktif Mesanede Antimuskariniklerin Etkinliği

Oktay Demirkese

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Aşırı aktif mesane (AAM), depolama dönemini ilgilendiren ve hayat kalitesini olumsuz etkilen alt üriner sistem yakınmaları ile karakterizedir. ICS (International Continence Society), AAM'yi genellikle sık idrar etme ve gece idrar kalkmanın eşlik ettiği, idrar kaçırma ile birlikte veya tek başına sıkışmanın bulunması olarak tanımlamıştır (1). Oranları kullanılan tanıma göre değişmekle birlikte AAM toplumda sık görülmektedir. Mielsom'un 2001 yılında yaptığı prevalans çalışmasında bu oran %16 olarak bulunmuş ve Avrupa'da yaklaşık 22 milyon kişinin AAM'den etkilendiği hesaplanmıştır. (2). ABD'de yapılan NOBLE çalışmasında ise AAM'nin kadın ve erkekte birbirine çok yakın oranlarda görüldüğü (sırasıyla %16,9 ve %16) belirlenmiştir (3). ICS tarafından 2002 yılında önerilen standart tanım kullanılarak oluşturulan ve 4 Avrupa ülkesi ile Kanada'da yapılan EPIC çalışmasında ise, AAM prevalansı %11,8 olarak bulunmuştur (4). AAM'nin prevalansı dışında bir diğer önemli nokta da, son yıllarda yapılan çalışmalarda depolama dönemine ait alt üriner sistem yakınmalarının, özellikle de sıkışma ve sıkışma idrar kaçırmanın, hayat kalitesi ve iş hayatını önemli ölçüde etkilediğinin belirlenmiş olmasıdır (5,6)

Bu denli sık görülen ve hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunan AAM'nin farmakoterapisinde antimuskarinikler ilk basamak tercihidir (7). Uluslar arası İdrar Kaçırma Konsültasyonu (International Consultation on Incontinence; ICI) Modifiye Oxford Kılavuzu (Tablo 7) aracılığı ile AAM ve detrusor aşırı aktivitede kullanılan antimuskarinik ve antimuskarinik etkisi de bulunan karışık etkili ilaç-

ların kanıt ve öneri düzeyini belirlemiştir (Tablo 8) (8). Ancak antimuskarinik ilaçların, muskarinik reseptör afinitesi, lipid çözünürlüğü, yarılanma ömrü, farmakolojik formlarındaki (erken ve geç salınımlı veya transdermal) farklılıklar nedeniyle etkinlik ve yan etkiler açısından farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır. Önemli diğer bir nokta ise, antimuskarinik tedavi sonuçlarını değerlendirmede, kür ve iyileşmeyi tanımlamada kriterlerin tam standardize edilmemiş olmasıdır. Bu nedenle yayınları kanıta dayalı tıp açısından değerlendirilerek meta analizlerde sonuç elde edilmesi her zaman mümkün olmayabilir veya yapılan meta analizler bazı eksiklikler ve yetersizlikler içerebilir.

Literatürde AAM tedavisinde antimuskariniklerin kullanımı ile ilgili farklı kalitede, aralarında sistematik derleme ve metaanalizlerin de yer aldığı birçok yayın bulunmaktadır. Bu yayınlar, sistematik derleme veya metaanaliz ve EAU (Avrupa Üroloji Birliği) kılavuzunun 2012'de yenilenen idrar kaçırma bölümündeki tedavi/antimuskarinik ilaçlar kısmı ön plana alınarak değerlendirilmiştir (9,10,11,12,13).

Chapple'ın 2005 yılındaki çalışmasını güncelleyerek 2008 yılında yayınladığı sistematik derlemesinde metaanaliz için uygun bulunduğu toplam 73 çalışma değerlendirmeye almıştır (9, 14). Bu çalışmalar, kontinans oranları, günlük idrar kaçırma sayısı ve günlük işeme sayısındaki ortalama değişiklik, günlük sıkışma sayısında ve her işemedeki idrar volümünde mililitre cinsinden ortalama değişiklik kriterleri

ile, tedavinin etkinliğini göstermek için incelenmiştir. Sonuçta antimuskarinikler plaseboya oranla anlamlı olarak daha etkin olarak bulunmuştur. Antimuskariniklerin karşılaştırmalı etkileri konusunda yeterli veri olmamasına rağmen, yazarın değerlendirdiği çalışmalardan elde ettiği sonuçlara göre propiverin, fesoterodin ve solifenasin ile plasebo ve aynı ilaçların düşük dozlarına nazaran daha etkin sonuçlar elde edildiği ifade edilmektedir (9). Ancak aynı derlemede çalışmalarda ki hasta seçimine değinilerek, genellikle komorbiditeleri bulunmayan hastaların çalışma gruplarını oluşturduğu ve örnek olarak belirgin komorbiditesi bulunan yaşlı hastalarda antimuskarinikler ile literatürde önemli açıklıklar bulunduğunu vurgulamıştır.

Novara ise 50 randomize kontrollü çalışma ve 3 biriktirilmiş analiz çalışmasını değerlendirerek AAM tedavisinde antimuskariniklerin yerini belirlemeye çalışmıştır (10). Bu sistematik derlemede erken salınımlı formlar ile (oksibutinin- tolterodin) ile uzun salınımlı formlar (oksibutinin ve tolterodin) kendi içinde birbirleri ile karşılaştırıldığında etkinlik açısından bir fark olmadığı belirlenmiştir. Ancak oksibutinin ve tolterodin'in erken ve uzun salınımlı formları karşılaştırıldığında, etkinliğin uzun salınımlı formlarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak yazarların kendi ifadeleri ile bu sistemik derleme sonucunda, kanıta dayalı ve günlük pratik için net uygulama endikasyonları belirlemek oldukça güçtür. Örneğin ilk kez antimuskarinik kullanacak bir hastada ilaç

**Tablo 7.** \* Uluslar arası İdrar Kaçırma Konsültasyonu (International Consultation on Incontinence; ICI) Değerlendirmeleri 2004, 2008 ve \*\* 2012 EAU Kılavuzu İdrar kaçırma Bölümü'nde kullanılan Modifiye Oxford Kılavuzu

Kanıt Düzeyi	
1*	Sistematik derlemeler, meta-analizler, iyi kalite randomize kontrollü klinik çalışmalar
a**	Kanıt meta analiz ve randomize çalışmalardan elde edilmiş
b**	Kanıt en azından 1 randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiş
2*	Randomize kontrollü çalışmalar, iyi kalite prospektif kohort çalışmalar
a**	Kanıt iyi planlanmış kontrollü ve randomizasyonu olmayan bir çalışmadan elde edilmiş
b**	Kanıt en azından diğer tip iyi planlanmış deneysel benzeri bir çalışmadan elde edilmiş
3*	Olgu-kontrol çalışmaları, olgu serileri
4*	Eksper görüşleri
Öneri Derecesi	
A	Kanıt düzeyi 1'e dayalı (yüksek öneri)* İyi kalite ve tutarlı olarak spesifik öneriler veren randomize en az 1 klinik çalışmaya dayanan**
B	Tutarlı 2. ve 3. düzey kanıt (öneri)* İyi yürütülmüş randomizasyonu olmayan klinik çalışmalara dayanan**
C	4.düzyen çalışmalar veya çoğunluk kanıtı (opsiyonel)* İyi kalite direkt uyarlanabilir çalışma olmamasına rağmen.
D	Kanıt tutarlı ve inandırıcı değil (öneri olanaksız)*

seçimi veya herhangi bir antimuskarinik ile yetersiz klinik etki elde edildiğinde seçilecek ikinci antimuskarinik konusunda kanıta dayalı bilgilerin yetersizliği belirtilmektedir. Bu konuda benzer yorumların bir önceki çalışmada da vurgulanması önemlidir (9). Buna rağmen Novara uzun salınlı oksibutin, uzun salınlı tolterodin 4 mg/g, solifenacin 5 veya 10 mg/g, darifenacin 15 mg/g veya fesoterodin 8 mg/g'ün ilk seçenek olarak önerilebileceğini belirtmektedir. Eğer başarısız ilk tedavi ardından ikinci ilaç olarak verilecekse solifenacin 10 mg/g veya fesoterodin 8 mg/g, diğer antimuskarinikler ile ilgili (uzun salınlı tolterodin 4 mg/g) karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları dikkate alınarak, tercih edilmelidir (15, 16, 17). Novara çalışmaların çoğunda verilerin işleme günlüklerinden elde edildiğini, oysa birçok çalışmada eksik kalan ve hasta ifadesini ön planda tutan değerlendirmelerin önemini vurgulamaktadır. Bu sistematik derlemede üstünde durulan diğer önemli bir sorun ise, bilimsel kanıt düzeyi yüksek ve aşırı maliyetleri nedeniyle ilaç firmaları tarafından desteklenen kayıt çalışmalarının, günlük pratik açılarından amaca uygun sorulara cevap aramaktan yetersiz kalabilmeleri olasılığıdır.

Bu arada antimuskarinik tedavi ile ilgili yayınlanan klinik çalışmalarının çoğunda ortaya çıkan belirgin plasebo cevabından da söz etmek gerekir. Nitekim Nabi 2006 yılında Cochrane veri tabanında yayınlanan sistematik derlemesinde, plasebo kolunda kür ve semptomatik iyileşme oranının %41, aktif tedavi kolunda ise %56 olarak saptamıştır (18). AAM'de antimuskarinik ilaç çalışmalarında plasebo cevaplarını değerlendirilerek oluşturulan bir diğer meta analiz ise Lee tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır (19). Chapple'ın sistematik derlemesindeki plasebo kontrollü çalışmaları ve o tarihten sonra 2008 Temmuz ayına kadar yayınlanmış 12 çalışmayı değerlendiren bu meta analizde, plasebo kolundaki değişikliklerin belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı, ancak heterojen olduğu görülmüştür. Bu anlamlı değişiklikler, özellikle idrar kaçırma ve işeme sayılarındaki azalmada belirgin iken, işenen idrar volümlerindeki artışlar için anlamlı değildir. Ancak unutulmamalıdır ki plasebo kolunda anlamlı değişiklikler saptanması ürogenital sistem hastalıkları

**Tablo 8. AAM ve detrusor aşırı aktivitede kullanılan antimuskarinik ve karışık etkili ilaçlar**

	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
<b>Antimuskarinikler</b>		
Tolterodin	1	A
Trospium	1	A
Solifenasin	1	A
Darifenasin	1	A
Fesoterodin	1	A
Propantelin	2	B
Atropine, hiyosiyamin	3	C
<b>Karışık etkili ilaçlar</b>		
Oxibutinin	1	A
Propiverine	1	A
Disiklomin	3	C
Flavoxat	2	D

ilaç çalışmaları yanında idrar kaçırmanın farmakolojik olmayan tedavilerinde de (pelvik adale jimnastiği gibi) sık rastlanan bir problemdir (20, 21). Bu sorunun, yeni geliştirilecek daha objektif sonuç kriterleri tanımlanması, tedaviye daha net cevap alınacak alt hasta grupları ile çalışılması ve farklı çalışma protokolleri benimsenerek hasta grubu heterojenitesinin azaltılması ile mümkün olabileceği vurgulanmaktadır (19).

2012 EAU kılavuzu idrar idrar kaçırma bölümündeki tedavi/antimuskarinik ilaçlar kısmında oxibutininin erken salınlı ve transdermal formları, tolterodin erken salınlı ve propiverin erken salınlı formların plaseboya nazaran anlamlı olarak daha iyi kür ve iyileşme oranları sağladığı yüksek kanıt düzeyi (1a) ile belirtilmektedir (13). Trospium ise idrar kaçırma sayısını plaseboya nazaran anlamlı olarak azaltmaktadır (Kanıt düzeyi 1a). Yine kılavuz değerlendirmesine göre uzun salınlı formlar da, sıkışma tipi idrar kaçırma için kür ve iyileşme elde etmede anlamlı olarak etkin bulunmuştur (Kanıt düzeyi 1b). Bu kılavuzda herhangi bir antimuskarinik ilacın, diğerine nazaran kür veya iyileşme sağlamada üstün olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Bu soruya yanıt arayan 40 adet randomize kontrollü çalışma ve 5 sistematik derleme (9,10,11,12, 22) olduğu belirlenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda tedavi süresi kısa ve birincil değerlendirme kriteri AAM semptomlarındaki değişiklikler olup kür veya iyileşme ikincil kriterlerdir. Bu nedenle bu çalışmaların sonuçlarını günlük pratiğe yansıtmamanın güç olduğu belirtilmektedir (13). Nitekim Vanderbilt Üniversitesi kanıta dayalı uygulama merkezi'nde (Evidence-

based Practice Center), sağlık araştırma ve kalite servisi (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) için hazırlanan ve Hartmann'ın 2009 yılında yayınlandığı metaanaliz bu açıdan önemlidir (11). Bu raporda yeni ve daha seçici ilaçların eski ilaçlarla kıyaslanması da dahil olmak üzere hiçbir ilacın bir diğerine nazaran kesin bir üstünlüğü bulunmadığına karar verilmiştir. Bu nedenlerle kılavuzda da herhangi bir antimuskarinik ilacın, diğerine nazaran kür veya iyileşme sağlamada üstünlüğü konusunda tutarlı ve yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (Kanıt düzeyi 1a). Ancak bazı çalışmalarda uzun salınlı oxibutin, tolterodin erken ve uzun salınlı formlarına göre idrar kaçırma için iyileşme elde etmede daha başarılı gözükmektedir. Öte yandan Fesoterodin 8 mg/g da, tolterodin uzun salınlı forma nazaran yine idrar kaçırma için kür ve iyileşme elde etmede anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur. Ancak Mc Donagh'ın meta analizinde belirlediği gibi hiç bir antimuskarinik bir diğerine nazaran hayat kalitesini düzeltme anlamında daha üstün değildir (12). Bu bilgiler ışığında EAU Kılavuzu'nda modifiye Oxford kılavuzu (Ek 1) kullanılarak erken ve uzun salınlı antimuskarinikler, erişkin sıkışma idrar kaçırma başlangıç tedavisinde A derecesinde öneri almaktadır. Bu tedavilerin başarısız olduğu durumlarda ise uzun salınlı formlar veya uzun etkili ilaçların tercih edilmesi yine A derecesinden önerilmektedir. Bu tedavilerin uygulandığı hastaların etkinlik açısından erken dönemde (30 günden daha az) değerlendirilmesinin önerilmesi ve sağlanması da kılavuzun en üst dereceden tavsiye ettiği diğer önemli bir noktadır.



Sonuç olarak metaanalizler her ne kadar bize AAM tedavisinde kanıta dayalı tıp açısından değerli bilgiler sunsa da, günlük uygulama açısından bakıldığında bazı eksik bilgiler olduğu ve daha iyi planlanmış yeni kanıt düzeyi yeterli çalışmalara gereksinim olduğu ortadadır.

#### KAYNAKLAR

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 21:167, 2002.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 87(9):760, 2001.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *Worl J Urol*, 20:327, 2003.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries. Results of EPIC study. *Eur Urol*, 50:1306, 2006.
- Sexton CC, Coyne KS, Vats V, et al. Am J Manag Care. Impact of overactive bladder on work productivity in the United States: results from EpiLUTS, 15(4 Suppl):98, 2009.
- Garnett S, Swithinbank L, Ellis-Jones J, Abrams P. The long-term natural history of overactive bladder symptoms due to idiopathic detrusor overactivity in women. *BJU Int* 104(7):948, 2009.
- Andersson KE, Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. *Lancet neurol* 3:46, 2004.
- Andersson KE, Wein AJ, Pharmacologic Management of Lower Urinary Tract Storage and Emptying Failure. *Campbell's Urology* (Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, ed). Tenth edition. Saunders Elsevier. Vol 3, Section XIV, 1967-2002, 2012.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 54:543, 2008.
- Novara G, Galfano A, Secco S, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, 54:740, 2008.
- Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, et al. Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess*, 187:1, 2009.
- 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, 2009.
- Lucas MG, Bosch JLHR, Cruz FR, et al. Antimuscarinic drugs, Guidelines on Urinary Incontinence, EAU Guidelines 2012.
- Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 48:5, 2005.
- Chapple CR, Rehberger T, Al-Shukri S, et al. Randomized double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*, 93:303, 2004.
- Chapple CR, Van Kerrebroek P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*, 52:1204, 2008.
- 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*, 48:464, 2005.
- Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. [Meta-analysis review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(4):CD003781, 2006.

19. Lee S, Malhotra B, Creanga D, et al. A meta-analysis of the placebo response in antimuscarinic drug trials for overactive bladder. *BMC Med Res Methodol*. 22:9:55, 2009.

20. Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman D. The therapeutic effect of clinical trials: understanding placebo response rates in clinical trials – a secondary analysis. *BMC Med Res Methodol*, 5:26, 2005.

21. Ramsay IN, Thou M: A randomised, double-blind, placebo controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of genuine stress incontinence. *Neurourol Urodyn*, 9:398, 1990.

22. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 20(3):CD005429, 2005.

## Nörojenik Mesanede Antimuskariniklerin Kullanım Özellikleri Ve Etkinliği

**Seyfettin Çiftçi, Cüneyd Özkürkçügil**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli*

### Nörojenik mesanenin tanımı

Nörojenik mesane, mesaneyi innerve eden sinirleri etkileyen nörolojik hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir. Farklı semptomlar ve ürodinamik bulgular birlikte fonksiyon bozukluğu oluşturmaktadır (1). Nörojenik mesanenin en yaygın nedeni spinal kord yaralanmalarıdır. Çocuklarda en sık neden ise spina bifidadır (2). Ayrıca multiple skleroz, kafa travması, serebrovasküler olaylar, parkinson hastalığı, beyin tümörleri, primer ya da sekonder medulla spinalis tümörleri, multiple skleroz, çocuklarda santral sinir sisteminin gelişme bozuklukları gibi durumlar nörojenik mesane bozukluğuna neden olmaktadır (3,4). Mesaneyi inerve eden sinirlerin tahrip olması ile mesanenin depolama fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Bu bozulmanın en sık nedeni santral sinir sistemi (SSS) kaynaklı detrusor aşırı aktivitesidir (DAA) (5). Nörojenik mesaneli hastalarda idrar kaçırma, sıkışma semptomları, sık idrara gitme ve mesane boşalımında sorunlar görülmektedir. Ürodinamik olarak düşük mesane kompliyansı, nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (NDA) ve detrusor-sfinkter dissinerjisi tespit edilebilir (6). Nörojenik mesaneli hastalarda tedavinin amacı, kompliyansın iyileştirilmesi, me-

sane kapasitesinin artırılması, mesane dolum basıncının 40cm H<sub>2</sub>O'nun altında tutularak alt ve üst üriner sistemin korunmasıdır (7,8). Bu sayede renal basıncın düşük tutularak böbrek fonksiyonlarının korunması, kontinansın devamı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve bu nedenle oluşabilecek böbrek veya mesane taşlarının önüne geçilmesi sağlanmaktadır (9). Antimuskarinik (AM) ilaçlar NDA'yi azaltmak için önerilen ilk seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır (10). AM ilaçlar ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) nörojenik aşırı aktif detrusor tedavisinde kullanılan diğer seçeneklerdir (6).

Literatür tarandığında, bu konuda yazılan ilk meta-analiz özelliğini taşıyan makale, Madhuvrata P ve ark. tarafından 2012 yılında *European Urology* dergisinde yayınlanmıştır. Bu makalede, 1966 ile 2011 yılında yazılan tüm makaleler iki farklı uzman tarafından incelenmiş olup PRISMA modeline uygun olarak değerlendirildiğinde 960 hastayı içeren randomize kontrollü çalışma olmak koşuluyla 16 çalışmanın sonuçları açıklanmıştır (11). Bu çalışmadan önce değerlendirmeye alınabilecek meta-analiz çalışması 2006 yılında yapılan *Cochrane Veri Tabanında* yer alan Nabi G ve ark. yaptığı çalışmadır (12). Ancak bu çalışmada, hem idiyopatik hem de nörojenik olgular mevcuttur. Bu heterojen yapı, sonuçların nörojenik mesane yönüyle değerlendirilmesinde güçlük oluşturmaktadır.

Bu derleme yazısında, literatür eşliğinde nörojenik mesanede AM kullanımının yeri ve etkinliğini tartışmayı amaçladık.

### Antimuskarinik ilaçlar

İnsan vücudunda yer alan 5 muskarinik reseptörden 2 tanesi (M2 ve M3) mesanede yer alır (13). M2 reseptör sayıca M3 reseptöründen çoktur. Ancak mesane kontraksiyonundan sorumlu olan M3 reseptörüdür (14). M2 reseptörlerinin nörojenik mesanede sayıca arttığı ve mesane kontraksiyonunda rol aldığı belirtilse de (15) fonksiyonel rolü tam olarak bilinmemektedir. Mesane boşalımını sağlayan, sinir hücrelerinden presinaptik salgılanan asetilkolinin muskarinik reseptörlere uyarmasıdır. AM ilaçlar ise M2 ve M3 muskarinik reseptörlere asetilkolinin bağlanmasını inhibe ederek etki ederler (16). Kullanımda olan bir çok AM ilaç vardır. Bu

ilaçlar Oksibutin, Trospiyum, Tolterodin, Solifenasin, Darifenasin, Propiverin ve Fesoterodindir. Bu ilaçlardan herhangi biri ilk tedavi seçeneği olmamakla beraber, hastaya göre değerlendirme yapılarak en uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir. Hastanın komorbiditesi, kullandığı ilaçlar ve değişik ilaçların farmakolojik profilleri gözönünde bulundurularak tedavide kullanılacak ilaç seçilebilir.

### **Oksibutin**

Mesane üzerinde nonselektif etkisi olan bir AM'dir. M3 reseptörü üzerine etkisi M2'den daha fazladır (16). Aktif metabolit olan N-desethyl oksibutin ana maddesi kadar etkindir ve özellikle serebral kortekste bulunan M1 reseptörleri üzerinde etkisi vardır. Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda dikkat, algı, zeka ve oryantasyon gibi kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemektedirler. Ağız kuruluğu, konstipasyon, bulanık görme gibi yan etkiler de görülebilir. Oksibutin başlangıç dozu genç erişkinlerde 2-3 defa 5mg/gün, yaşlı hastalarda 2-3 defa 2-5 mg/gün olarak önerilmektedir. Yan etkiler nedeni ile hastaların %20'si tedaviyi yarıda bırakmaktadır (17).

Oksibutin pediatrik NDA'lı hastalarda ilk seçenek AM'tir (18,19). Gündüz ve ark. yapmış olduğu çalışmada (20) NDA saptanan hastalarda, oksibutin sistometrik kapasitede anlamlı artış sağlayarak idrar kaçırma azalttığı belirtilmiştir. Oksibutin kullanan hastaların tamamında idrar kaçırma azalma saptanmıştır. Hastaların yarısında ikinci ürodinamik idrar kaçırma olmadığı, yan etki olarak ise 4 hastada tedaviyi bırakmayı gerektirmeyen ağz kuruluğu saptanmıştır.

Oksibutin, yan etki profili nedeni ile en çok ilacın bırakıldığı ajandır (16). Bu yan etkileri minimize etmek amacıyla transdermal ve intravezikal yolla uygulanan formları denenmiştir. Kennely MJ. ve ark. yapmış olduğu çalışmada (21) transdermal oksibutin tedavisi uygulanan, nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (NDA) olan 24 hastanın hiçbirinde yan etki nedeni ile tedaviyi yarıda bırakma görülmezken, standart oksibutin tedavi dozunun 3 katına kadarının hastalar tarafından iyi tolere edildiği tespit edilmiştir.

Hayashi A. ve ark.(22), daha önce oral medikal tedaviye yanıt alınamayan ya da yan etki nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda kalan 4 hastaya intravezikal oksibutin tedavisi uygulamıştır. Tedaviyi tamamlayan 3 hastada mesane kompliyansında iyileşme ve 2 hastada detrusor aşırı aktivitede düzleşme saptanmış olup hastaların hiçbirinde sistemik yan etki görülmemiştir.

Guerra ve ark. yapmış olduğu derlemede (23) nörojenik mesanede intravezikal oksibutin kullanımı ile ilgili henüz yeterli araştırma bulunmadığı ve bu nedenle tedavinin kesin olarak önerilemeyeceği belirtilmiştir. Değerlendirilen çalışmalarda hastalarda görülen kuruluk ve düzleşme oranlarının %61-83 arasında olduğu belirtilmiştir. İntravezikal yolla uygulamada yan etkiler daha az olmakla beraber yine de görülebildiği bu nedenle tedaviden önce hasta ve aileye mutlaka bilgi verilmesi önerilmiştir.

Son yıllarda oksibutin yavaş salınımlı ve günde tek doz kullanılan XL formu ile ilgili yan etki ve etki profilini değerlendirilen bazı çalışmalar yapılmıştır. O'leary ve ark. yapmış olduğu on NDA'lı hastanın dahil edildiği çalışmada (24) 12 haftalık Oksibutin XL tedavisinin ardından hastalarda hiç yan etki görülmediği ve ortalama sistometrik kapasitede anlamlı yükselme olduğu saptanmıştır.

Bir başka çalışmada ise NDA'lı hastalarda Oksibutin XL 15 mg kullanılmış, hastaların çoğunda 15 mg üzeri dozlara ihtiyaç duyulmuş ve doz artırılmasına rağmen 30 mg dozlarda hastalarda yan etki saptanmamıştır (25).

### **Tolterodin tartarat**

Oksibutin göre daha selektif bir AM ajandır. M2 üzerindeki etkisi M3 reseptörlerinden daha yüksektir. Erişkin dozu, 2 defa 2mg/gündür. Yavaş salınımlı olan formu 4 mg/gün şeklinde uygulanır ve yan etkileri önemli oranda azdır. Yan etkilere bağlı olarak ilacın bırakılma oranı %11 oranındadır (17).

Tükürük bezine olan selektivitesi, mesaneye oranla düşüktür (26). Literatürde tolterodin tedavisinin NDA tedavisinde etkili olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (27,28). Watanabe ve ark.'nın (29) kırkaltı NDA'lı hastada yapmış ol-

duğu çalışmada 12 haftalık uzun etkili tolterodin 4 mg/gün tedavisi sonrası hastaların maksimum sistometrik kapasitelerinde anlamlı artış, detrusor aşırı aktivite ve idrara gitme sıklığında anlamlı oranda azalma olduğu bildirilmiştir.

Ancak NDA ve düşük mesane kapasitesi-ne sahip hastalarda önerilen dozun yeterli olmadığını belirten yayınlar da vardır (30,31). Yapılan bu çalışmalarda önerilen dozlarda yeterli etki görülmeyen ve ilacı tolere eden hastalarda, tolterodin dozu artırılmış olup hastaların sistometrik kapasitelerinin ve ilaç etkinliğinin arttığı gösterilmiştir.

Tek ajan AM tedavisine yanıt alınamayan NDA'lı hastalara, daha yüksek dozda tolterodin veya diğer AM'lerle kombine tedavisi uygulanmış ve başarılı yanıt alındığı belirtilmiştir. Aynı zamanda yan etkilerin de tek ajan kullanılan tedaviye eşit olduğu saptanmıştır (32).

### **Trospiyum klorür**

Kuarterner amonyum türevi AM ilaçtır. Tüm muskarinik reseptörler üzerine eşit afinitesi vardır (16). Oksibutin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yan etki profili açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Kan beyin bariyerini geçmemesi nedeni ile santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler çok nadirdir (17). Otuz mg tabletler şeklinde bulunurken günlük kullanım dozu maksimum 45 mg olarak önerilmektedir (sabah 30 mg, akşam 15 mg). Beyindeki muskarinik reseptörlerin kognitif fonksiyonlar üzerinde önemli etkileri olduğunun bilinmesi, AM ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki yan etkilerine dikkat edilmesini gerektirmektedir. Baş ağrısından psikoza kadar değişen geniş bir yelpazede yan etkiler mevcuttur. Lipofilik tersiyer amin türevi olan oksibutin kan beyin bariyerini rahatça geçerken, hidrofilik kuarterner bir amin olan trospiyum klorür bu bariyeri geçemez ve SSS'de yan etkilere nadiren neden olur (33).

Trospiyum ile ağz kuruluğu %3-41, kabızlık % 7-10, bulanık görme %3 oranında bildirilmiştir (16).

Shvarts ve ark. yapmış olduğu çalışmada (34) NDA olan 253 hastaya 15mg ile 45 mg arasında değişen dozlarda Trospiyum Klorür tedavisi uygulanmıştır. Yan etkilerin minimal görüldüğü hastalarda, %94

oranında olumlu yanıt alınmıştır. Ayrıca SVO geçirmiş gruptaki hastalarda spastik konstipasyon, parkinsonlu hastaların olduğu grupta hipersalivasyon ve multiple sklerozlu hastaların olduğu grupta ise anal inkontinans da düzelme olduğu tespit edilmiştir.

Tolterodin gibi trospiyum klorürün de önerilen dozunun yeterli olmadığı ve bazı hastalarda doz artırılmasına gerek duyulduğu bildirilmiştir. Horstmann ve ark. (31) yapmış olduğu çalışmada da 45 mg/gün dozun yeterli olmadığı, 10 NDA hastada 90 mg/gün (3x30mg /gün) şeklinde tedavi uygulanmış ve hastalarda belirgin olumlu yanıt alındığı gösterilmiştir. Bir hastanın ciddi yan etki nedeni ile tedaviyi tamamlayamadığı bildirilmiştir.

### **Propiverin hidroklorür**

Propiverin hidroklorür bir Ca+2 kanal modülatörü ve AM etkili bir ilaçtır (35). Non-selektif bir AM ajandır (16). Etkinliği ve güvenilirliği erişkin NDA tedavisinde kanıtlanmıştır (36). NDA'lı çocuk hastalarda propiverinin kısa süreli tedavide etkili ve tolere edilebilir olduğu prospektif çalışma ile gösterilmiştir (37). Propiverin çocuk hastalarda kullanılabilmesi için FDA onayı alan tek ajandır. Kullanım dozu 30 mg/gün (2x15mg/gün) şeklinde önerilmektedir. NDA'lı erişkin ve çocuklarda oksibutin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, propiverinin daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (36,38).

### **Darifenasin hidrobromür**

Darifenasin, selektif M3 reseptör blokördür. Tüm muskarinik reseptörler SSS'de bulunurken M1, M2 ve daha az oranda M4 reseptörler bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkilidir (16,39). M3 üzerindeki selektif etkisi nedeni ile darifenasin daha az SSS yan etkisi yapmaktadır (40,41). Başlangıç dozu olarak 7.5 mg sonrasında 15 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir.

Ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı ve bulanık görme gibi yan etkiler darifenasinde de görülebilir (42). M3 reseptörüne yüksek selektif olduğu için diğer AM ilaçlara göre kabızlık Darifenasin ile daha yüksek görülmektedir (16,43). Darifenasin ile %18-31 oranında ağız kuruluğu, %14-22 oranında kabızlık bildirilmiştir (16).

### **Solifenasin süksinat**

Solifenasin AM ilaç olup M3 reseptörü üzerine M2'den daha fazladır (16). M3 antagonisti olduğu için SSS yan etkiler az görülmektedir (40,41).

M3 reseptör blokörü olmasına rağmen tolterodin gibi tükürük bezine olan afinitesi mesaneye oranla düşüktür (44). Otuz NDA'lı hasta üzerinden yapılan bir çalışmada 8 haftalık solifenasin sonrası hastaların sıkışma hissi, idrar sıklığı ve kullandıkları günlük ped miktarında azalma tespit edilmiştir. İki hasta yan etki nedeni ile çalışmayı tamamlayamamıştır (45). Önerilen doz günde 5-10 mg olup ağız kuruluğu %8-10, bulanık görme %4-6'dır (16).

### **Fesoterodin**

Fesoterodin yeni bir AM ilaçtır. Fesoterodin ubiquitous esteraz enzimi aracılığı ile aktif metaboliti olan 5-hidroksimetil tolterodine (5-HMT) çok hızlı dönüşür. Bu aktif metabolit aynı zamanda tolterodinin de aktif metabolitidir (46,47). Fesoterodinin metabolizması çok hızlıdır. Oral alımından hemen sonra bile plazmada fesoterodine rastlanmaz (48). Günlük 4-8mg olmak üzere iki dozu vardır (10).

### **Tartışma**

Nörojenik mesane tedavisinde ana amaç;

- 1) üst üriner sistemin korunması
- 2) üriner kontinansda gelişme sağlanması
- 3) Alt üriner sistem bozukluklarının düzeltilmesi
- 4) yaşam kalitesini arttırmak şeklinde olmalıdır (4).

AM ilaç tedavisi nörojenik mesanede konservatif yaklaşımlar açısından tedavinin merkezini oluşturmaktadır. Etki mekanizması çok net olmamakla birlikte, aşırı aktif detrusorü azalttığı ve muskarinik reseptörleri bloke ederek parasempatomimetik aktiviteyi azalttığı düşünülmektedir. Bu sayede, mesane kompliyansı artmakta, semptomlar azalmakta ve üst üriner sistemin korunması sağlanmaktadır (6,32). AM tedavide objektif tedavi kriterleri, aşırı aktif detrusor'un kaybolması, kompliyansın 20ml/cmH2O, maksimum sistometrik kapasitenin 250 ml'nin üstüne çıkması ve maksimum detrusor

basıncının 40cmH2O'nun altında olması şeklinde kabul edilmektedir. Ayrıca, tedavinin etkisi işeme günlüğü ile değerlendirilmelidir (sıkışma hissi sıklığı, idrar kaçırma atakları ve işeme sıklığı). Yan etki profili ve yaşam kalitesi değerleri tedavi sonunda belirlenmelidir.

Multipl skleroz tedavisinde AM yeri açısından Nicholas ve ark. (49) ile Madhuvrata ve ark.11 çalışmaları arasında farklılık mevcuttur. Metaanaliz açısından, üç adet RCT çalışma olup bu çalışmalarda plasebo kontrolü olmaksızın üç farklı AM ilaçlar kullanılmıştır. Dolayısıyla, metaanaliz yapmak mümkün olamamaktadır.

Meta-analizde , oksibutin ile diğer AM arasında etkinlik açısından fark bulunmamıştır (11).

Ürodinamik sonuçlar açısından, AM tedavi ile maksimal detrusor basıncında % 40 azalma olurken maksimal sistometrik kapasitede de % 40 artış olmaktadır (50). Bununla birlikte AM tedavi ile işeme sıklığında, idrar kaçırma atakları veya mesane kompliyansında anlamlı değişiklikler olmamıştır (11). Bu sonuçlar, AM tedavinin üst üriner sistem riskini azaltmada üstlendiği rolü göstermek açısından önemlidir.

### **Sonuç**

AM ilaçlar NDA tedavisinde, mesane dolum basıncını düşürüp sistometrik kapasiteyi artırarak renal fonksiyonların korunmasını sağlamaktadır. Kullanımda olan AM ilaçlardan herhangi biri meta-analizde ilk tedavi seçeneği olarak belirtilmezken, hastanın eşlik eden ilave patolojileri, ilaç yan etkisi gibi durumlar göz önüne alınarak hasta için en uygun AM ilaç seçilebilir. Bununla birlikte, meta-analiz açısından baktığımızda nörojenik mesanede AM ilaçlar birinci sırada tercih edilmektedir. Ağız kuruluğu gibi yan etkiler belirgin olmakla birlikte AM ilaçlar arasında etkinlik açısından birbirine üstünlük yoktur. Meta-analizde, doz artırımı ile etkinlik artışı üzerine belirgin kanıt tespit edilmiştir. AM ilaçların uzun dönem kullanımı renal fonksiyonları korumada etkindir.

### **KAYNAKLAR**

1. Ku JH. The management of neurogenic bladder and quality of life in spinal cord injury. BJU Int, 98:739, 2006.
2. Selzmann AA, Elder JS, Mapstone TB. Urologic consequences of myelodysplasia and other congenital abnormalities of the spinal cord. Urol Clin North Am, 20:485, 1993.





3. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*, 23:541-51, 2008.
4. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 85:536, 2006.
5. Hattori T. Diagnosis and treatment of neurogenic bladder. *Rinsho Shinkeigaku*. 47:766, 2007.
6. Cameron AP, Clemens JQ, Latini JM, McGuire EJ. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *J Urol*, 182:1062, 2009.
7. Stohrer M, Murtz G, Kramer G et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity—results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol*, 51: 235, 2007.
8. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology*, 51:94, 1998.
9. Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*, 37:601, 2010.
10. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 54:543, 2008.
11. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic Drugs for Adult Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, Feb 25, 2012, [Epub ahead of print].
12. Nabi G, Cody JD, Ellis G. et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003781.
13. Wang P, Luthin GR and Ruggieri MR: Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 959.
14. Yoshimura N. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity. *NeuroUrol Urodyn* 26: 908,2007.
15. Stevens LA, Chapple CR and Chess-Williams R. Human idiopathic and neurogenic overactive bladders and the role of M2 muscarinic receptors in contraction. *Eur Urol*, 52: 531, 2007.
16. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int*, 100:987, 2007.
17. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Aşırı Aktif Mesane. *Temel Üroloji* 4. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, s533-539, 2011.
18. Hehir M, Fitzpatrick JM. Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. *Eur Urol*, 11:254, 1985.
19. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Ha'rlle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology*, 51:94, 1998.
20. Gündüz B, Erhan B, Lakçe E. et al. Omurilik Yaralanmalı Hastalarda Antikolinergik Tedavinin Nörojenik Mesane Disfonksiyonu Üzerine Etkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 52:48, 2006.
21. Kennelly MJ, Lemack GE, Foote JE, Trop CS. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study. *Urology*. 74:741, 2009.
22. Hayashi A, Saito M, Okada S, et al. Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children. *J Pediatr Urol*. 3:438, 2007.
23. Guerra LA, Moher D, Sampson M, et al. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol*. 180:1091, 2008.
24. O'Leary M, Ericson RJ, Smith CP. et al. Effect of control release oxybutynin on neurogenic bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 26:159, 2003.
25. Bennett N, O'Leary M, Patel AS, et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 171:749, 2004.
26. Nelson CP, Gupta P, Napier CM, et al. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther*, 310: 1255, 2004.
27. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ. et al Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med*. 27:214-8, 2004.
28. Reddy PP, Borgstein NG, Nijman RJ. et al Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Urol*. 4:428, 2008.
29. Watanabe M, Yamanishi T, Honda M. et al. Efficacy of extended-release tolterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low-compliance bladder. *Int J Urol*. 17:931, 2010.
30. Van Kerrebroeck PE, Kreder K, Jonas U, et al. Tolterodine once-daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*, 57:414, 2001.
31. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *NeuroUrol Urodyn*. 25:441, 2006.
32. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T. et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol*. 53(5):1021, 2008.
33. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther*. 18:167, 2012.
34. Shvarts PG, Kadykov AS, Shvedkov VV, Timerbaeva SL, Polevaia EV, Mulach AN. Experience with application of trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urologia* 5:24-9, 2009.
35. Madersbacher H, Mürtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol*, 19:324-35, 2001.
36. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity e Results of a randomized, double-blind, multicenter, clinical study. *Eur Urol*, 52:235-42, 2007.
37. Schulte-Baukloh H, Mu'rtz G, Henne T, et al. Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: a prospective analysis. *BJU Int*, 97:355, 2006.
38. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, et al. Propiverine versus oxybutynin treatment in neurogenic detrusor overactivity of children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 103:776-81,2009.
39. Bymaster FP, McKinzie DL, Felder CC et al. Use of M1-M5 muscarinic receptor knockout mice as novel tools to delineate the physiological roles of the muscarinic cholinergic system. *Neurochem Res*. 28:437, 2003.
40. Kay G, Crook T, Rekeka L et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 50:317, 2006.
41. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN et al. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf*, 8:615, 2009.
42. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int*, 95: 580, 2005.
43. Wallis RM, Napier CM. Muscarinic antagonists in development for disorders of smooth muscle function. *Life Sci*, 64: 395, 1999.
44. Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol*, 492: 243, 2004.
45. van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study *Adv Urol*. 2011, 2011:834753, 2011.
46. Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: A safety update. *Drugs Future*, 29:715, 2004.
47. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al Tolterodine—a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol*, 327:195, 1997.
48. Michel MC. Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for the treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 9:1787,2008.
49. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004193.
50. Stöhrer M, Mürtz G, Madersbacher H. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review of the efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics [abstract 197]. Presented at: 3rd combined annual meeting of the International Continence Society and the International Urogynecological Association; August 23–27, 2010; Toronto, Canada.

## Kanıtla Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Ağız Kuruluğu Yan Etkileri

Mesut Gürdal

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Yozgat

### Özet

Aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik ilaçların kullanımı yaygınlaşmıştır. Antimuskarinik ilaçların mesane yanı sıra insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan muskarinik reseptörleri de bloke etmesi birtakım istenmeyen yan etkileri beraberinde getirmektedir. Bu yazıda en yaygın yan etkilerinden birisi olan ağız kuruluğu değerlendirilecektir.

### Giriş

Mesane kontraksiyonlarında parasempatik uyarı baskın olması nedeniyle, antimuskarinik ajanlar aşırı aktif mesane (AAM) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Muskarinik reseptörler insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunmakta, lokalizasyon ve reseptör alt tiplerine göre değişik fizyolojik etkiler göstermektedir (2,3). Santral ve periferel sinir sisteminde bulunan asetilkolinin uyarıcı ve inhibe edici etkilerine muskarinik reseptörler aracılık ettiği için, AAM tedavisinde sırasında antikolinergiklerin mesane üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra; ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, uyku hali gibi bir takım yan etkiler ortaya çıkmaktadır (4). Bu yan etkiler arasında ağız kuruluğu en yaygın olanıdır ve hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir (5,6).

Bu yazıda öncelikle tükürük bezlerinde muskarinik reseptör dağılımları ve etkileri gözden geçirilecek, günümüzde AAM tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimuskarinik ajanların ağız kuruluğu yan etkileri değerlendirilecektir.

### Tükürük bezleri

Tükürük bezleri parotis, submandibüler ve sublingual olmak üzere üç ana bezden oluşur. Bu bezlerle birlikte dudaklar, yanakların iç kısmı ve ağız ile boğazın bütün yüzeylerinde yüzlerce ufak tükürük bezi bulunur. Tükürük bezleri ekzokrin salgı yaparak organik ve inorganik maddeler içeren sıvı salgılar. Salgılanan tükürük ağzımızın ıslak kalmasına, yiyeceklerin sindirimine katkıda bulunur (7).

Parasempatik sinir sistemi tükürük bezlerinin mukoza ve serozalarından tükürüğün oluşumunda ana rolü oynar (8). İnsan ve hayvan çalışmalarında tükürük bezlerinde M1 ve M3 reseptörlerin mevcut olduğu gösterilmiştir (9). Submandibular bezde M1 ve M3, parotis bezinde ise M3 reseptörler aracılık etmektedir (10,11). M1 reseptörler yüksek viskoziteli kayganlığı sağlarken, M3 reseptörler hem yüksek hem de düşük viskoziteli sekresyonu sağlar, aynı zamanda tükürük volümünü kontrol eder (12). Tükürük oluşumunda primer aracı M3 reseptörler olmasına rağmen, diğer muskarinik reseptör alt gruplarının da tükürük sekresyonunun kalitesinde fonksiyonel önemi vardır. M3 tamamen baskılınsa bile hayvan deneylerinde ağız mukozasının ıslak olduğu saptanmıştır (11). Bu nedenle yapılan klinik çalışmalarda M3 selektif ve non selektif muskarinik reseptör antagonistlerinin benzer oranlarda tükürük sekresyonlarını azalttığı gösterilmiştir (13).

### Oksibutinin:

Klinikte AAM tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan birisidir. Antimuskarinik etkisinin yanında direkt kas gevşetici ve lokal anestetik etkisi vardır (14). M3 ve M1 afinitesi diğer muskarinik reseptörlere nazaran daha fazladır (14). Üst gastrointestinal sistemden emilip hepatic sitokrom P450 (CYP3A4) yoluyla metabolize olur. En önemli aktif metaboliti N-desetiloksibutinin (DEO) dir. İlacın oral alımından kısa bir süre sonra DEO plazma konsantrasyon düzeyi oksibutinininden daha yüksektir (15). Çalışmalar göstermiştir ki DEO'nin muskarinik reseptörlere bağlanma afinitesi tükürük bezlerinde mesaneden daha fazladır (16,17). Oral oksibutininin hemen salınımlı formunda ağız kuruluğu %17-97 oranlarında gözlenmekteyken, kontrollü salınımlı formunda %23-68 ora-

nında daha az gözlenmektedir. Bunun nedeni kontrollü salınımda ilaç 24 saat içinde çözüldüğünden gastrointestinal sistemde daha distal bölgelere yayılıp karaciğerdeki sitokrom P450 enzim sisteminden etkilenme azalmakta DEO düzeyi düşük kalmaktadır (6,14). Aynı mantıkla geliştirilen transdermal oksibutinininde de karaciğerde ilk geçiş etkisi olmadığından DEO düzeyleri kontrollü salınımdan da daha düşük kalmakta ağız kuruluğu oranları %4-39 lara kadar inmektedir (5,6,14). Ülkemizde kontrollü salınım ve transdermal oksibutinin formları bulunmamaktadır.

### Tolterodin

Tolterodin antimuskarinik etkisini tüm reseptör alt tiplerine benzer oranda ve kompetitif bağlanarak gösterir. Hızlı absorbe olarak karaciğer sitokrom P450 (CYP2D6) sistemiyle metabolize olur. Aktif metaboliti 5-Hidroksimetil tolteronin (5-HMT)'dir ve tolterodinle aynı etkiye sahiptir (5,18). Mesane ve tükürük bezlerindeki muskarinik reseptörlere bağlanma afiniteleri tolterodinde birbirine eşitken, 5-HMT'in mesane afinitesi belirgin olarak yüksektir (19). Tolterodin ve 5-HMT yarılanma ömrü 2-3 saattir. İnsanlarda yüksek doz oral (6.4 mg) verildiğinde işemeyi belirgin olarak inhibe ederken 1 saat sonra tükürük salgısını belirgin azalttığı gözlenmiştir. 5 saat sonra ise mesane üzerindeki etkisi devam ederken, tükürük bezlerinde belirgin etkisi kalmamaktadır (14). Bu yüzden oral tolterodin mesanedeki muskarinik reseptörlere selektivitesinin tükürük bezlerinden daha fazla olduğu, diğer bir deyişle doku selektivitesi olduğu kabul edilir.

Tolterodinın hemen salınımlı formu (1 veya 2 mg, günde iki kez) ve kontrollü salınımlı formu (2 veya 4 mg, günde tek doz) olmak üzere iki şekli vardır. Ülkemizde her iki formda bulunmaktadır. Etki ve tolerebilite açısından kontrollü salınımlı formlar daha avantajlıdır. (14) Tolterodin hemen salınımlı formunda ağız kuruluğu % 8-50 iken kontrollü salınımda oran % 7-34 dür (6).

### Solifenasin

Solifenasin antimuskarinik etkisini esas olarak M3 reseptör üzerinden, daha az M1 ve M2 reseptörler üzerinde yapar. Büyük oranda gastrointestinal sistemden absorbe edilip karaciğerde sitokrom P450

(CYP3A4) enzim sistemi üzerinden metabolize edilir. Metabolitleri etkisizdir. Yarılanma ömrü yaklaşık 50 saattir. Detrusor üzerindeki inhibitör etkisi oksibutinin kadar etkiliyken, submandibular bezlerdeki etki 6-25 kez daha zayıftır (20). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda solifenasin mesane kontraksiyonu üzerindeki inhibe edici etkisi tükürük bezlerinden 4-7 kez daha fazladır (21). Solifenasin 5 ve 10 mg tablet formları mevcuttur. Ağız kuruluğu oranları % 8-30 oranlarında değişmektedir (6).

### Darifenasin

Darifenasin antimuskarinik etkisini M3 reseptörlere yüksek afinite, diğer alt gruplara relatif olarak daha az bağlanarak gösterir. Oral alımından sonra gastrointestinal sistemden absorbe olup karaciğerde sitokrom P450 (CYP3A4 ve CYP2D6) metabolize olur. Metabolitleri darifenasinin etkisini artırır (5,14). Hayvan çalışmalarında darifenasinin submandibular bezlerdeki muskarinik reseptörlere afinitesi belirgin olarak mesaneden daha yüksektir. İnsan parotis glandında darifenasinin muskarinik reseptörlere bağlanma oranı mesaneden 10 kat daha fazladır (22).

Darifenasin 7.5 ve 15 mg günde tek doz kontrollü salınımlı tabletleri vardır. En yaygın yan etkisi ağız kuruluğu ve konstipasyondur. Darifenasinin bu yan etkiler nedeniyle ilacı kesme oranları 7.5 mg % 0.6, 15 mg % 2.1 dir. Ağız kuruluğu % 18-31 oranlarında gözlenmektedir (6).

### Propiverin

Propiverin antimuskarinik etkisinin yanında kalsiyum kanal blokeridir. Karaciğerden ilk geçiş etkisi ile sitokrom P450 sistemi tarafından hızla metabolize edilir. Metabolitleri propiverinle hemen hemen aynı etkiye sahiptir. Oral alımında kısa bir süre sonra plazma konsantrasyonları yükselmekte ve özellikle DPr-P-4(N-O) metaboliti mesanede yüksek oranlarda tespit edilmektedir (23). Mesanedeki muskarinik reseptörlere uzun süreli bağlanma oranları submaksiller bezlere oranla daha fazladır (5).

Ülkemizde Propiverin 15 mg hemen salınımlı formları mevcut olup, kontrollü salınımlı formları mevcut değildir. Hemen salınımlı formunda ağız kuruluğu oranları % 20-47 iken, kontrollü salınımlı formunda % 22 dir (6).



## Trospiyum Klorür

Selektif olmayan quartener amonyum yapısında bir moleküldür. Oral alımını takiben yavaş emilir, yaklaşık 4.5-5 saat içinde plazma yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Karaciğerde ilk geçiş etkisi olmaksızın sitokrom P450 sisteminden minimal etkilenir ve yaklaşık % 80 ni idrardan atılır. Bu nedenle multipl ilaç etkileşimi düşüktür (24).

Günümüzde hemen salınımlı (20 mg, günde 2 kez) ve kontrollü salınımlı (60 mg, günde tek doz) formülleri vardır. Ülkemizde sadece 30 mg tabletler mevcuttur, kontrollü salınım bulunmamaktadır. Ağız kuruluğu yan etkisi hemen salınımlı formda % 21-33, kontrollü salınımda % 8.7-12.9 olarak belirtilir (24). Kontrollü salınımda yan etkinin az olmasının sebebi; ilacın formülasyonu plazmadaki konsantrasyon mesanede en etkili seviyede, yan etkinin minimum düzeyde kalacak şekilde ayarlanmasına bağlıdır.

### Fesoterodin

Fesoterodin selektif olmayan, kompetitif muskarinik reseptör antagonistidir. İlaç öncesi madde olarak kabul edilir. Spesifik olmayan esterazlar tarafından hidrolize edilerek 5-hidroksimetil tolterodin (5-HMT) aktif metabolitine dönüşür. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden metabolize edilir. Tolterodin benzeri etki gösterir. Daha önce belirtildiği gibi 5-HMT nin mesaneye olan afinitesi tükürük bezlerinden daha fazladır. Tükürük bezlerine gösterdiği etkinin daha düşük miktarlarında mesane kontraksiyonlarını inhibe eder (25).

Fesoterodin 4 mg (günde tek doz) ve 8 mg (günde tek doz) formları vardır. En yaygın yan etkisi hafif ve orta derecede ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Ağız kuruluğu 4 mg fesoterodinde % 20 iken, 8 mg da bu oran % 35 lere çıkmaktadır (25-28).

Sonuç olarak AAM medikal tedavisinde antimuskarinikler birinci basamak olarak kullanılmakta ve ağız kuruluğu en sık görülen yan etki olup, uzun süreli kullanımlarda tedavinin yarıda bırakılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalara antimuskarinik tedavi başlarken olası komplikasyonların detaylı anlatılması hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştıracaktır. Kontrollü salınımlı formların kullanımının yaygınlaşması bu tip yan etkilerin azalmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar:

- 1- Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*, 60:7, 2002.
- 2- Caulfield MP, Birdsall NJM. International union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*, 50:279, 1998
- 3- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating over active bladder. *Br J Pharmacol*, 148:565, 2006.
- 4- Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*, 3:46, 2004.
- 5- Yoshida A, Fujino T, Maruyama S et al. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: bladder sensitivity based on in vivo drug-receptor binding characteristics of antimuscarinic agents for treatment of over active bladder. *J Pharmacol Sci*, 112: 142, 2010.
- 6- Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for over active bladder. *Br J Urol*, 100: 987, 2007
- 7- Shemen LJ. Salivary Glands: Bening and Malignant Diseases. *Essential Otolaryngology* (Lee KJ) . Eighth Edition. McGraw-Hill Companies.535-565, 2003.
- 8- Baum BJ. Principles of saliva secretion. *Ann N Y Acad Sci*, 694: 17, 1993.
- 9- Culp DJ, Luo W, Richardson LA et al. Both M1 and M3 receptors regulate exocrine secretion by mucous acini. *Am J Physiol Cell Physiol*, 271: 1963, 1996.
- 10- Gautam D, Heard TS, Cui Y et al. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M1 and M3 muscarinic receptor single- and doubleknockout mice. *Mol Pharmacol*, 66: 260, 2004.
- 11- Bymaster FP, Carter PA, Yamada M et al Role of specific muscarinic receptor subtypes in cholinergic parasympathomimetic responses, in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure activity. *Eur J Neurosci*, 17: 1403, 2003.
- 12- Gillberg PG, Sundquist S, Nilvebrant L. Comparison of the in vitro and in vivo profiles of tolterodine with those of subtype-selective muscarinic receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, 349: 285, 1998.
- 13- Diokno AC, Appell RA, Sand PK et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc*, 78: 687, 2003.
- 14- Andersson KE, Wein AJ. Pharmacological management of storage and emptying failure. *Campbell-Walsh Urology*. (Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA ed). Ninth edition. Philadelphia, Saunders. Vol 3, 2091-2123, 2007.
- 15- Hughes KM, Lang JC, Lazare R et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethylmetabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica*, 22:859, 1992.
- 16- Oki T, Kawashima A, Uchida M, Yamada S. In vivo demonstration of muscarinic receptor binding activity of N-desethyl-oxybutynin, active metabolite of oxybutynin. *Life Sci*, 76: 2445, 2005.
- 17- Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol*. 57: 1093, 1997.
- 18- Nilvebrant L, Gillberg PG, Sparf B. Antimuscarinic potency and bladder selectivity of PNU-200577, a major metabolite of tolterodine. *Pharmacol Toxicol*. 81: 169, 1997.
- 19- Oki T, Maruyama S, Takagi Y et al. Characterization of muscarinic receptor binding and inhibition of salivation after oral administration of tolterodine in mice. *Eur J Pharmacol*. 529: 157, 2006.
- 20- Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 366: 97, 2002.
- 21- Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol*. 492: 243, 2004.
- 22- Maruyama S, Oki T, Otsuka A et al. Human muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive bladder. *J Urol*. 175: 365, 2006.
- 23- Uchida S, Kurosawa S, Fujino OT et al. Binding activities by propiverine and its N-oxide metabolites of L-type calcium channel antagonist receptors in the rat bladder and brain. *Life Sci*, 80: 2454, 2007.

24- Chapple C. New one-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 64, 11: 1535, 2010.

25- Mansfield KY. Role of fesoterodin in the treatment of overactive bladder. *Op Access J Urol*. 2: 1, 2010.

26- Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R et al. Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology*, 71: 839, 2008.

27- Chapple C, V Kerrebroeck P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*, 52:1204, 2007.

28- Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et al. Efficacy, safety and tolerability of Fesoterodine for overactive bladder syndromes. *J Urol*, 178:2488, 2007.

## Kanıtla Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Santral Sinir Sistemi Yan Etkileri

### Erdal Kukul

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Antalya

Günümüzde, aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskariniklerin etkisini gösteren yeterli kanıtlar olmasına rağmen santral sinir sistemi üzerindeki yan etkiler özellikle yaşlı kişilerde net olarak ortaya konulamamıştır. Tedavi süresince basit bir baş ağrısından psikotik bozukluklara kadar gidebilen yan etkiler oluşabilir.

Herhangi bir ilacın santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi kan-beyin bariyerini geçiş özelliğine ve beyindeki nöral iletim üzerine etkisine bağlıdır. SSS'inde saptanan 5 muskarinik reseptörden M1 ve M2, muhtemelen M4 reseptörler kognitif süreçle ilgilidir. Özellikle M1 reseptörler kognitif fonksiyonların modülasyonunda önemli rol oynarlar (1). M3 reseptörler beyinde düşük konsantrasyonda bulduklarından, M3 selektivitesi daha yüksek olan solifenasin ve darifenasin gibi antimuskariniklerin daha az SSS yan etkisi oluşturacağı düşünülebilir (2).

Antimuskarinik ilaçlar, özelliklerine göre pasif olarak veya p-glikoprotein gibi proteiner aracılığıyla aktif olarak kan-beyin bariyerini geçerler. Yüksek lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı antimuskarinikler kan-beyin bariyerini daha kolay geçerler. Lipo-



filik özellikte olan düşük molekül ağırlıklı oksibutinin(357kDa) kan beyin bariyerini en hızlı geçen antimuskariniktir. Hidrofilik özellikte olan ve yüksek molekül ağırlıklı trospium(428kDa) ise çok düşük oranlarda geçer (2). Fakat, kan-beyin bariyer bütünlüğünü bozan diabet,Alzheimer hastalığı, m.skleroz, Parkinson hastalığı ve ileri yaş durumlarında bütün antimuskariniklerin SSS'ne geçişi artar (3,4). Antimuskarinik ilaçların kan-beyin bariyerini geçtikten sonra beyin dokusu içindeki birikimi proteinler aracılığıyla olan aktif geçişle de ilgilidir. Darifenasinin diğer dokulara göre beyinde çok düşük oranlarda saptanması, aktif geçişin, ilacın beyindeki birikim riskini azalttığını düşündürülebilir (5).

Antimuskarinik ilaçların SSS üzerindeki etkisi sonucunda baş dönmesi,uyku hali, sedasyon, uykusuzluk, asteni, uyuşukluk, huzursuzluk, unutkanlık ve konfüzyon gibi yan etkiler gelişebilir. Sağlıklı gönüllülerde, antimuskariniklerin özellikle oksibutininin kognitif fonksiyonları etkilediği gösterilmiş olmasına rağmen, aşırı aktif mesaneli olgularla yapılan klinik çalışmalarda, önemli bir risk gösterilememiştir. Bu uyumsuzluk, yan etkilerin ortaya çıkarılmasında kullanılan yöntemlerin standardize edilememesi ve yeterli psikometrik testlerin kullanılmamasından kaynaklanmaktadır (6). Çalışmaların çoğunda yan etki profili düşük olan hastalar yer almaktadır. Potansiyel önemli unutkanlık gibi hafıza bazlı yan etkiler yeterince değerlendirilmemiştir (7).

Sağlıklı yaşlılarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada tek doz 10 mg oksibutininin hafıza ağırlıklı kognitif fonksiyonları etkilediği saptanmıştır (8). Randomize başka bir çalışmada, 2 hafta boyunca 15mg/gün oksibutinin kullanımının plaseboya göre daha fazla yan etki oluşturduğu, darifenasin kullanımında ise anlamlı bir fark oluşmadığı bildirilmiştir (9). Ayrıca darifenasinin sadece sağlıklı yaşlılarda değil genç gönüllülerde de kognitif sorunlara yol açmadığı gösterilmiştir (10,11). Benzer şekilde, solifenasin 10mg kullanımının da hafıza ağırlıklı kognitif fonksiyon bozukluğu oluşturmadığı gözlenmiştir (6). Polisomnografik çalışmalar ile oksibutinin ,tolterodin ve trospium kullanımının uyku üzerine etkisi araştırılmış; oksibutininin sağlıklı genç ve yaşlılarda, tolterodin sadece sağlıklı yaşlılarda

belirgin uyku bozuklukları oluştururken trospium kullananlarda ise böyle bir yan etki gözlenmemiştir (12,13).

Aşırı aktif mesane nedeniyle antimuskarinik tedavi verilen olguları içeren çalışmalarda, baş dönmesi ve uyku hali en sık, uykusuzluk ve konfüzyon en az görülen SSS yan etkileri olarak belirtilmiştir. Bu çalışmalarda unutkanlık gibi hafıza sorunları net olarak irdelenmemiştir. Baş dönmesi, oksibutinin ve propiverin kullananlarda plaseboya göre 2 kat daha fazla görülürken tolterodin, solifenasin, darifenasin ve trospium kullananlarda fark saptanmamıştır. Uyku hali sadece oksibutinin kullananlarda plaseboya göre anlamlı olarak farklı(4 kat fazla) bulunmuştur. Uykusuzluk ve konfüzyon tüm antimuskariniklerde düşük oranda(< 1%) ortaya çıkmaktadır (6).

Yaşlılarda,kan-beyin bariyer permeabilite değişiklikleri, beyindeki muskarinik reseptörlerin azalması, ilaç emilimindeki bozukluklar ve çoklu ilaç kullanımı nedeniyle SSS yan etki oranının artacağı düşünülse de klinik çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır (6,7). 65 yaş ve üstü aşırı aktif mesaneli hastalarda bazı çalışmalarda, antimuskariniklerin SSS yan etkileri plaseboya göre daha düşük bulunmuştur. Bir çalışmada, baş dönmesi tolterodin kullananlarda plaseboya göre daha düşük oranda(%7, %16) gözlenmiştir (14). Başka bir çalışmada baş dönmesi trospium kullananlarda görülmezken plasebo grubunda %3 oranında saptanmıştır (15). Genç ve yaşlı yetişkinler arasında SSS yan etkileri karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Böyle bir çalışmada; uzamış salınımlı tolterodin kullananlarda baş dönmesi ve uyku hali %3, uykusuzluk %2.3 oranında saptanırken, plasebo grubunda baş dönmesi %0.9, uyku hali%1.4 ve uykusuzluk %0.9 oranında gözlenmiştir. Genç yetişkinlerde ise yaşlılara benzer sonuçlar bulunmuş(baş dönmesi %1.7, uyku hali %2.8 ve uykusuzluk %0.7) ve yaş arttıkça yan etkilerin belirgin olarak artmadığı savunulmuştur (16). Bu farklı sonuç ve yorumların dışında, yaşlılarda antimuskariniklerin hafıza üzerine etkisi ve demansta kullanılan kolinesteraz inhibitörleriyle etkileşimi konusunda yeterli veriler yoktur. 65 yaş üstü 12 normal kognitif fonksiyonlu aşırı aktif mesaneli olguları içeren bir çalışmada trospiumun hafıza üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır (6).

Antimuskariniklerin SSS yan etkilerinin plaseboya göre daha yüksek olduğu düşünülse de metaanalizlerde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konulamamıştır. Ayrıca bu ilaçların farklı doz ve farklı uygulamalarında da sadece oksibutininin hızlı salınım oral formunun plaseboya göre daha yüksek oranda SSS yan etkileri oluşturduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, oksibutininin SSS yan etkileri açısından ilk sırada yer almaktadır. Antimuskarinik ilaçların dikkat ve unutkanlık üzerine olan etkilerini netleştirecek ve çoklu ilaç kullanan, eş hastalıkları bulunan yaşlılarda kullanım emniyetini gösterecek çalışmalara gereksinim vardır.

#### Kaynaklar

1. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ et al. Muscarinic receptors: Their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*, 148:565, 2006
2. Kay G, Crook T, Rekeda L et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 50:317, 2006.
3. Kay G, Abou-Donia MB, Messer WS et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc*, 53:2195, 2005.
4. Bowman GL, Kaye JA, Moore M et al. Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease: stability and functional significance. *Neurology*, 68:1809, 2007.
5. Kay G, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: Evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract*, 62:1792, 2008.
6. Pagnette A, Gou P, Tannenbaum C. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? *J Am Geriatr Soc*, 59:1332, 2011.
7. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: An update of a systematic review and metaanalysis. *Eur Urol*, 54:543, 2008.
8. Katz IR, Sands LP, Bilker W et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: The case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 46:8, 1998.
9. Kay G, Crook T, Rekeda L et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 50:317, 2006.
10. Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int*, 96:1055, 2005.
11. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: Effects of darifenacin. *J Urol*, 173:493, 2005.
12. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*, 41:636, 2001.
13. Diefenbach K, Arold G, Wollny A et al. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged >or=50 years. *BJU Int*, 95:346, 2005.
14. Malone-Lee JG, Walsh JB, Maugourd MF. Tolterodine: A safe and effective treatment for older patients with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc*, 49:700, 2001.
15. Sand PK, Johnson II TM, Rovner ES et al. Trospium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects with overactive bladder syndrome. *BJU Int*, 107:612, 2011.
16. Zinner NR, Mattiasson A, Stanton SL. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc*, 50:799, 2002.

## Kanıtı Dayalı Tıp Işığında Antimuskarinikerin Kabızlık Yan Etkisi

Gökhan Temeltaş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Üroloji AD, Manisa

### Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM) acil işeme hissi ile birlikte gece ve gündüz sık idrarla (idrara kaçırma olabilir veya olmayabilir) çıkmaktır (1). AAM tedavisinde başlangıçta; yaşam tarzı değişiklikleri, davranışsal tedaviler, mesane eğitimi, pelvik tabanı güçlendirici uygulamalar, elektriksel uyarılar veya bunların kombinasyonları önerilir. Başlangıç tedavisi ile birlikte veya bir sonraki aşamada antimuskarinikler kullanılmaktadır(2).

Aşırı aktif mesane Amerikan toplumunun yaklaşık %17 sini etkilemektedir ve ileri yaş ile insidansı ve prevalansı artmaktadır (3). Antimuskarinikler AAM semptomlarının derecesini azaltmaktadır ancak küratif değildirler. Santral sinir sistemi, göz, gastrointestinal sistem de yan etkilere neden olurlar (4-6). Potansiyel yan etkiler ve orta derece etkinlik bu ajanlarda gözlenen zayıf ilaç kullanımına devam etme ile ilişkili olabilir (7-9). AAM ilaçları dışındaki bazı ilaçlarında benzer yan etkileri oluşturabileceği düşünüldüğünde tamamlayıcı ilaç tedavisinde yan etki profilleri mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Günümüzde ajanların geliştirilmesinde efor AAM semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen M2 ve M3 reseptörleri için artmış selektivitelere odaklanmıştır. Artmış reseptör selektivitesinin ilaç etkinliğini düzeltip düzeltmediği net değildir (10,11). Ayrıca M2 ve M3 reseptörleri GİS deki reseptör subtiplerinin en sık görülenidir ve artmış M2 ve M3 selektivitesi GİS tolerabilitesinde iyileşme yapıyor gibi de görünmemektedir(12).

Antimuskarinik kullanımı ile ilişkili yan etkilerden en sık rapor edilenler ağız kuruluğu ve kabızlıktır (13).

Kabızlık oranındaki artış potansiyeli özellikle yaşlılarda göz ardı edilemez. Kabızlık insidansı yaşla artmaktadır. Kronik kabızlık yaşlı erkeklerin % 20 sini, yaşlı kadınların % 25 ini etkilemektedir (14). Ayrıca kabızlık hemoroid, fekal tıkaç ve obstrüksiyon gibi daha ciddi komorbiditeleri de arttırmaktadır (15). AAM ve kabızlığın her ikisi de yaş ile artar, AAM tedavisinde kullanılan antimuskariniklerin potansiyel olarak kabızlığa neden olabileceği veya şiddetlendirebileceği dikkate alınmalıdır (16,17). Ayrıca farklı nedenlerle kullanılan antikolinergik etkili ilaçlarında kabızlığa neden olabileceği unutulmamalıdır (18).

2004 te Talley ve ark.'ın çalışmasına göre kabızlığa en sık sebep olan ilaçlar; antispazmotik ( %11.6), antihistaminik ( % 9.2), antidepresan ( % 8.2), diüretikler ( % 5.6) aliminyum içeren antasitler ( % 3.0), demir preparatları ( %2.8), opioidler ( % 2.6), antikonvülzanlar ( % 2.5) ve antipsikotik ilaçlardır ( % 1.9) (19).

### Metanaliz bulguları

Günümüzde literatür incelendiğinde yapılmış üç metaanalizde antimuskariniklerin yan etkisi olarak kabızlık hakkında değerli veriler bulunabilir.

Novara ve ark. 2008 yılında yaptığı analizde metaanaliz için kriterlere uyan 53 makaleyi değerlendirmiş. Elli tanesi randomize kontrollü çalışma, 3 tanesi toplu veri analizi şeklindeymiş. Çalışmalar oksibutin, tolterodin, propiverin, solifenasin, darifenasin, ve fesoterodin ile ilgili verileri içermekteymiş.

Metaanalizde aynı ilacın farklı formları veya dozları karşılaştırıldığında:

Oksibutin IR(immediate-release: çabuk salınımlı) ve ER (extended-release: uzun salınımlı), tolterodin IR ve ER, propiverin IR ve ER, fesoterodin IR ve ER arasında kabızlık açısından fark bulunamamış. Solifenasin 5mg ve 10 mg karşılaştırıldığında 10 mg lık formu daha sık kabızlık ile ilişkililiymiş. Darifenasin 7,5mg, 15 mg ve 30 mg lık formları karşılaştırıldığında her doz arasında anlamlı fark varmış, doz arttıkça kabızlık yakınması artıyormuş.

Uygulama yolu olarak incelendiğinde transdermal oksibutin oral oksibutinine göre daha az kabızlık şikayeti ile ilişkililiymiş.

Farklı ilaçlar karşılaştırıldığında ise oksibutin IR ve tolterodin IR, tolterodin ve fesoterodin arasında kabızlık açısından fark yokmuş. Solifenasin ve tolterodin karşılaştırıldığında ise tolterodin lehine bir fark tespit edilmiş.

Çalışmacıların verilerle ilgili yorumu; eğer kabızlık rahatsız edici yan etki ise ve solifenasin kullanıyorsa tolterodine çevrilebilir. Daha invaziv tedavilere geçilmeden önce hastaların kullandığı antimuskarinik başka bir antimuskarinik ile değiştirilmesi akılcı bir yol gibi görünmekle beraber, bu sorunun net olarak cevaplanabilmesi için daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. ER formları etkinlik ve genel yan etki açısından IR formlarına göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Eğer hasta IR formu kullanıyor ise doz titrasyonu yapılabilir veya ER formu tercih edilebilir (20).

Chapple ve ark. 2008 yılında yaptığı analizde: metaanaliz için kriterlere uyan 73 makaleyi değerlendirmiş. Çalışmalar oksibutin, tolterodin, propiverin, solifenasin, darifenasin ve Novara'nın metaanalizinden farklı olarak fesoterodin ile ilgili verileri içermekteymiş.

Kabızlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu rapor edilen veriler aşağıda özetlenmiştir ( kabızlık yapma oranı yüksek olan ilk olarak belirtilmiştir):

Solifenasin 10 mg/gün X propiverin ER 20 mg/gün

Solifenasin 5 mg/gün X tolterodin ER ve IR 4mg / gün

Darifenasin 15 mg/ gün X tolterodin IR 4 mg/ gün

Çalışmacıların verilerle ilgili yorumu: Antimuskarinik kullananların büyük kısmında kabızlık en külfetli ve en can sıkıcı yan etki olabilir. Özellikle yaşlılarda kabızlık sıkıdır, ayrıca ilaçlar ile oluşan kabızlık hayat kalitesinde düşmeye ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. Dahası oluşan kabızlık AAM semptomlarında arttırabilir. Kabızlık açısından göreceli olarak tolterodin ER 4 mg/gün kullanımı ile ilgili olumlu bulgu olmasına rağmen, hala elde edilen veriler net bir sonuca varmak için yeterli değildir. Yan etki açısından topluca bakıldığında ise yeni ajanlar oksibutininden daha fazla tolere edilmekte ve tüm ajanların ER formları IR formlarına göre

hastalar tarafından daha iyi tolere edilmekte ve tedavi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirildiğinde, AAM semptomlarını düzeltmede daha etkin olduğu görülmektedir (21).

Meek ve ark ın 2011 de yaptığı metaanalizde, analize dahil edilen 37 çalışmanın hasta verileri değerlendirilmiş ve anlamlı olarak antimuskarinik ajanların yan etki olarak kabızlıkla ilişkili olduğu görülmüş. Metanalizde 1351 hastada (1065 ilaç kullanan) kabızlık görülürken 18 083 hastada (11 303 ilaç kullanan) kabızlık yokmuş.

Tolterodin: On çalışmada tolterodin ile ilişkili kabızlık izlenen hastalar rapor edilmiş. Çalışmaların metaanalizinde 226 hastada kabızlık var ( 165 tolterodin) ve 5771 hastada (3574 tolterodin) kabızlık yokmuş (Odds Ratio (OR): Olasılık Oranı (OO) 1.36).

Darifenasin: Altı çalışmada darifenasin ile ilişkili kabızlık izlenen hastalar rapor edilmiş. Çalışmaların metaanalizinde 301 hastada kabızlık var ( 250 darifenasin) ve 2005 hastada (1237 darifenasin) kabızlık yokmuş(OO 1.93).

Fesoterodin: Üç çalışmada fesoterodin ile ilişkili kabızlık izlenen hastalar rapor edilmiş. Çalışmaların metaanalizinde 115 hastada kabızlık var ( 94 fesoterodin) ve 2499 hastada (1705 fesoterodin) kabızlık yokmuş (OO 2.07).

Oksibutin: Yedi çalışmada oksibutin ile ilişkili kabızlık izlenen hastalar rapor edilmiş. Çalışmaların metaanalizinde 70 hastada kabızlık var ( 45 oksibutin) ve 1505 hastada (664 oksibutin) kabızlık yokmuş (OO 2.34).

Trospium: Dört faz III çalışmada trospium ile ilişkili kabızlık izlenen hastalar rapor edilmiş. Çalışmaların metaanalizinde 148 hastada kabızlık var ( 110 trospium) ve 2276 hastada (1509 trospium) kabızlık yokmuş (OO 2.93).

Solifenasin: Yedi çalışmada solifenasin ile ilişkili kabızlık izlenen hastalar rapor edilmiş. Çalışmaların metaanalizinde 491 hastada kabızlık var ( 401 solifenasin) ve 5365 hastada (3604 solifenasin) kabızlık yokmuş (OO 3.02).

Çalışmacıların verilerle ilgili yorumu: Çalışma sonuçları antimuskarinik kullanımının kabızlık risk artışı için anlamlı

artmış olasılık oranlarının (OO) olduğunu göstermektedir. Kabızlık çoğu vakada hafif ve geçiciyken, bazı vakalarda ciddi komplikasyonlarda rapor edilmiştir. Ajanlar arasında anlamlı fark gösterilemez iken reseptör selektif olmayan tolterodin kullanımının yenilere göre daha az güçle kabızlık ile ilişkili olduğu görülmüştür (7).

### Tartışma

Analizler antimuskarinik ajanların kullanımının kabızlığın sıklığı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu hipotezini desteklemiş ve test edilen ajanlarda kabızlığın hasta raporlarında anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ajanlar arasında bariz anlamlı fark gösterilemez iken reseptör selektif olmayan tolterodin ilımlı olarak daha az kabızlık ile ilişkili gibi görünmektedir. Bazı çalışmalarda solifenasinin diğer antimuskariniklere göre kabızlık oranı bir miktar daha yüksek bulunmuştur (7,20,21).

Ancak değerlendirilen hiçbir çalışmada kabızlık birincil amaç değildir ve çalışmadan çalışmaya kabızlık tanımı farklılık göstermektedir (7). Kabızlığın potansiyel klinik ve ekonomik etkisi göz önüne alındığında, gelecekte yapılacak çalışmalarda; AAM ajanları standart şekilde uygulanmalı, sık görülen yan etkilerin değerlendirilmesinde geçerliliği olan objektif yöntemler ve sorgulamalar kullanılmalıdır. Mevcut çalışmalarda; süre, yaş, cinsiyet dağılımında çeşitlilik vardır. Ajanların analizinde sıklıkla doz aralığı , doz formları, uygulama yolunda farklılıklar vardır ve bunlar ürün seviyesinde homojeniteyi bozmakta, çalışma sonuçlarında etkilemektedir (22,23).

Sonuçta çalışmalarda rapor edilen kabızlığın seviyesi ve klinik etkisi iyi dökümanite edilmemiştir, bundan dolayı bu yan etkinin ekonomik ve klinik yansımaları sağlıklı olarak tahmin etmek mümkün değildir.

Antimuskariniklerin AAM semptomlarının kontrolünde etkinliğinin olması ancak yan etki olarak kabızlığı arttırabileceği göz önüne alındığında; özellikle önceden mevcut GIS hastalığı olanda ve yaşlılarda riske karşı kar zarar değerlendirmesi yapılmalı ve takiplerde bu yönde daha dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda antimuskarinikler semptomları azaltmış ise ve ilaca devam edilecekse spesifik yan etkilere

yönelik bazı yardımcı uygulamalar yapılabilir. Ağız kuruluğu olanlara; sakız çiğnemesi, şeker emmesi ve su yudumlaması, kabızlık gelişen hastaya; lifli besinler, dışkı yumuşatma ve bağırsak düzenlenmesi açısından laksatifler önerilebilir (18,24).

### Sonuç

Antimuskarinik kullanımı kabızlığı arttırmaktadır. Yaşlılık, önceden gastrointestinal sistem hastalığı bulunması ve başka nedenlerle antikolinergik veya kabızlığı arttırıcı etkisi bulunan ilaçların kullanılması bu riski arttırır, onun için tedavi başlanırken bu noktalara dikkat edilmelidir.

Antimuskarinikler içinde kabızlılığı “hiç yapmıyor”, “çok az yapıyor” veya “daha fazla yapıyor” şeklinde net bir bulgu henüz yoktur. Bazı çalışmalarda tolterodin kullanımlarında ilımlı olarak daha az görüldüğü, solifenasin kullananlarda daha sık görüldüğü yönünde veriler mevcuttur.

IR formları yerine ER formlarının tercih edilmesi genel olarak yan etki ve tolerans açısından daha olumludur.

Ancak günümüzde konuyla ilgili verilerin henüz yeterli olmadığı ve iyi tasarlanmış yeni çalışmaların yapılması gerektiği açıktır.

### KAYNAKLAR:

1. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int*, 101:1388, 2008.
2. Foon R, Drake MJ. The overactive bladder. *Therap Adv Urol*, 2:147, 2010.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 20:327, 2003.
4. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, et al. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy*, 25:1592, 2005.
5. Sink KM, Thomas J 3rd, Xu H, et al. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc*, 56:847, 2008.
6. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 21):11, 2001.
7. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, et al. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci*, 56(1):7,2011.
8. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, et al. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm*, 14:291-301,2008.
9. Brubaker L, Fanning K, Goldberg EL, et al. Predictors of discontinuing overactive bladder medications. *BJU Int*, 105:1283, 2010.
10. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*, 148:565, 2006.
11. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc*, 53:2195,2005.
12. Kay G, Crook T, Rebeda L, et al. Differential effects of the





antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 50:317, 2006.

13. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD003781, 2006.

14. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a populationbased study 1988–2003. *Aliment Pharmacol Ther*, 26 (11–12):1521, 2007.

15. Shah ND, Chitkara DK, Locke GR, et al. Ambulatory care for constipation in the United States, 1993–2004. *Am J Gastroenterol*, 103:1746, 2008.

16. Crane SJ, Talley NJ. Chronic gastrointestinal symptoms in the elderly. *Clin Geriatr Med*, 23:721, 2007.

17. Spinzi GC. Bowel care in the elderly. *Dig Dis*, 25(2): 160, 2007.

18. Deepak P, Ehrenpreis ED. Constipation. *Dis Mon*, 57(9):511, 2011.

19. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol*, 98:1107, 2003.

20. Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, 54:740, 2008.

21. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 54:543, 2008.

22. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol*, 173:493, 2005.

23. Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol*, 181:1764, 2009.

24. Patel B, Bavendam T, Badlani G. Use of antimuscarinics in the elderly. *Scientific World Journal*, 12;9:459, 2009.

## Kanıtla Dayalı Tıp Işığında Antimuskariniklerin Kardiyak Yan Etkileri

Adnan Şimşir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı, İzmir

Aşırı aktif mesane (AAM) hastalığının patofizyolojisi tam olarak netleştirilememekle beraber multifaktöriyel olduğu ve "otonomik dengesizlik" ile beraber görüldüğü bilinmektedir (1,2). Otonomik dengesizliğin artmış kardiyak mortalite ve morbidite ile beraber görüldüğü hatırlanırsa AAM hastalarının aslında kardiyak mortalite ve morbidite açısından riskli hastalar olduğu anlaşılmaktadır(3-6). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda istirahat kalp atım hızındaki artışların, başta kardiyak hastalıklara bağlı olmakla

beraber pek çok mortalite ve morbiditeye neden olduğu izlenmiştir(7-14). Antimuskarinik ajanların gerek kalp atım hızını arttırmaları gerekse QT intervalini etkilemeleri hekimlerin bu konuda dikkatli olma zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. AAM hastalığının özellikle ileri yaş grubunda sıklıkla izlenmesi ve bu hastalara kardiyak hastalıkların eşlik etmesi sürpriz olmakla beraber tedavideki zorlukların ana nedeni olmaktadır.

Normal şartlar altında sempatik ve parasempatik sistem dinamik bir denge içerisinde çalışmaktadır. Örneğin gün içerisinde sempatik aktivite yüksek iken gece parasempatik aktivite daha hakim izlenmektedir(15). Parasempatik aktivitenin kalp üzerine etkileri; istirahat kalp atım hızının düşük tutulması (kardiyovagal tonus), egzersiz sonrası hızlı kardiyak yanıtın düzenlenmesi(parasempatik reaktivasyon) ve spesifik özel bazı reseptörlerin (örn. baroreseptörler gibi) aktivasyon veya inhibisyonu sonucunda oluşan kardiyak etkilerin organizasyonu şeklindedir.

Postgangliyonik kardiyak parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınımı, sinoatriyal nodlar üzerinde yer alan M2 muskarinik reseptörler üzerinden iş görerek kalp hızını azaltmaktadır. Pek çok bilimsel araştırma sonucunda görülmüştür ki istirahat kalp atım hızı ve kardiyovasküler mortalite arasında doğru yönde bir ilişki sözkonusudur(16). Ancak buradaki önemli konulardan birisi kalpte yer alan muskarinik reseptörlerin sadece sinoatriyal nodlarda olmadığı atrioventriküler nodlarda, endokardiyumda, epikardiyumda, kardiyomiyozitlerde, sağ ve sol atriumda, ventriküler miyozitlerde ve koroner arterlerde yer aldığı gerçeğidir (17,18). Dolayısıyla kalpte yer alan muskarinik reseptörlerin özellikle de M2 subtipinin uyarılmasıyla sadece kalp atım hızında yavaşlama değil, direk veya indirek etkiyle kalbin kasılma gücünde artış izlenmektedir (19).

M2 muskarinik reseptörler bu şekilde etkiliyken, M1, M3 ve M5 subtip reseptörlerde kalpte yer almaktadır. Ancak etkileri oldukça düşük olarak göze çarpar.

Günümüzde oldukça yaygın bir toplumsal rahatsızlık olarak izlenen AAM hastalığı tedavisinde antimuskarinik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan

ajanlar darifenasin, fesoterodin, oksibutin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve trospiyumdur. Aşağıda bu ajanların kardiyak etkileri ve güvenilirliği ile ilgili yapılmış çalışmalar gözden geçirilecektir:

### Darifenasin

Bu ajanın farmakolojik reseptör selektivitesi yoğun olarak M3 olarak izlenmektedir ki bu da düşük kardiyak yanetki profili ile özdeşleştirilebilir. Bu gerçek, hayvan(20,21) ve insan çalışmalarında(22,23) ayrı ayrı kanıtlanmıştır. Ols-hansky ve arkadaşlarının üç yollu plasebo kontrollü çalışmaları bu konuda oldukça önemli sonuçlar barındırmaktadır(22). Araştırmacı tolterodin 4 mg, darifenasin 15 mg ve plasebo kontrollü olarak 24 saat holter monitörizasyonu ile hastaları takip etmişlerdir. Buna göre tolterodin alan hastaların darifenasin ve plasebo gruplarından anlamlı derecede kalp hızları yüksek saptandığı, darifenasin ve plasebo arasında ise farklılık izlenmediği görülmüştür.

QT intervali üzerindeki etkileri araştırmak üzere yapılan başka bir çalışmada standart doz darifenasin(15 mg), yüksek doz darifenasin (75 mg) ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda yüksek dozlarda dahi darifenasinin QT intervali üzerine etkisinin plasebodan farksız olduğu görülmüştür (24,25).

Kay ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada 7.5 ve 15 mg darifenasin ile dicyclomin ve plasebo karşılaştırılmıştır (26). Dicyclomin kalp hızını yaklaşık % 11.9 gibi yüksek bir oranda artırırken darifenasin formlarının plasebodan farksız olduğu görülmüştür.

### Fesoterodin

Kimyasal yapı olarak tolterodine oldukça benzer bir moleküldür. Kalp hızını doza bağımlı olarak artırdığı bilinmektedir. Yapılan doz bağımlı çalışmalarda fesoterodin'in oldukça etkin bir ajan olduğu ve standart dozunun 5 misli dozda verildiğinde kardiyak yanetkilerin ortaya çıktığı görülmüştür(27).

### Oksibutin

Oksibutin ile yapılmış insan çalışmalarından biri Abrams ve arkadaşlarının araştırmalarıdır (28). Bu çalışmada oksi-

butinin ve propiverin randomize olarak etkinlik, güvenilirlik ve tolere edilebilirlikleri açısından randomize karşılaştırılmışlardır. Kardiyak etkilerin izlemi için yine 24 saatlik Holter EKG monitörizasyona gidilmiştir. Gerek propiverin 20 mg tek doz, gerekse günde 3 kez 15 mg dozların kalp hızında anlamlı artışlara neden olurken kardiyak outputta azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Oksibutininde ise plasebodan farklı bir etki saptanmamıştır.

Chapple ve Abrams'ın birlikte yürüttükleri bir çalışmada darifenasin, oksibutinini farklı dozlarda karşılaştırılmışlardır. Bir önceki çalışmanın aksine oksibutinini alan grupta kalp hızında anlamlı artışlar saptanırken QT aralığında da kayda değer uzamalar saptanmış ve çalışma sonunda oksibutininin kardiyak problemi olan veya ileri yaş grubundaki hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olmadığı vurgulanmıştır(29).

### Propiverin

Christ ve arkadaşları propiverinin kardiyak iyon kanalları ve aksiyon potansiyelleri üzerine etkisiyle kardiyak dokudaki kasılma fonksiyonlarını araştırmışlardır(30). Propiverinin ventriküler ve atrial myozitlerle iyon kanallarını bloke ettiği ve kalbin kasılabilirliğini bu sayede azalttığı saptanmıştır.

Dorschner ve arkadaşlarının çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında 98 ileri yaş grubu hastada etkinlik ve güvenilirlik araştırılmıştır(31). Bu araştırma sonucunda plasebodan farklı bir kardiyak yan etkisinin hastalar üzerinde izlenmediği açıklanmıştır.

### Solifenasin

Solifenasinin kardiyak etkilerini araştıran oldukça geniş hasta katılımlı (4450 hasta) çalışmada Michel ve arkadaşları 5-10 mg günlük dozlarla hastaları incelemiştir(32). Çalışma sonucunda hastalarda kardiyak etkilenme açısından anlamlı bir bulgunun gelişmediği açıklanmıştır. Bununla birlikte çalışmada randomizasyon olmaması, plasebo kontrolü yokluğu ve dahil edilme ve dışlanma kriterleri olmaksızın çalışmanın başlaması, sonuçların güvenilirliği açısından kafa karıştırıcı olmuştur.

Daha sonra, organize şekilde yapılan çift kör, plasebo, randomize çalışma sonuçları daha güven verici olmuştur. Ajanın 10-20 ve 30 mg günlük dozları plasebo kontrollü araştırılmıştır(33). QT intervalinde uzamanın 30 mg kolunda anlamlı olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmalar sırasında QT uzaması ve torsade de pointes tarzı aritmi vakaları rapor edilmiştir.

### Tolterodin

Tolterodin ile yapılan hayvan deneyi çalışmalarında QT intervalinde uzama vakalarının sadece supratenteropatik dozda karşımıza çıktığı yayınlanmıştır (34,35). Schiffers ve arkadaşları 4 ve 8 mg dozları sağlıklı bireylerde çalışmışlardır. Buna göre Tolterodin doz bağımlı olarak kardiyak nabızda artışa neden olmaktadır (36).

Daha önce de bahsi geçen Olshansky ve arkadaşlarının çalışmalarında bu ajanın darifenasin ve plaseboya göre kalp hızını anlamlı derecede artırdığı izlenmiştir (23).

Çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda her ne kadar ciddi kardiyak yan etkiler(aritmi gibi) bildirilmemiş olsa da taşikardi, palpasyon ve periferik ödem vakaları tolterodin tedavisi sırasında ortaya çıkmış ve yayınlanmıştır (37).

### Trospiyum

Kalp atım hızı artışı ve trospiyum arasında doza bağımlı doğru orantılı bir ilişki sözkonusudur. Bununla birlikte kan basıncında herhangi bir etkiden bahsedilmemiştir. Çalışmalarda günlük dozu 10 mg'dan 40 mg'a yükseltile hastalarda taşikardi görülmüştür(38). Bir başka çalışmada 20-100 mg gibi yüksek dozlarda kullanılan ilaca rağmen QT intervalinde anlamlı değişiklik saptanmadığı yayınlanmıştır (39).

### Sonuç

Yapılan bilimsel araştırmalar sonucunda antimuskariniklerin pek çoğunun doza bağımlı olarak kardiyak atım sayısında artma, QT aralığında uzama ve oldukça önemli bir durum olan polimorfik ventriküler taşikardiyi (torsade de pointes) tetikleme gibi potansiyel etkileri barındırdığı görülmüştür. Her ne kadar kalp atım hızı sayısı ile kardiyak hastalıkların sayısının doğru orantılı olduğu saptanmışsa da kısa vadede antimuskariniklerin kardiyak etkilerinin klinik yansımaları net değildir.

Bu nedenledir ki kardiyak sağlıklı erişkinlerde hemen tüm ajanlar güvenle kullanılabilir. Ancak kardiyak sorunları olan risk altındaki özellikle ileri yaş grubundaki hastaların tedavisinde ilaç seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır.

### Kaynaklar

1. Choi JB, Kim YB, Kim BT, Kim YS. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology*, 65:110, 2005.
2. Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS, ve ark. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *J Urol*, 178: 2483, 2007.
3. La Rovere MT, Pinna Hohnloser GD, ve ark. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*, 103: 2072-2001.
4. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, ve ark. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351: 478, 1998.
5. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, ve ark. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 352: 1951, 2005.
6. Andersson KE, Olshansky B. Treatin patients with overactive bladder syndrome with antimuscarinics: heart rate considerations. *BJU Int*, 100: 1007, 2007.
7. Habib G. Reappraisal of the importance of heart rate as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Clin Ther*, 19: (Suppl. A): 391997.
8. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, ve ark. Resting Heart Rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Am J Epidemiol*, 149: 853, 1999.
9. Singh B. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl*, 5: (Suppl. G): G3-G9, 2003.
10. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*, 26: 637, 2004.
11. Lanza GA, Fox K, Crea F. Heart rate: a risk factor for cardiac diseases and outcomes? Pathophysiology of cardiac diseases and the potential role of heart rate slowing. *Adv Cardiol*, 43: 1, 2006.
12. Fox K, Ford J, Steg PG and BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 372: 817, 2008.
13. Hsia J, Larson JC, Ockene JK, ve ark. Women's Health Initiative Research Group. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ*, 338: b219, 2009.
14. Tjungen TB, Flaa A, Kjeldsen SE. The prognostic significance of heart rate for cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 12: 162, 2010.
15. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*, 74: 224, 2007.
16. Andersson KE, Olshansky B. Treating patients with overactive bladder syndrome with antimuscarinics: heart rate considerations. *BJU Int* 2007; 100: 1007-14.
17. Dhein S, van Koppen CJ, Brodde OE. Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol Res*, 44: 161-82, 2001.
18. Wang Z, Shi H, Wang H. Functional M3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 395-408.
19. Wang H, Lu Y, Wang Z. Function of cardiac M3 receptors. *Auton Autocoid Pharmacol*, 27: 1-11, 2007.
20. Alabaster VA. Discovery and development of selective M3 antagonists for clinical use. *Life Sci*, 60: 1053, 1997.
21. McCafferty GP, Coatney RW, Laping NJ, Thorneloe KS. Urodynamics measurements by radiotelemetry in conscious, freely moving beagle dogs. *J Urol*, 181: 1444, 2009.
22. Olshansky B, Ebinger U, Brum J, ve ark. 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*, 13: 241, 2008.





23. Olshansky B, Spierings ELH, Brum J, ve ark. Validation of the differential cardiovascular effects of the antimuscarinic agents darifenacin and tolterodine in a randomized, placebo-controlled, 3-way crossover study. *Uro Today Int J*, 2:1944-5784, 2009.
24. Novartis. Enablex (Darifenacin) Prescribing Information. January 2010. Available at <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pdf/enablex.pdf>.
25. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, ve ark. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 54: 543, 2008.
26. Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int*, 96: 1055, 2005.
27. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, ve ark. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*, 52: 1204-12, 2007.
28. Abrams P, Cardozo L, Chapple C, ve ark. 1032 Study Group. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Int J Urol*, 13: 692, 2006.
29. Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. *Eur Urol*, 48: 102, 2005.
30. Christ T, Wettwer E, Wuest M, ve ark. Electrophysiological profile of propiverine – relationship to cardiac risk. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 376: 431, 2008.
31. Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, ve ark. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients – a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol*, 37: 702, 2000.
32. Michel MC, Wetterauer U, Vogel M, de la Rosette JJ. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study. *Drug Saf*, 31: 505, 2008.
33. Astellas Pharma US VESicare® (solifenacin succinate) US prescribing information. July, 2010. Available at <http://www.astellas.us/docs/vesicare.pdf>.
34. Martin RL, Su Z, Limberis JT, ve ark. In vitro preclinical cardiac assessment of tolterodine and terodiline: multiple factors predict the clinical experience. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48:199, 2006.
35. Malhotra BK, Glue P, Sweeney K, ve ark. Thorough QT study with recommended and supratherapeutic doses of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther*, 81: 377, 2007.
36. Schiffers M, Saueremann P, Schurch B, Mehnert U. The effect of tolterodine 4 and 8 mg on the heart rate variability in healthy subjects. *World J Urol*, 28: 651, 2010.
37. Pfizer Detrol® (tolterodine tartrate tablets) US prescribing information March, 2008. Available at [http://media.pfizer.com/files/products/uspi\\_detrol.pdf](http://media.pfizer.com/files/products/uspi_detrol.pdf).
38. Breuel HP, Mürtz G, Bondy S, ve ark. Safety and tolerance of trospium chloride in the high dose range. *Arzneimittelforschung*; 43: 461, 1993.
39. Guay DR. Trospium chloride: an update on a quaternary anticholinergic for treatment of urge urinary incontinence. *Ther Clin Risk Manag*, 1: 157, 2005.

## Antimuskarinik Değiştirme veya Antimuskarinik İlaçların Birlikte Kullanımı Tedavi Etkinliğini Artırabilir mi ?

İlker ŞEN, Metin ONARAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı, Ankara

### Giriş

Antimuskarinikler, aşırı aktif mesane'nin (AAM) davranış değişiklikleri ile beraber genellikle ilk basamak tedavisidir (1). Hastaların önemli bir kısmında antimuskarinikler etkili olmasına rağmen bir grup hastada tedavi başarılı olmayabilir (2). Doğru tanı ve uygun doza rağmen antimuskarinik tedaviden istenen sonucun alınamaması AAM'ye özgü bir durum değildir, birçok kronik hastalığın tedavisinde yaygın görülen bir durumdur (3). Verdiğimiz tedavi başarısız olduğu zaman günlük pratiğimizde yaptığımız işler arasında arttırabiliyorsak doz artırımı, benzer etkili ilaçları kullanma, benzer etkili ilaçları kombine kullanma ya da farklı etkisi olan bir başka grup ilacı tedavide denemek gelmektedir. Başka grup ilaç tedavisi, tedavi grubu alternatifi çok olan hastalıklar için daha kolay olmakla beraber, antimuskarinik ilaçlarla tedavi edilen AAM gibi durumlarda diğer etkin ilaç tedavileri günümüzde kısıtlıdır. Antimuskarinikler üretici firmaların önerdiği standart dozlarda kullanıldığında hastaların yaklaşık % 30'unda etkili olamamaktadır (4,5). AAM'da antimuskarinik tedavi yarara sağlamazsa bu aşamadan sonra daha invaziv tedavilere (intravezikal botulinum nörotoksini uygulamaları, nöromodülasyon ve cerrahi tedaviler gibi) geçilmektedir. İnvaziv tedavilere geçmemek için, yeni tedavi araştırmaları sürerken mevcut tedavileri değişik manipülasyonlarla daha etkili hale nasıl getirebiliriz arayışları içerisinde antimuskariniklerin ilaç değişikliği veya iki

antimuskariniğin kombine kullanımı tedavileri denenmiştir. Antimuskarinik ilaç değişikliği ve iki antimuskariniğin kombine kullanımı aşağıda literatür eşliğinde irdelenmiştir.

### İlaç değişikliği

AAM tedavisinde kullandığımız antimuskarinik başarısız olduğu takdirde hepimiz rutin pratiğimizde başka bir antimuskarinik deniyoruz ve kullanıyoruz. Deneysel olarak bu ikinci verdiğimiz antimuskariniğin başarılı olduğunu, hastalarımızın bu ilaç değiştirmeden faydalandığını görmüşüzdür. Ayrıca bir çalışmanın metodolojisinde dirençli sıkışma tipi idrar kaçırma tanımlanmasında en az 2 antimuskariniği ve beraberinde en az 1 ilacın davranış ve fizyoterapi ile desteklenmesinden sonra semptomların kontrol altına alınamaması olarak tanımlandığını (6) ve buna benzer tanımlamaları başka çalışmalarda görmek mümkündür (7). Bu çalışmalardan ve rutin pratiğimizden anlaşılacağı üzere aslında antimuskarinik tedavinin etkisizliğinde ilaç değişikliği yıllardır uygulanmaktadır. Ama antimuskarinik değişikliği ile ilgili farkındalık ya da bu uygulanan durumun kanıtlarının ortaya konulmaya çalışılması yeni bir durumdur. Bu çalışmaların ortaya çıkmasında yeni birçok antimuskariniğin geliştirilmesi/geliştirilmeye çalışılıyor olması ve bu ilaçların birbiri ile yoğun rekabet yaşamalarının sonucu ilk tercih edilecek ilaç olmaya çalışmaları rol oynamış olabilir. Antimuskarinik değişikliği kavramı yan etki nedeniyle ya da ilacı tolere edememe nedeniyle yeni ilaca başlanmasından farklı bir kavram olarak görülmelidir. Yan etki ve tolere edememe durumu zaten ilacı kesmeyi ve yeni bir tedaviyi başlamak gerektiğidir. Burada önemli olan ilk antimuskariniğin istenilen sonucu vermemesi/istenilen tedavi etkinliğini sağlamaması üzerine yapılan değişikliktir. Antimuskarinik değişikliği mevcut literatür eşliğinde aşağıda tartışılmıştır.

Bu konudaki ilk çalışmalar çocuklarda yapılan ve makalelerin tasarımları, daha çok antimuskarinik etkisizliğinden ziyade yan etki ve ilaç alımındaki uyumsuzluktan kaynaklanan durumlarda yeni ilaç kullanımının değerlendirilmesi şeklindedir (8,9). Bu nedenle bu çalışmalar burada ayrıntılı irdelenmemiştir. Ama fikir olarak yeri bulunan çalışmalardır.

Konu başlığına en iyi desteği verecek, ilaç değişikliğinin etkinliği ile ilgili tasarıma sahip ilk çalışma VERSUS (Vesicare Efficacy and Research Study US) çalışmasıdır (10). Çok merkezli, açık etiketli, esnek dozlu bir çalışmadır. Bu çalışma 4 hafta ya da daha fazla süre ile Tolterodin Extended Release (ER=Uzamış Salımlı) 4 mg/gün kullanan ve buna rağmen rezidü sıkışması olan hastalarda Solifenasin'in etkinliği, tolerabilitesi ve hayat kalitesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmadır. Onsekiz yaşından büyük, kadın veya erkek, 3 ay veya daha fazla AAM semptomları olan ve Tolterodinden ER 4mg/gün kullanımından sıkışma atakları açısından subjektif fayda sağlamayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların çalışmaya alınması için 3 gün tutulan mesane günlüğüne göre, ortalama  $\geq 3$  sıkışma hissi/gün sahip olmaları şartı aranmıştır. Hastalar Tolterodin alırken son 5 günde taranmıştır. Hastalar çalışma işleme kriterlerine uygun ise Tolterodin yıkanma aşaması için kesilmiştir. En az 14 gün ilaç yıkanma süresinden sonra, yıkanma sonrası değerlendirme tamamlanmış ve tüm katılımcılara Solifenasin 5 mg/gün 4 hafta süre ile başlanmıştır. Dördüncü haftada hasta isterse Solifenasin dozunu 10 mg/gün'e çıkarabilmiş ya da 5 mg/gün dozda kalmıştır. Sekizinci haftada 10 mg/gün Solifenasin alan hastalar bu dozda devam etmişler ya da 5 mg/gün'e inebilmişler. Solifenasin dozu her bir hasta için tedavi cevabına göre bireyselleştirilmiştir. Doz çalışmayı yürüten çalışmacıya konsülte edilerek hastanın ihtiyacına göre belirlenmiştir. Doz artımı hastada orta ve ciddi ilaca bağlı yan etki yoksa ve hasta ilaçların %80'den fazlasını almışsa izin verilmiştir. Çalışmanın birincil amacı hastanın Tolterodin ER 4 mg/gün alırken yapılan 3 günlük işeme günlüğünde değerlendirilen sıkışma hissinin 4, 8 ve 12. haftalarda yapılan aynı değerlendirmelerin karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı işeme sayısı, idrar kaçırma atakları, noktüri sayısı ve noktüri işemelerin ilaç yıkanma öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastalar hasta algılamasına göre mesane durumu (Patient Perception of Bladder Condition = PPBC) ve Aşırı Aktif Mesane Anketi (OAB-q) ile değerlendirilmiştir. PPBC, valide edilmiş, tek maddelik, 6 puanlık skaladan oluşan hastalığın etkisini değerlendiren bir testtir.(1'den 6 ya kadar, 1'de mesanenin du-

rumu herhangi bir probleme yol açmadı, 6 mesane durumu birçok ciddi probleme neden oldu gibi). OAB-q ise semptomların hayat kalitesi üzerine etkisini değerlendiren çok yönlü bir ankettir. Tolerabilite her aşamada, gözlenen ya da bildirilen durumları, fizik muayene bulguların, vital bulguların, üriner sistem enfeksiyonunun testini, gebelik testini ve doz artırımına giden hastalarda laboratuvar testlerini (ALT, AST, Bilüribin) içermektedir. Altyüzaltı hasta taranmış ve 441 hasta çalışmaya alınmıştır. Bir hasta çıkarılmış. Ortalama yaş 61.4, BMI 30.1 kg/m<sup>2</sup>, 392(%88.9) hasta beyaz ırk ve 389(%88.2) hasta kadındır. Onikinci hafta sonunda 390/441 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir. Hastalar ortalama 80 gün Solifenasin, 510.2 gün Tolterodin ER 4 mg/gün kullanmışlardır. İlaç uyumu %97.9 imiş. İlaç yıkanma öncesi, tedavi sonrasında göre karşılaştırıldığında ortalama değişiklikler sıkışma hissi atağı için -3.4( -% 75), işeme sayısı -1.6(-%15), idrar kaçırma atakları -1.9 (-%96.4), noktüri atakları -0.7(-%40.8) ve noktüri işemeler -0.8(-%40) bulunmuş ve hepsi istatistiksel olarak anlamlı imiş. Bu düzelmeler 4. haftada gözlenmiş ve çalışma sonuna kadar devam etmiş. PPBC skoru 1 veya 1 den fazla olan 411 hastadan Tolterodin ER 4 mg/gün yıkanma öncesi 4.2 iken, Tolterodin alırken ki dönemden çalışma sonunda skorda azalma 1.2 puan (%95 CI, -1.3 to-1.1;p<0.001) yıkanma sonrasında çalışma sonuna kadar skorda azalma 1.2 puan (%95 CI, -1.3 to-1.0;p<0.001) bulunmuş. OAB-q düzelmeye istatistiksel olarak anlamlıymış (tümü için p<0.001). Solifenasin 5mg/gün alan hasta sayısı 196, 10 mg/gün alan 202 hasta imiş. AAM semptomlarında düzelmeye Solifenasin alımının ilk 7 günü içinde olmuş. Yazarlar, aşırı aktif mesane tedavisi için Tolterodin ER 4mg/gün alan hastalarda sıkışma hissinin dirençli kalması durumunda solifenasin etkilidir diye speküle etmişler. Bu çalışmanın önemli eksikliğinden biride plasebo kolu olmaması olarak değerlendirilmiştir.

VERSUS çalışmasının alt grup çalışmalarından biri de Zinner ve arkadaşlarının (11) yaptığı, VERSUS'un metodolojisinin geçerli olduğu çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda hastaların hekime ihtiyacı, üriner sistem enfeksiyonları ve pet/bez kullanımı Solifenasin kullanılan dönemde

Tolterodin kullanılan döneme göre azalmış olarak bulunmuş. Ayrıca çalışmanın asıl amacı olan değerlendirmelerden iş günü kaybı, iş verimi, işe aktif katılmada da artma saptanmıştır.

Aynı metodoloji ile VERSUS çalışmasının alt grup hastalarda gerçekleştirilen başka bir çalışmada da Swift ve arkadaşları (12) Tolterodin ER 4 mg/gün alan hasta grubunda PPBC skoru 5 ya da daha fazla olan ve bu sıkıntılı şikayetleri yıkanma sonrası da devam eden hastalarda çalışmışlar. PPBC ve OAB-q ilaç yıkanma öncesi, yıkanma sonrası ve 12. haftada veya ilaç erken terk edildiği dönemde değerlendirilmiştir. 116/441 (%26.4) hasta bu gruba dahilmiştir. Bu hastaların 98/116 (%84.5) çalışmayı tamamlayabilmiştir. Bu grubun yaş ortalaması 62, %39.7'si 65 yaş üstü ve hastaların %88.8'i kadındır. 4. haftada 116 hastanın 35(%30.2)'i Solifenasin 5 mg/gün, 75(%64.6)'i Solifenasin 10 mg/gün kullanmış, 6 hasta ilacı bırakmış. Sıkışma ataklarında tedavi sonunda ciddi düzelmeye gözlenmiştir. Sıkışma atakları bu hasta grubunda tüm gruba benzer şekilde azalmıştır. PPBC açısından incelendiğinde Tolterodin ER 4mg/gün kullanırken yıkanma öncesi ve yıkanma sonrası PPBC skoru 5.3 (n=107) imiş. %68.2(73/107) hastada PPBC skoru 5, %31.8(34/107) hastada PPBC skoru 6 bulunmuş. Çalışma sonunda ortalama PPBC skoru 3.6'ya inmiştir. PPBC skorunda azalma 1.7 puan (%95 CI -2.0, -1.5;p<0.0001). Tolterodin ER 4mg/gün yıkanma sürecinden tedavi sonuna kadar 82/107 (%76.6) hastada, yıkanma sonrasında tedavi sonuna kadar 84/107 (%78.5) hastada PPBC skorunda düzelmeye gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda 27/107 (%25.2) hastada PPBC skoru 1 veya 2 (yok yada çok hafif), 22/107 (%20 .6) PPBC skoru 3 (biraz) bulunmuş.

OAB-q'da tüm skala ve alanlarda ciddi düzelmeye gözlenmiştir (p<0.0001).

VERSUS çalışması ve bundan türetilen çalışmaların tasarımı incelendiğinde AAM'nin şiddetinin değerlendirilmesi için objektif bir yöntemin bulunmadığı göze çarpmaktadır. Bazı insanlar hasta bezleri ile yaşarken bunu çok dert etmeme potansiyeline sahipken, 1 damla idrar kaçıran bir insanın tüm dünyası yıkılabilmektedir. Her ne kadar bu çalışmanın sonucunda çok sıkıntılı olduğu düşünülen hastalarda

da alternatif antimuskarinik tedavinin etkili olduğu belirtirse de, bu durumun daha objektif olarak geliştirilecek yöntemlerle değerlendirilmesi gerekebilir.

Wong ve arkadaşları (13) tarafından yapılan başka bir çalışmada, hemen salınımlı Oksibutinin cevapsız aşırı aktif mesaneli hastalarda Solifenasinin etkinliği, tolerabilitesi ve maliyeti karşılaştırılmış. Üç günlük mesane günlüğü, idrar kaçırma nedeniyle kullanılan ped ve OAB hayat kalitesi anketi standart olarak başlangıçta sağlanmış, 9 kadın çalışmaya alınmış, 8 hasta çalışmayı tamamlayabilmiş. Gün boyu işeme sayısı 11.4'den 7.3'e, noktörü 2.8'den 0.9'a, idrar kaçırma atakları günlük 4.9'dan 1.9, ortalama işeme volümü 160 ml'den 280 ml'ye, OAB-q % 60.8'den %32'ye, OAB-q'nun HRQL (hayat kalitesi) alanı %45.5'den %73.3 düzelmiş ve bu düzelmelerin hepsi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bu çalışma sonucunda daha önce hemen salınımlı Oksibutinin cevapsız ya da tolere edemeyen hastalarda ciddi düzelmeye sağlanmış.

Zinner ve arkadaşları (14) tarafından yapılan başka bir çalışmada daha önce Oksibutinin ER ve Tolterodin ER'den memnun olmayan hastalarda Darifenasinin etkinliği ve klinik parametrelere etkisi araştırılmış. Açık etiketli bir çalışma olarak tasarlanmış. Darifenasin 7.5 mg/gün başlanmış, 2 haftaya kadar 15 mg/güne çıkma şansı verilmiş. 497 hasta çalışmaya alınmış. 218 hasta Oksibutinin ER, 279 hasta Tolterodin ER kullanıyormuş ve bu ilaçları en az 1 hafta kullanmışlar. Tarama sırasında hastaların yaklaşık %34'ü hala ilaç kullanıyormuş. Hastaların %84.1'i kadınmış. Hastaların PPBC skoru, işeme sıklığı, sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma atakları ilk değerlendirmelerine göre 12. haftada anlamlı olarak düzelmiş. Daha önceden Oksibutinin ER ve Tolterodin ER alanlar arasında düzelmeler birbirlerine benzer bulunmuş. %85'den fazla Darifenasinle memnuniyet bildirilmiş.

Wyndaele ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmada, Tolterodinden memnun olmayan AAM'li hastalara Fesoterodin 4 ve 8 mg verilmiş. 12. haftanın sonunda PPBC, "urgency perception" skalası ve OAB-q'da anlamlı düzelmeye görülmüş. Hastaların %80'i Fesoterodinden tedavisinden memnunmuş.

Yukarıdaki çalışmalar daha dikkatli incelendiğinde çocuklarda yapılan fakat konu başlığı ile uyumlu olmayan çalışmalar (8,9) ve Wong ve arkadaşlarının (13) yaptığı az sayıda hasta içeren çalışma dışındaki çalışmalarda dikkat çekici benzer özellikler dozu arttırılabilir antimuskariniklerin alternatif olarak kullanılması, plasebo grubunun olmamasıdır. Ayrıca alternatif ikinci antimuskarinikler açık etiketli olarak hastalara sunulmuştur. Tüm bu çalışmalar bu ilaçların üreticisinin desteğinde yapılmış çalışmalardır. Dozun arttırılabilmesi dozu değiştirilemeyen ilaçlara avantaj gibi durmaktadır. Doz titrasyonunun önemi "ilk ilaç seçiminde etkinlik sağlayabilir mi?" sorusu açısından değerlendirilmelidir. Plasebonun da bu grup hastalardaki ve ilaçlardaki etkisi bilinmektedir. Bu nedenle plasebo kolunun olmaması ciddi eksikliklerdir. Etkisiz bir tedaviden sonra açık etiketli bir ilaç çalışmasına hastayı almak, hem hasta hem de hekim içinde ön yargılara sebep olabilmekte, bu durum da sonuçları etkileyebile potansiyeline sahiptir. Bu durumdan kurtulmak için çalışmaların randomize yapılması ve plasebo kollarının bulunması sonuçları daha güvenli hale getirecek ve hekim/hasta açısından ön yargıyı ortadan kaldıracaktır. Sanayi destekli ve tasarımı çalışmaları olmasının etkileri burada tartışılmayacaktır. Sonuçta çalışmaların negatif yönleri de olsa fikir verme açısından, ilk antimuskariniğin etkisiz olduğu hastalarda alternatif antimuskariniğin başarılı olması ve ileride yapılacak değişik ilaç gruplarının ve formülasyonların öncülleri olmaları açısından önemlidir.

Günümüzde AAM tedavisinde kullanılan antimuskariniklerin etkinliği ve önerilmeleri ile ilgili bir problem bulunmamaktadır. İlaçların hepsi yüksek kanıt düzeyinde ve A dereceden öneriye sahiptir. Antimuskariniklerin hepsi etkin görülse de, birçok farklı özelliklere de sahiptirler. Bu özellikleri molekül yapıları, ağırlıkları, yükleri, suda eriyebilirlikleri, farmakokinetikleri, reseptör seçicilikleri ve kullanılan ilaçların şekilleridir (hızlı salınan, uzamış salınan ve transdermal formları gibi). Hepsinin etkili olması ve hepsinin önerilmesi bu ilaçların her insanda etkili olacağı anlamına gelmez.

Etki göstermeyen bir antimuskariniğin değiştirilmesi ile kullanılan diğer ilacın etkili olması "acaba ilaçların birbirlerine

üstünlükleri var mı?" sorunu akla getirmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların çok değişik sonuçları bulunmasına rağmen EUA 2012 kılavuzlarına (16) göre bir antimuskariniğin diğer antimuskariniğe tedavi etkinliği bakımından üstünlüğünü gösteren bir kanıt bulunmadığı yönündedir (Kanıt düzeyi 1a). Bazı çalışmalarda bazı moleküllerin üstün görülmesine rağmen kanıt düzeyleri ve çalışmaların tekrarlarının olmaması ve bir ilacı önercek düzeyde kanıtı sahip olmadıklarından dolayı burada tartışılmamıştır.

Birbirlerine üstünlüğü olmayan ilaçlar nasıl oluyorsa, etkili olmayan bir antimuskariniğin arkasından verildiğinde etkili olabiliyor? Önemli bir soru da alternatif antimuskarinik tedavinin etkinliğinin nedeninin açıklanmasıdır. AAM'de ilk kez tedaviye antimuskarinikle başlama aşamasında davranış ve egzersiz önerilerinin hastalara net anlatılmaması tedavi başarısızlığının bir nedeni olabilir. AAM'de antimuskarinik ilaç tedavilerine, davranış önerileri ve egzersiz tedavilerini eklemek tek başına antimuskarinik kullanımına göre başarıyı arttırmaktadır (17,18,19). İlk tedavi başarısız olduğu takdirde kontrolde önerilerin daha net mesaj şekline dönüşmesi sanki alternatif ilacı başarılı hale getiriyor olabilir.

Bir ilacın etkili olması için aktif ilacın hedef dokuda belli bir konsantrasyonda olması gerekmektedir. Bu durum doğrudan ilaç farmakokinetiği ile ilgilidir. Farmokinetiğin 4 ana unsuru vardır: emilim, dağılım, metabolizma ve atılım. İlacın hedef dokuya ulaşabilmesi için sistemik dolaşıma geçmesi ve plazmada belli bir konsantrasyona ulaşması gereklidir (17). İlacın emilimi yiyecek ve diğer ilaçlarla birlikte alınmasından etkilenebilir (20). İlacın dağılımı özellikle çocuklar için önemli olabilir (21). Metabolize olduğu enzimler de çevresel ya da genetik değişiklikler olabilir. Çoğu antimuskariniğin metabolizmasının gerçekleştiği sitokrom P450(CYP)2D6 enzim sisteminin Kafkas kökenlilerde yaklaşık %7 oranında kötü metabolize edici olması (17,22), ayrıca başka ilaç kullanımı veya karaciğer yetmezliği bu enzim aktivitesini azaltabilir ya da arttırabilir (17). Böbrek yetmezliği, ilaç-ilaç etkileşimi etkinliği değiştirebilir (17). Bu durumların bazıları önceden tahmin edilebilirken bir kısmı bilinmeyebilir. Antimuskarinik değişikliği bi-



lemediğimiz bir faktörün etkisinden kurtularak ilacı işe yaramasına neden olabilir.

Antimuskarinik kullanımı sırasında oluşabilecek reseptör "down-regülasyonu" ile oluşan yeni reseptör dağılımı ve başka reseptörlerin veya yolakların hassasiyetlerinin artması ile ileride gösterilebilecek çalışmalarla değiştirilen alternatif ikinci antimuskarinik daha etkin hale gelebilir (23). Etiyolojideki ve fizyopatolojideki farklılıklar, reseptör dağılımında ve etkinliğinde başlangıçta olabilecek değişiklikler, patolojinin seviyesi (epitelden santral sinir sistemine kadar) ilk antimuskarinik yerine alternatif antimuskarinik etkinliği ni açıklayabilir (24,25).

Sonuçta ilk verilen antimuskarinik başarısız olması durumunda alternatif antimuskarinik kullanımı günümüz verilerine göre sağlam kanıtlar içermese de, var olan yayınlarda etkili olması, daha sonraki tedavilerin invaziv olması, geleneksel olarak zaten var olan ilaç değiştirme yapılması nedeniyle önerilebilir. Fakat hangi antimuskarinik hangisinin yerine, ilk ilacın etkisiz denebilmesi için ne kadar süre kullanılması gerektiği, formülasyonun rolünün olup olmadığının açıklanması için çok iyi dizayn edilmiş, randomize, plasebo kontrollü, birçok ilacın birlikte çalışıldığı ve birbirleri ile zıt şeklide kontrol edildiği çalışmalar sağlam kanıtlar sağlayacaktır.

### **Kombine tedaviler**

İki antimuskarinik ilacın bir arada kullanılması ürologların her zaman aklının bir köşesinde bulunmasına rağmen çok cesaret edilebilen uygulamalar değildir. Antimuskariniklerin birçok sistemi etkileyebilecek yan etkilerinin bulunması ve bu yan etkilerin birbirlerini potansiyelize etme riskleri nedeniyle bu görüşe çok sıcak bakılmamıştır. Literatürde antimuskariniklerle ilgili çok sayıda yayın olmasına rağmen 2 antimuskarinik birlikte kullanıldığı sadece 3 yayın mevcuttur. Bu yayınlar da son yıllara ait yayınlardır ve aralarında randomize klinik çalışma yoktur. Bu yayınları derinlemesine incelediğimizde kombine antimuskarinik tedavi için yargıya ulaşmamıza yardımcı olabilirler.

Antimuskariniklerin etkisiz olduğu hastalarda ilaç dozunun artırılması ile etkinliğin arttığını gösteren ilk çalışmalara (4,26,27)

dayanarak Horstman ve arkadaşları (28) antimuskarinik ilaçların standart önerilen dozunu ikiye katlandıktan sonra antimuskariniklerin başarılı olduğunu bulmuşlar ve normalde tavsiye edilen dozdan daha fazla ve ciddi yan etkiye neden olmadığını görmüşler. Antimuskarinik ilaç dozunun ikiye katlanmasına rağmen yan etkilerin fazla ve ciddi olmamasına dayanarak ve hala bir kısım hastada şikayetlerin devam etmesi üzerine aynı grup tarafından kombine yüksek doz antimuskarinik tedavisi etkinliği araştırılmış. Bu çalışma Amend ve arkadaşları tarafından yapılan (23) kombine antimuskariniklerin etkinliğinin çalışıldığı ilk yayındır. Bu çalışmada aynı grubun daha önce yaptığı çalışmada (28) ikiye katlanmış dozda antimuskarinik tek başına alan ve semptomlarında düzelme olmayan ve yan etki görülmeyen ya da hafif görülen 27 (21 erkek, 6 kadın, ort yaş 35.7) hastayı çalışmaya almışlar. Bu hastalarda ürokinamik olarak idrar kaçırma ile beraber nörojenik mesane, azalmış mesane kapasitesi ve artmış mesane içi basıncı gösterilmiş. Bu hastaların etiolojisinde, 21 tanesi spinal kord hasarlı, 3 tanesi meningomyoselli, 2 tanesi multiple sklerozlu 1 tanesi viral ensafalomiyelitli hastalarmış. Hastaların tümü tek başına ya da yardımcı temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan hastalarmış. İlk çalışmada (28) başlanan ve yan etki görülmeyen, iyi tolere edilen antimuskarinik ek ikinci antimuskarinik en az yan etkiye neden olabilecek ve düşük doz olarak eklenmiş. Hastalar 4 hafta süre ile muhtemel yan etkiler açısından yakın takip edilmişler. Hastalar 3 gruba ayrılmış. Grup A'da, 8 hasta, Tolterodin 8mg/gün + Oksibutin 15-30mg/gün almışlar. Grup B'de, 11 hasta, Trospium 90 mg/gün + Tolterodin 4-8mg/gün almışlar. Grup C'de, 8 hasta, Oksibutin 30 mg/gün + Trospium 45-90mg/gün almışlar. Hastalar tedavi öncesi, 1. ve 6. aylarda ürokinamik olarak değerlendirilmişler. Ürokinamik olarak etkili tedavi parametreleri; intravezikal basıncın 40 cm-su'dan düşük olması, günde 2'den daha az idrar kaçırma, mesane kapasitesinin en az 300 ml olması, mesane uyumunun 25 ml/cm-su'dan fazla olması olarak alınmış. Hastalara mesane günlükde uygulanmış ve kateterizasyon miktarı ve zamanı, sıvı alım zamanı ve miktarı, idrar kaçırma olaylarının tanımlanması veya etkileri açısından bu günlükler tutul-

muş. Yedi hastada yan etki bildirilmiş. 5 hastada yan etkiler hafifmiş ve tedaviye devam edilmiş. Kalan 2 hastada tedavi kesilmiş. Bu hastalar grup A'da ciddi ağzı kuruluğu nedeniyle, grup B'de bulanık görme nedeniyle tedaviyi bırakmışlar. Tedaviyi bırakan hastalarda tedavi etkinmiş. Ayrıca grup A'dan 1, grup B'den 1 hasta tedaviden fayda görmediği için tedaviyi bırakmışlar. Sonuçlar incelendiğinde; idrar kaçırma olaylarında azalma (ortanca olarak) grup A'da 7'den, 0.6'ya, grup B'de 7.5'den 2'ye, grup C'de 8.6'dan 1.3'e gerilemiş. Mesane kapasitesindeki artış (ortanca olarak), Grup A'da 192 ml'den 370 ml'ye, grup B'de 181 ml'den 406 ml'ye, grup C'de 170 ml'den 412 ml'ye çıkmış. Refleks volümdeki artış (ortanca olarak), Grup A'da 141 ml'den 326 ml'ye, grup B'de 125 ml'den 297 ml'ye, grup C'de 124 ml'den 369 ml'ye çıkmış. Ayrıca her 3 grupta da mesane uyumunda önemli düzelme görülmüş. Bu tüm parametrelerde görülen düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Mesane uyumu ve idrar kaçırmanın düzelmesi gruplar arasında farklı bulunmamış. Mesane kapasitesindeki düzelme grup A'da diğerlerine göre daha az, refleks volümdeki düzelme grup C'de grup B'ye göre daha fazla bulunmuş ve farklar istatistiksel olarak anlamlı imiş. Verilen sonuçlar 1. ay sonuçları imiş, 6. ay sonuçları ile 1. ay sonuçları benzermiş. Bu tür çalışmalarda en önemli değerlendirmesi sonucu hastaların hayat kalitesinin artmasıdır ve bunun önemli komponenti de idrar kaçırma olaylarının azalmasıdır (29). Bu çalışmada ürokinamik parametrelerdeki düzelme yanında idrar kaçırma olaylarında azalma hastaların hayat kalitesine ciddi katkı sağlayabilecektir. Bu çalışmaya eleştirel bir gözle bakıldığında, öncelikle çalışmanın ilk olması, bir fikrin yayın haline getirilmesi ve bilim dünyasına katkısı nedeniyle hakkını vermek gerekir. Yazarlar yüksek doz antimuskariniklerin ciddi yan etkiye neden olmaması nedeniyle cesaretlendiklerini fakat 2. antimuskarinik ekledikleri zaman yan etkilerin potansiyelize olabileceği endişelerini yazılarında dile getirmişlerdir. Ayrıca hastaların hepsinin nörojenik mesane olması nedeniyle kateterize edilmeleri, antimuskariniklerin işemeye olumsuz etkilerini değerlendirilmemesi açısından olumsuzluk yaratsa da, çalışmayı yapmayı kolaylaştırıcı etkileri mevcuttur. Ek olarak



3 gruba düşen hasta sayısının az olması, grupların oluşturulurken dikkat edilen kriterlerin belirtilmemesi ve M3 selektif olan antimuskariniklerin kullanılmaması handikaplarıdır. Bu çalışmadan şu iki ilaç daha etkilidir demek doğru ve mümkün değildir. Ayrıca çalışmanın kanıt düzeyi düşüktür.

Junseok Yi ve arkadaşları (30) tarafından yapılan başka bir çalışmada 72 idiyopatik AAM'li hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalara 2 farklı antimuskarinik ilaç 8 haftadan fazla verilmiş. Hastalar standart değerlendirmeden başka 3 günlük sıklık-hacim çizelgesi ve aynı zamanda her işemede "Patient's Perception of Intensity of Urgency Scale" (PPIUS) (31) ile değerlendirilmiş. PPIUS içinde sıklık- hacim çizelgesi içeren, sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçırmayı hastanın hissi ile 5 puan üzerinde puanlayan bir skorlama sistemidir. Hastalar değişik antimuskariniklerden fayda görmemiş, doz artımına ve davranış değişikliklerine rağmen cevap vermemiş kombine tedaviye istekli hastalarmış. İkinci ilaç eklenmeden önce tüm hastalar sistoskopi, idrar sitolojisi ve ürodinamik çalışma ile değerlendirilmiş, ürodinami öncesi kullandığı antimuskarinik 2 hafta süre ile kesilmiş. Retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmış. İlaçlar hekim insiyatifinde ve eklenen ilaç mümkün mertebe hastanın daha önce kullanmadığı ilaçlardan seçilmeye çalışılmış. Hastalar ikinci ilaç eklendikten sonra 2 hafta süre ile EKG ile yakın monitörize edilmiş. 4. ve 12. haftalarda değerlendirilmiş. Sonrasında hastalar 3 ayda bir PPIUS'uda içeren sıklık- hacim çizelgesi ile değerlendirilmişler. Hastalara önerilen standart dozlarla tedavi başlanmış, hastanın geri dönüşü, yan etki ve sıklık-hacim çizelgesine göre doz azaltımı ya da artımı yapılmış. Hastalar maksimum akım hızı ve işeme sonrası rezidü(PVR) idrar açısından tanımlanmış ve hastalara "tedaviden herhangi bir fayda görüp görmediği" sorulmuş. Etkinlik değerlendirilmesinde, sıklık- hacim çizelgesindeki sıkışma hissinde değişiklik, sıklık, noktüri ve ortalama işeme hacmi kullanılmış. Ayrıca kombine tedavide etkinlik, verilen antimuskariniklerin reseptör selektivitesine göre karşılaştırılmış. Yan etkiler de değerlendirilmiş. Hastalar her parametre açısından 2. ilaç eklendikten sonra ve eklenmeden önce karşı-

laştırılmış. Yetmişiki hastanın 23'ü işeme fonksiyonları etkileyebilecek ilaçlarında kullandığından çalışma dışı bırakılmışlar. Kırkdokuz hasta son değerlendirmeye alınmış, hastaların %24.5'i erkekmiş ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kadın erkek farkı saptanmamış, önceden alınan antimuskarinik ilaç çeşidi sayısı ortalama 2.4, ortalama tedavi süresi 7.1 aymış. Hastaların 41'i monoterapi sırasında Oksibutinin almış. Hastaların önemli bir kısmı son monoterapilerinde Propiverin veya Tolterodin kullanmışlar. Hastaların %95.9'u Propiverinle başka bir ilacı kombine kullanmış. Kombine ilaç kullanma süresi 9.3 ay, 2. ilaç eklendikten sonra sıkışma hissi atağı 3.8 den 1.9'a inmiş, her işemede ortalama sıkışma oranı değerlendiren PPIUS 2.2'den 1.89' a gerilemiş. Sıklık günde 3 birim olarak azalmış. Bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı imiş. Noktüri ve ortalama işenen hacimdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Monoterapide 15 hastada gözlenen sıkışma tipi idrar kaçırma, 11 hastada azalmış, 4 hastada aynı kalmış. Antimuskariniklerin reseptör selektiviteleri karşılaştırıldığında; 29 hasta içeren nonselektif ve nonselektif antimuskarinik ilaç kullanan grupta, 20 hasta içeren nonselektif ve M3 selektif antimuskarinik ilaç kullanan grup arasında fark bulunmamış. 33 hastada (%67.3) kombine tedaviden faydalanmış. Qmaks ve işeme sonrası rezidü idrarda(PVR) değişiklik gözlenmemiş. 18 (%36.7 hastada yan etki gözlenmemiş, 24 (%49.0) hastada hafif, 7 (%14.3) hastada orta ve ciddi derecede yan etki gözlenmiş. En sık gözlenen yan etki ağız kuruluğu, kabızlık ve bulanık görme imiş. Hiçbir hastada üriner retansiyon, işeme zorluğu görülmemiş. 11 (22.4%) hastadan 7'si etkisizlik, 4'ü orta ve ciddi ağız kuruluğu nedeniyle tedaviyi bırakmış.

Bolduc ve arkadaşlarının (32) çocuklar üzerinde yaptığı benzer çalışmada, AAM'li çocuklarda, iyi tolere edilen optimal dozlu, uzamış salımlı antikolinergik kullanan fakat ısrarlı idrar kaçırmaya ve parsiyel ürodinamik çalışma cevabı olan çocukların alındığı prospektif, açık etiketli bir çalışma olarak dizayn edilmiş. Primer değerlendirme sonucu olarak üst üriner sistemin bütünlüğünün korunduğu idrar kaçırmaya etkisi, ikincil değerlendirme olarak da tolerabilite ve ilaç güvenliği

alınmış. Aynı zamanda hasta ve aile memnuniyeti gözlenmiş. 14 kız çocuğu, 19 erkek çocuğu, en az 3 ay 2. antikolinergik alan çocuklar çalışmaya alınmış. 19 hastada nörojenik mesane, 14 hastada nörojenik olmayan, yoğun medikal ve davranış tedavisine rağmen sıkışma ve idrar kaçırma şikayetleri devam eden, düzeltme gerektirecek nörolojik anomalisi olmayan hastalarmış. Ortalama yaş 12, ortalama takip 18.4 aymış. Nörojenik hastaların sadece 3 tanesi spontan idrar yapabilirken, nörojenik olmayan grupta hepsi spontan idrar yapabilen gruptaymış. Hastalar davranış tedavileri açısından oldukça bilgili ve yeterli düzeyde imiş. Tüm hastalara semptomların kaybolduğu, mümkün olan ve tolere edilebilen en etkili doz ya da Oksibutinin 30 mg/gün veya Tolterodin 4 mg/gün doza ulaşılan kadar ilk antikolinergik tedavi verilmiş. Eğer 10 mg/gün Oksibutinin LA tolere edilemezse Tolterodine geçilmiş. Tüm hastalarda ısrarlı idrar kaçırma varmış. En az 6 ay ilaç kullanımı mevcutmuş. Ürodinamik olarak refraktör detrusor aşırı aktivitesi 15 cm-su'dan fazla detrusor kasılması olarak alınmış. DAA tedavi altındaki hastalarda gösterilmiş. Hastalarda ikincil antikolinergik olarak temelde Tolterodin 4 mg eklenmiş, Tolterodin birincil olarak alıyorsa ya da suboptimal doz veya tedavi tolere edilemediyse Solifenasin 5 ve ya 10 mg eklenmiş. 3 ayda bir semptom düzelmesi açısından, detaylı anket sorgulaması, fizik muayene, 3 günlük işeme çizelgesi, PVR, idrar tahlili ve kültürü ile, 6 ayda bir abdominal ultrasonografi, ürodinamik çalışma tekerrarı ile yıllık VCUG ile değerlendirilmişler. Anketlerle ailelere ilaç uyumu, yan etki, davranış modifikasyonları, idrar kaçırma durumları, tatmin ve hayat kalitesi açısından değerlendirilmiş. 3. ayda 1 hasta yüksek PVR nedeniyle çalışma dışı bırakılmış. İdrar kaçırmada düzelme tüm hastalarda görülmüş. Hastaların 17 (%52)'sinde tam kurulum, 14 (%42)'ünde idrar kaçırmada ataklarında %90'dan fazla düzelme, 2 (%6) hastada idrar kaçırmada %50-89 arasında düzelme gözlenmiş. Subjektif parametrelerdeki düzelme ürodinamik parametrelerde korele imiş. İşeme çizelgesindeki işeme volümü ortalama 165 ml'den 330 ml'ye, sistometrik kapasite 192 ml'den 380 ml'ye, mesane uyumunda herhangi bir bozulma olmadan maksimum detrusor kasılma basıncı 77 cm-su'dan 18 cm-

su ya gerilemiş. Nörojenik ve nörojenik olmayan grup arasında fark saptanmamış. Üst üriner sistemde kötüleşme hiçbir hastada saptanmamış. 12 (%36) hastada yan etki bildirilmezken, 16 hastada hafif derecede ağız kuruluğu, kabızlık, görme bulanıklığı ve baş ağrısı gözlenmiş. 5 hastada orta derecede ağız kuruluğu görülmüş. Yan etkiler nörojenik olmayan (11 hasta) ve nörojenik (10 hasta) grupta bir-biri ile farklı değilmiş. Nörojenik grupta antikolinergik tedavi öncesi agresif barsak terapisi uygulanmış. Hiçbir hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmamış. İlaç uyumu %90'dan fazlaymış. PVR'si artan 3 hastadan, 2'si yoğun feedback'e cevap vermiş, 1 hasta 100 ml'den fazla PVR nedeniyle önerilen TAK'ı reddetmesi üzerine tedaviden çıkarılmış. 4 hastada üriner enfeksiyon gözlenmiş, 3'ünde yüksek PVR varmış. Yan etkiler ile yaş, ağırlık, altta yatan etyoloji, medikasyon dozu ve tipi arasında bir ilişki yokmuş.

Çalışmaların tümü incelendiğinde iki antimuskariniğin nasıl etkili olabildiği ve yan etkilerinin neden beklenenden fazla olmadığı net anlaşılamamıştır. Amend ve Buldoc' un çalışmalarında nörojenik kökenli hastaların olması ve bunlarda asıl amacın mesane değişiklikleri ya da mesanede meydana gelen olayların üst üriner sistemi etkilemelerini engellemek ve bu tür hastalarda görülen nörojenik DAA ile mücadele etmektir. Bu hastaların önemli bir kısmı kateterizasyon ile mesanelerini boşaltmaktadır. Hastaların mesanelerini kendilerinin boşaltabilmelerinin bir önemi yoktur. Fakat AAM semptomu dayalı bir tanıdır ve hastaların önemli bir kısmında sadece sıkışma hissi vardır ve hastaların önemli bir kısmında DAA ve idrar kaçırma bulunmamaktadır. Bu hastalar normalde mesanelerini kendileri rahatlıkla boşaltabilmektedirler. İkili antimuskarinik yazarken bu hastaların mesanelerinin yaşlanması, obstrüksiyon yapan nedenlerin ve bir çok medikasyonda göz önüne alınarak reçete edilmeleri gereklidir. İkili antikolinergik kullanımının işemeye etkisi net değildir.

Çalışmalarda hastaların ayrıntılı olarak tüm değerlendirmeleri içerdiği görülmektedir. Özellikle ürodinamik çalışmaların amacı infravezikal tıkanıklığının ekarte edilmesi gibi görülmektedir. Nörojenik hastalarda sıkıntı yok iken non nörojenik hastalarda işemeye etkileri net değildir.

İkili antimuskariniğin nasıl fayda sağladığı net değildir. İlk akla gelebilecek durum ilaçların aditif etki göstermeleri olabilir (28,33). M2 muskarinik reseptörler mesanede hakim reseptörlerdir. M3 muskarinik reseptörler mesanede daha az görülmelerine rağmen fonksiyonları daha belirgindir. Ayrıca M2-M4-M1 reseptörler mesanede tespit edilmişler fonksiyonları ve birbirleri ile ilişkileri daha henüz bilinmemektedir. Mesane duvarının farklı parçalarındaki farklı reseptörlerin ilişkileri ve aktiviteleri sinerji oluşturabileceği ihtimalini kuvvetlendirmektedir (23,34).

Ayrıca tek antimuskarinik kullanımı sırasında oluşabilecek reseptör down-regülasyonları ile oluşabilecek yeni reseptör dağılımı ve bir takım reseptörlerin hassasiyetlerinin artması ile ileride gösterilebilecek çalışmalarla eklenen 2. antimuskarinik daha etkin hale gelebilir (23).

Önceden bilinmeyen antimuskariniklerin hızlı metabolize edilmeleri nedeniyle 2. ilacın eklenmesi etkinliği değiştirebilir (23).

Antimuskariniklerin yan etkileri reseptör selektiviteleri ve bu reseptörlerin değişik dokularda bulunmaları ile ilgilidir. Selektif olmayan 2 antimuskarinik tüm reseptörleri bloke ettiğinde sanki blokaj olmamış gibi yan etki fazla görülmeyebilir, 2 çalışmada Tospium ve Oksibutin benzer etkinlik göstermesine rağmen Tospium daha iyi tolere edilmiştir. Oksibutininin reseptörler üzerinde farklı affinitesinin olması ve Tospium tüm reseptörlerde benzer affinitesi olmasına rağmen hafif yan etkiler göstermiştir (35,36).

Bu çalışmalar bütünüyle ele alındığında ikili antimuskarinik kullanımının mümkün olduğu, yan etkilerin daha fazla olması beklentisinin görülmemesi umut vericidir. Çalışmaların randomize olmaması, plasebo kolunun olmaması, hangi ilaçların neye göre kombin edilmesi gerektiğinin bilinmemesi, yaşlı ve bir takım kronik hastalıkları bulunanlarda ne tür etkiler doğurabileceğinin bilinmemesi, hastaların ne tür değerlendirme gerektiğinin net olamaması, diğer tedavilerle etkinlik ve maliyet analizinin bulunmaması nedeniyle rutin önerilebilecek bir tedavi alternatifi değildir. Yukarıda saydığımız ya da saymadığımız birçok parametrenin test edileceği geniş serilerle bu sonuçların kontrol edilmesi gereklidir. Bu tedavi alternatifi şu an için deneyseldir.

## KAYNAKLAR

1. Andersson KE. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*, 3: 46, 2004.
2. Noe L, Sneeringer R, Patel B, Williamson T. The implications of poor medication persistence with treatment for overactive bladder. *Manag Care Interface*, 17: 54, 2004.
3. Klutke CG, Burgio KL, Wyman JF et al. Combined effects of behavioral intervention and tolterodine in patients dissatisfied with overactive bladder medication. *J Urol*, 181: 2599, 2009.
4. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*, 57: 414, 2001.
5. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, et al. Tospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: Is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther*, 44: 623, 2006.
6. Brubaker L, Richter HE, Visco A et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and Botulinum A injection. *J Urol*, 180: 217, 2008.
7. Moore KH, Nickson P, Richmond DH et al. Detrusor mastcells in refractory idiopathic instability. *Br J Urol*, 70: 17, 1992.
8. Yucel S, Akaya E, Guntekin E et al. Should we switch over to tolterodine in every child with non-neurogenic daytime urinary incontinence in whom oxybutynin failed? *Urology*, 65: 369, 2005.
9. Bolduc S, Upadhyay J, Payton J et al. The use of tolterodine in children after oxybutynin failure. *BJU Int*, 91: 398, 2003.
10. Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: Results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther*, 30:1766, 2008.
11. Zinner N, Noeb L, Rasouliyan B et al. Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients switching from tolterodine ER. *Curr Med Res Opin*, 24(6): 1583, 2008.
12. Swift SE, Siami P, Forero-Schwanhaeuser S. Diary and patient-reported outcomes in patients with severe overactive bladder switching from tolterodine extended release 4mg/day to solifenacin treatment. An open-label, flexible-dosing, multicentre study *Clin Drug Invest*, 29(5): 305, 2009.
13. Wong C, Duggan P. Solifenacin for overactive bladder in women unsuccessfully treated with immediate release oxybutynin: A pilot study. *J Obstet Gynaecol*, 29(1): 31, 2009.
14. Zinner N, Kobashi KC, Ebinger U et al. Darifenacin treatment for overactive bladder in patients who expressed dissatisfaction with prior extended-release antimuscarinic therapy. *Int J Clin Pract*, 62: 1664, 2008.
15. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD et al. Patient-optimized doses of fesoterodine improve bladder symptoms in an open-label, flexible-dose study. *BJU Int*, 107: 603, 2010.
16. Lucas MG, Bosch JLHR, Cruz FR et al. Guidelines on Urinary Incontinence. *EAU*, 2012.
17. Nitti VW, Kopp Z, Lin ATL et al. Can we predict which patient will fail drug treatment for overactive bladder? A think tank discussion. *Neurourol Urodyn*, 29: 652, 2010.
18. Wyman JF, Harding G, Klutke C et al. Contributors to satisfaction with combined drug and behavioral therapy for overactive bladder in subjects dissatisfied with prior drug treatment. *J Wound Ostomy Continence Nur*, 37(2): 199, 2010.
19. Klutke CG, Burgio KL, Wyman JF et al. Combined effects of behavioral intervention and tolterodine in patients dissatisfied with overactive bladder medication. *J Urol*, 181: 2599, 2009.
20. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, et al. Clinical pharmacokinetics of trospiumchloride. *Clin Pharmacokinetic*, 44: 701, 2005.
21. 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*, 173: 1334, 2005.
22. Goldstein DB, Need AC, Singh R, et al. Potential genetic causes of heterogeneity of treatment effects. *Am J Med*, 120: S21, 2007.
23. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol*, 53: 1021, 2008.
24. Mansfield KJ, Liu L, Moore KH et al. Molecular characterization of M2 and M3 muscarinic receptor expression in bladder from women with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int*, 99: 1433, 2007.



25. Yoshida M, Masunaga K, Nagata T et al. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci*, 112: 128, 2010.
26. Van Kerrebroeck PE, Amarengo G, Thuroff JW et al. Doseranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. *Neurourol Urodyn*, 17: 499, 1998.
27. Appell RA. The newer antimuscarinic drugs: bladder control with less dry mouth. *Cleve Clin J Med*, 69: 761, 2002.
28. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn*, 25: 441, 2006.
29. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 2319, 2006.
30. Yi J, Jeong SJ, Chung MS et al. Efficacy and tolerability of combined medication of two different antimuscarinics for treatment of adults with idiopathic overactive bladder in whom a single agent antimuscarinic therapy failed. *Can Urol Assoc J* 2:1-5, 2011.
31. Cardozo L, Hessdörfer 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*, 102: 1120, 2008.
32. Bolduc S, Moore K, Lebel S et al. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol*, 182: 2033, 2009.
33. MacDiarmid SA. Overactive bladder: improving the efficacy of anticholinergics by dose escalation. *Curr Urol Rep*, 4: 446, 2003.
34. Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology*, 60: 82, 2002.
35. Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Br J Urol*, 75: 452, 1995.
36. 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*, 20: 392, 2003.

## Antimuskarinik İlaçların Kullanım Süresi Üzerinde Tartışmalar ve Antimuskarinik Reçetelerin Akibeti

Oğuz Mertoğlu

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Antimuskarinikler, aşırı aktif mesane ve nörojenik alt üriner sistem sorunu olan hastalarda, önemli bir tedavi seçeneği olarak kullanılan, ilaç grubudur. Bu ilaçların, tedavi mekanizmasında özellikle mesane üzerindeki efferent sinir yolu üzerinden etkileri bilinirken, son dönemde afferent sinir yoluna da etkileri öne sürülmüştür. Oksibutinin, tolterodin, solifenasin, darife-

nasin, trospiyum, propiverin ve fesotero-din bu tedavi mekanizması için hazırlanmış, piyasaya sunulmuş ve etkili olduğu raporlanmış antimuskarinik ilaçlardır (1).

Şu anki kullanılan ilaçların yeterliliği iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalarla ispat edilmesine rağmen klinik kullanımında ne kadar yeterli olduğu tartışma konusudur. Herbison ve arkadaşları antimuskarinik ilaçların tedavi etkisinin, klinik olarak anlamlılığı ve yararlılığı Cochrane derlemelerinde sorgulamıştır. Özellikle plasebo etkisinin, fazlasıyla anlamlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmaların kısa süreli olduğu ve kronik kullanımın faydasını gösterecek farklı çalışmaların bulunmadığını vurgulamıştır(2). Chapple ve ark. yaptığı derlemede, ilaçların etkili olmasına rağmen, kronik, uzun süreli kullanımı hakkında yetersiz veri olduğu raporlanmıştır(3).

Genel olarak antimuskarinik ilaç çalışmalarında, tedavi süresi kısa tutulmaktadır, 12 hafta sonunda klinik etki rapor edilmektedir. Tedavi süresinin ne kadar olacağı, hastalara göre farklılık gösterip göstermeyeceği önemli bir konudur(2). Özellikle antimuskariniklerin kullanıldığı en geniş hastalık grubu, aşırı aktif mesanenin doğal seyri, yapılacak medikal tedaviyi etkiler mi? Aşırı aktif mesane, kronik bir durum mudur? Yapılan çalışmalar farklı sonuçları göstermektedir. Abrams 2003'de aşırı aktif mesanenin doğal seyrini gösteren çalışmaların yetersizliğinden yakınırken, bu durumun kronik ve semptomatik olarak sebat eden bir durum olduğunu öne sürmüştür(4). Buna rağmen 3 yıl süren İngiltere'de uygulanan bir kohort çalışmasında aşırı aktif mesane mesane tanılı hastalarda, her yıl % 38 remisyon saptanmıştır. Ayrıca hastaların komorbidit özelliklerinin düzelmesi (şişmanlık veya tip 2 diabetes) bu remisyonda etkili olabileceği belirtilmiştir (5). Kesitsel çalışmalarda (EPIC, NOBLE) aşırı aktif mesane ve sıkışma inkontinansı şiddetinin yaşla arttığı belirtilmiştir(6-8). Çoğu çalışmada, başlayan semptomlar devam ettiği söylene de, kanıtlar bu semptomların zaman içinde spontan olarak artıp azaldığını göstermiştir. Heidler ve grubunun yaptığı 6,5 yıl üzerinde olan bir gözlem çalışmasında, kadınlarda depolama semptomlarının zaman içinde düzelebileceği ve aşırı aktif mesanenin uzun süreli tedavisinde

bunun da göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır(9). Ürodinamik olarak DAA sonucu gelişen OAB hastalarında durumun daha kronik olduğu ve zaman içinde daha kötü bulgular izlendiğini saptamışlardır. Yine de sekiz hastada, bir hasta düzelmeye gitmiştir(10). Heidler ve arkadaşları yaptığı, 2011 çalışmasında aşırı aktif mesane sendromunu yüksek remisyon oranıyla izlenen dinamik bir durum olduğu sonucuna varmıştır(11).

Antimuskarinik tedavinin kesilmesi sonrası hasta şikayetleri nasıl değişmektedir? 2005 yılında yapılan çalışmada 12 hafta sonunda kesilen antimuskarinik (Propiverin) tedavinin 16. Hafta sonu kontrolünde, şikayetlerin tedavi öncesine göre daha az, ama aktif tedavi zamanına göre daha fazla olduğunu saptanmıştır. Hastaların %35'i tedavi kesilmesinden bir ay sonra, tekrar tedavi gereksinimi duymuşlardır. Ellibeş yaş sonrası ve daha şiddetli aciliyet semptomu olanlar daha çabuk, tekrar tedavi istemişlerdir. DAA olan hastalarda daha çabuk rekürrens izlenmiştir (12).

2011 yılında tolterodinle yapılan bir çalışmada % 65 hasta tedavi sonrası 3 ay içinde tekrar tedavi ihtiyacı duyuyor. % 35 tekrar ilaç kullanmayı tercih etmemişlerdir. Bunun nedeni olarak davranış tedavisinin etkinliği düşünülmektedir (13).

Antimuskarinik tedavisinin sonuçlarını ölçmek için bir belirteç olabilir mi? Chancellor ve ark. yaptığı çalışmada başarılı antimuskarinik tedavi sonrası sinir büyüme faktör seviyelerinde anlamlı bir azalma kaydetmişler. Belki gelecekte sinir büyüme faktörü tedavi yanıtı için önemli bir araç olabilir (14).

### Antimuskarinik reçetelerin akibeti

Antimuskarinik tedavinin önemli bir sorunu hasta uyumudur. 2003-2006 yılı (Sears) arasında Amerikan Askeri Sağlık Sistemi üzerinden yapılan çalışmada antimuskarinik kullanan hastaların % 35'i ikinci bir kutu için tekrar başvurmamışlardır (15). Bu önemli durum ilacın yetersiz etkinliğine, yan etkilerine, yetersiz hasta eğitimine ve tedavi masrafına bağlı olabilir.

İlaç etkinliği konusunda Herbison ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan Cochrane derlemesindeki tartışmada, yapılan çalışmaların tarzından bahsetmişlerdir.



Genelde antimuskarinikler üzerinde yapılan çalışmaların etki açısından açıklayıcı nitelikte olduğu, yani "Bu ilaç etkili olabilir mi?" sorusuna yanıt arandığı belirtiliyor. Aslında çalışmaların pragmatik olması yani etki değerlendirmesi için " Bu ilaç etkili olur mu ?" sorusunun cevaplanması gerektiğini öne sürülüyor. Çalışmaların daha heterojen, daha gevşek çalışmaya alma kriterleriyle, daha uzun dönemde, hasta merkezli olması gerektiği vurgulanıyor(2).

İlk çıkan antimuskarinik oksibutin, etkinliği olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle devam edilemeyen ilaç olmuştur. 6 ay sonunda sadece % 18 hasta tedaviyi devam ettirmiştir(16) . Diğer yeni antikolinergik ilaçlar bu yan etkileri daha da az indirerek, ilaç devamlılığını artırmak için üretilmiş ajanlardır . Sağlık sigortası (Medicaid) alan popülasyon, 1637 hasta, üzerinde yapılan çalışmada bir ay sonunda Oksibutin hızla salınım formu ve yavaş salınımlı(oksibutin ve tolterodin) ilaçları kullanan hastaların tedaviye bağlı kalmaları oranları, sırasıyla % 32 ve % 44 olmuştur(17). Bazı çalışmalar (18) uzun salınımlı ilaçların bırakılma oranının daha az olduğunu ileri sürerken, aksini iddia eden çalışmalar da (19) bulunmaktadır .

Hasta eğitimi ile ilgili önemli çalışmalarından biri Benner ve ark. 2009 yılında yaptığı prospektif bir çalışmadır . Bu çalışmada antimuskarinik ilaçları bırakma nedeni olarak hastaların tedavi ve yan etkileri ile ilgili beklentilerinin karşılanmaması olarak gösterilmiştir . Hastalara sağlık personelinin bu konuda vereceği bilgilendirme ve motivasyonun ilaca bağımlılığın ve sürekliliğinin artmasını sağlayacağı vurgulanmıştır (20) .

İlaç kullanımında , ilaç fiyatları da farklı bir öneme sahiptir. Mesela Almanya'da ilaçlar doktorlar tarafından, fiyatlarına göre ilk basamak (ucuz ilaç) ve ikinci basamak (pahalı ilaç) ilaç olarak kullanılmaktadır (21). Başka bir açıdan yeni antimuskarinik kullanımının yan etki azlığı açısından özellikle oksibutinine göre, daha fiyat etkili olduğu da öne sürülmüştür. (22)

Antimuskarinik kullanımının devamlılığını sağlamak için, ilaç bırakılmasındaki bazı öngören faktörler saptanabilir mi ? Brubaker ve grubunun yaptığı çalışmada, bu öngören faktörler hasta inanışları, sigara içimi ve aşırı aktif mesane rahatsızlığının şiddeti (özellikle aciliyet durumu) olmuştur(23).

Sonuçta antimuskarinik ilaç çalışmalarını, aşırı aktif mesane başta olmak üzere, tedavi için kullanıldıkları hastalıklarda, optimum tedavi sürelerini saptayabilmek için, hasta merkezli, uzun dönemli uygulamalar olmalıdır. Bu çalışmalarda, aşırı aktif mesane gibi heterojen ve farklı hastalık derecesi bulunan hastalık gruplarının doğal seyrine göre planlama yapılması gerekli olabilir . Tedavinin bırakılması ve ilaca bağımlılığın azalmasını önlemek için mutlaka ilaçla ilgili beklentiler ve yan etki profillerinin hastalara doğru anlatılması gerekir . Bu şekilde hastaya yazılan antimuskarinik reçetelerin devamlılığı artacaktır .

#### Kaynaklar:

- 1- Andersson KE,Chapple CR, Cardozo L et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence . Incontinence(4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5-8, 2008)( Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A) 4th Edition, Health Publication 639-657 ,2009.
- 2- Nabi G, Cody JD, Herbison GP et al Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults (Review) 2009 The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons, Ltd. 10-13, 2009.
- 3- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, MustonD, Bitoun C E "The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and metaanalysis," European Urology, vol. 54, no. 3, pp. 543, 2008.
- 4- Garnett S,Abrams P. The natural history of the overactive bladder and detrusor overactivity. A review of the evidence regarding the longterm outcome of the overactive bladder. J Urol, 169:843,2003.
- 5- Donaldson MM, Thompson JR,Matthews RJ, et al. The natural history of overactive bladder and stress urinary incontinence in olderwomen in thecommunity: A 3-year prospective cohort study. Neurourol Urodyn, 25:709, 2006.
- 6- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol, 50:1306, 2006.
- 7- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol, 20:327, 2003.
- 8- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int, 87:760,2001.
- 9- Heidler S, Deveza C, Temml C et al. The natural history of lower urinary tract symptoms in-females: analysis of a health screening project. Eur Urol, 52 :744, 2007.
- 10- Garnett S, Swithinbank L, Jones JE, Abrams P . The long-term natural history of overactive bladder symptoms due to idiopathic detrusor overactivity in women. BJU Int. 104(7):948, 2009.
- 11- Heidler S, Mert C, Temml C, Madersbacher S. The Natural History of the Overactive Bladder Syndrome in Females: A Long-Term Analysis of a Health Screening Project Neurourol Urodyn; 30:1437, 2011.
- 12- Choo MS, Song C, Kim JH et al. Changes in overactive bladder symptoms after discontinuation of successful 3-month treatment with an antimuscarinic agent: a prospective trial. J Urol, 174: 201, 2005.
- 13- Lee YS, Choo MS, Lee JY et al . LeeSymptom change after discontinuation of successfulantimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms: a randomised, multicentre trialInt J Clin Pract, 65, 9, 997, 2011.
- 14- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. BJU Int, 103: 1668,2009.
- 15- Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR.Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. J Urol. 183(3):1077, 2010.

16- Kelleher CJ, Cardozo L, Khullar V, Salvatore S . A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. Br J Obstet Gynaecol 104:988,1997.

17- Shaya FT, Blume S, Gu A et al . Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. Am J Manag Care, 11:121,2005.

18- Yu YF, Nichol MB, Yu AP, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the california medicaid program. Value Health, 8:495,2005.

19- Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. Obstet Gynecol, 112(6):1311,2008.

20- Benner JS, Nichol MB, Rovner ES et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication BJU Int, 105:1276, 2009.

21- Jundt K, Schreyer K, Friese K, Peschers U. Anticholinergic therapy: do the patients take the pills prescribed? Arch Gynecol Obstet, 284:663,2011.

22- Nilsson FO, Linnér L, Samuelsson E, Milsom I. Cost-effectiveness analysis of newer anticholinergic drugs for urinary incontinence vs oxybutynin and no treatment using data on persistence from the Swedish prescribed drug registry. BJU Int, Epub ahead 17 NOV 2011.

23- Brubaker L, Fanning K, Goldberg EL et al. Predictors of discontinuing overactive bladder medications. BJU Int, 105:1283, 2010.

## Çocuklarda Antimuskarinik Tedavi Güvenliği ile İlgili Güncel Durum

**Ozan Bozkurt, Aykut Kefi\***

*Kocaman Ege Özel Hastanesi, Yenişehir, ve \*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir*

### Giriş

Tüm dünyada antimuskarinik ilaçlar, nörojenik ve nonnörojenik aşırı aktif mesane (AAM) sendromu tedavisinde kanıtlanmış etkinlikleri ve tolere edilebilir yan etki profilleri ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçların hepsi (oksibutin, tolterodin, propiverin, solifenasin, trospiyum, darifenasin, fesoterodin) muskarinik reseptörleri etkili bir biçimde bloke etmekle birlikte kullanım şekli, metabolizmaları ve yan etki profilleri açısından aralarında farklılıklar bulunmaktadır. Bu ilaçların kullanımı sırasında en sık gözlenen yan etki ağız kuruluğudur, bunun dışında konstipasyon, gastroözofajeal reflü, görme bozuklukları, üriner retansiyon ve kognitif bozukluklar gibi yan etkilerde görülebilmektedir. Saydığımız bu semptomlar genel olarak çocuklarda



yetişkinlere göre daha az rahatsız edicidir (1). Literatürde yetişkinlerde antimuskarinik ilaçların etkinlik ve güvenliği ile ilgili birçok veriye ulaşmak mümkünken çocuk yaş grubunda literatür verilerinin tatmin edici düzeyde olmadığını söyleyebiliriz. Oksibutinle 1976 yılında yapılan ilk çalışmadan sonra Pubmed taramasında 'antimuskarinikler ve çocuklarda nörojenik mesane' başlığı ile tarama yaptığımızda karşımıza 100'ün altında yayın çıkmaktadır, 'antimuskarinikler ve çocuklarda aşırı aktif mesane' yazdığımızda bu sayı 50'nin altına düşmektedir ve bunların arasında derleme ve metaanalizler de mevcuttur. Bu derlemede çocuklarda antimuskarinik kullanımının güvenliğini değerlendirebilme açısından son yıllarda çeşitli antimuskarinikler ile yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş ve alternatif moleküllerin pediatrik yaş grubunda kullanımı ile ilgili güncel bilgilere yer verilmiştir.

### Oksibutin

Oksibutin antimuskarinikler arasında ilk kullanıma giren ve uzun yıllardır erişkinlerde ve çocuklarda etkinlik ve güvenliğini kanıtlamış bir moleküldür. Yukarıda da bahsedilen ve herkesçe çok iyi bilinen ağız kuruluğu, konstipasyon ve en ciddi kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi antikolinergik yan etkileri nedeni ile özellikle çocuk hastaların tedaviye uyumunun çok iyi olmadığı söylenebilir. Tedaviye bağlı yan etkileri azaltmak ve tedavi uyumunu arttırmak açısından intravezikal uygulama, transdermal uygulama ve uzun salınımlı form gibi farklı uygulamalar geliştirilmiştir. Guerra ve ark. yakın zamanda nörojenik mesaneli çocuklarda intravezikal oksibutin kullanımı ile ilgili yaptıkları derlemede inkontinansa %61 ile %83 arasında iyileşme olduğunu, yan etki insidansının intravezikal uygulama ile azaldığını fakat tedaviyi bırakma oranının %22 gibi hiç de azımsanmayacak bir orana sahip olduğunu saptamışlardır (2). Oksibutin uzun salınımlı formu çocuklarda hemen hemen aynı etkinliği gösterirken yan etkileri klasik forma göre azalmaktadır, daha da önemlisi hastaların tedaviye uyumu artmakta ve yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı azalmaktadır (3). Transdermal uygulama klasik uygulama ile aynı etkinliğe sahipken; sistemik yan etkilerden sorumlu tutulan aktif metabolitin daha düşük seviyelerde olması nede-

ni ile daha az oranda sistemik yan etkilere neden olmakta fakat hastaların önemli bir kısmında cilt reaksiyonları gözlenmektedir (4). Montaldo ve ark. yaptığı plasebo kontrollü randomize prospektif çalışmada MNE'li çocuklarda 120-240 mcg desmopressin tedavisine yanıt vermeyen durumlarda tedaviye 5 mg oksibutin eklenmesi ile her iki grupta da plaseboya göre anlamlı derecede iyileşme saptamışlardır (5). Bu verilerden anlaşılmaktadır ki farklı uygulama yolları molekülün etkinliği açısından herhangi bir kayba neden olmazken yan etki insidansında belirgin azalma sağlayarak hastaların tedaviye uyumunu arttırabilmektedir.

### Tolterodin

Tolterodin çocuklarda kullanımı 2000'li yılların başında gündeme gelmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda hasta sayıları ve verileri yeterli olmamakla birlikte tolterodin nörojenik mesane ve işeme disfonksiyonlu çocuklarda tedavide yeterli etkinlik gösterdiği, bunun yanında ciddi yan etkilere neden olmadığı öne sürülmüştür (6,7). Reinberg ve ark., takip eden dönemde yaptıkları bir çalışmada gündüz ve gece idrar kaçırması olan çocuklarda uzun etkili oksibutin, uzun etkili tolterodin ve kısa etkili tolterodin etkinliği ve güvenliğini değerlendirmişler ve hem uzun etkili oksibutin hem de uzun etkili tolterodin kısa etkili tolterodine göre daha etkin olduğunu, uzun etkili oksibutin uzun etkili tolterodinden de etkili olduğunu, bunun yanında üç grupta da periferik ve santral sinir sisteminde antikolinergik yan etkiler arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır (8). Bolduc ve ark. işeme disfonksiyonu nedeni ile oksibutin kullanan fakat yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakan 34 çocukta kısa etkili tolterodine geçildiğinde ortalama 11,5 aylık takipte bu grup hastaların %77'sinin ciddi yan etki gelişmeden tolterodin tedavisine devam edebildiğini, yan etkiler nedeni ile tolterodin tedavisini sona erdirmesi süresinde ortalama 5 ay olduğunu belirtmişlerdir (9). Nijman ve ark.'nın tolterodin uzun etkili formunun uzun dönem toleransını değerlendirmek üzere yaptığı çok merkezli plasebo kontrollü çalışmada sıkışma inkontinansı olan çocuklarda 12 aylık takipte en sık görülen yan etkiler idrar yolu enfeksiyonu (%7), nazofarenjit (%5), baş ağrısı (%5) ve karın

ağrısı (%4) idi. Aynı çalışmada yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakan hastaların oranı ise yalnızca %3 olarak bulundu (10). 5 yıllık takip süresi olan bir diğer çalışmada da nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan çocuklarda tolterodin en sık gözlenen yan etkilerinin ağız kuruluğu ve sersemlik hissi olduğu, buna karşılık uzun dönemde hastaların çoğunun (%70) tedavi uyumunun iyi olduğu bulunmuştur, yine de azımsanmayacak (%30) bir hasta grubunun antikolinergik yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edemediğini gözlemlemekteyiz (11). Yakın zamanda Giramonti ve ark. sıkışma inkontinansı olan çocuklarda randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma ile uzun etkili oksibutin ve uzun etkili tolterodin dikkat ve kısa dönem hafıza üzerine olan etkilerini nöropsikolojik değerlendirme ile araştırmış ve her iki antikolinergik çocuklarda dikkat ve hafıza üzerinde önemli bir yan etkiye neden olmadığını göstermişlerdir (12). Tolterodin kullanımı ile ilgili plasebo kontrollü, randomize ilk prospektif çalışmada Austin ve ark., refrakter enürezis olgularında tolterodin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmişler ve desmopressine yanıtı olmayan 34 çocukta tolterodin plaseboya göre daha etkin olduğunu belirlemişler ve çalışma periyodu boyunca herhangi bir yan etkiye rastlanmadığını bildirmişlerdir (13).

### Trospiyum

Trospiyum klorid kuvarterner amin yapısı ile diğer antimuskariniklerden ayrılmaktadır ve erişkinlerde nörojenik mesane ve aşırı aktif mesane tedavisinde yıllardır güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Bu farklı yapısı nedeni ile kan-beyin bariyerini geçememekte ve bu nedenle santral sinir sistemi yan etkileri açısından avantajlı görünmektedir. Buna rağmen trospiyumun çocuklarda kullanımı ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Detrusor instabilitesi olan 58 çocuk hasta ile yapılan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü tek çalışmada trospiyumun plaseboya göre daha etkin olduğu ve trospiyum verilen çocukların sadece %10'unda yan etki gözlemlendiği saptanmıştır (14). Bunu takip eden dönemde trospiyumun çocuk yaş grubunda kullanımı ile ilgili ek bilgi bulunmaması gerçekten düşündürücüdür.

**Tablo 9.** Çeşitli antimuskariniklerin çocuklarda kullanımı ile ilgili literatür verileri

Yazar	İlaç	Uygulama yolu	Tanı	Hasta Sayısı	yaş (yıl)	Doz	Tedavi süresi (hf)	Tedaviye yanıt (%)	Yan etki (%)
Reddy (24)	Tolterodin	peroral	NM	30	4 ay – 16 yıl	0,2 – 6 mg	12	100	21
Christoph (11)	Tolterodin	peroral	NM	43	-	-	260	70	37
Nijman (10)	Tolterodin ER	peroral	NNM	318	5 - 11	2 mg	52	-	49
Bolduc (9)	Tolterodin	peroral	NNM	34	8.9	1-2 mg	46	82	41
Goessl (6)	Tolterodin	peroral	NM	22	3 ay – 15 yıl	0.1 mg/kg	12	100	4
Munding (7)	Tolterodin	peroral	NNM	30	4-17	1-2-4 mg	21	73	13.3
Austin (13)	Tolterodin ER+ Dezmopresin	peroral	MNE	34	10.5	4 mg	4	44	0
Youdim (3)	Oksibutinin ER	peroral	NM, NNM	25	5 – 18	0,3 mg/kg	4 - 60	100	52
Guerra (2)	Oksibutinin	intravezikal	NM	297	-	-	-	61-83	9
Montaldo (5)	Oksibutinin + Dezmopresin	peroral	MNE	206	6 – 13	5 mg	4	45	-
Madersbacher (24)	Oksibutinin	peroral	NM	128	-	Değişken	52	49.6	17.2
Alloussi (18)	Oksibutinin	peroral	NNM	184	5-14	0.31 mg/kg	37	58.7	16.3
Grigoleit (15)	Propiverin	peroral	NM	74	1-19	5-75 mg	120	54	1
Marschall-Kehrel (17)	Propiverin	peroral	NNM	87	5-10	-	8	100	23
Madersbacher (25)	Propiverin	peroral	NM	127	-	Değişken	52	74.2	9.4
Schulte-Baukloh (19)	Propiverin	peroral	NM	17	13	0.8 mg/kg	185	64	0
Alloussi ve ark. (18)	Propiverin	peroral	NNM	437	5-14	0.54 mg/kg	26	61.6	3.9
Lopez Pereira (14)	Trospium	peroral	NNM	50	-	10-15-20-25 mg	3	82	10
Hoebeke (20)	Solifenasin	peroral	NNM	138	9.2	5 mg	90	85	6.5
Bolduc (21)	Solifenasin	peroral	NNM, NM	72	9	1.25-10 mg	62	100	30

ER: Uzamış salınım, NM: Nörojenik mesane, NNM: Nonnörojenik mesane, MNE: Monoseptomatik Noktürnal Enürezis

## Propiverin

Propiverinin çocuklarda kullanımı ile ilgili ilk makalelerden birisi nörojenik detrusor aktivitesi olan 74 çocuk ve ergende molekülün etkinliğinin retrospektif analizine dayanmaktadır. Ne var ki bu çalışmada molekülün çocuklardaki güvenliği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Analiz sonucunda propiverinin bu grupta etkili bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür (15). Aynı dönemde nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan 20 çocukta 6 aylık takip sonuçlarına göre propiverinin bu grupta ürodinamik parametrelerde belirgin iyileşme sağladığı ve çocuklar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (16). Marschall-Kehrel ve ark. propiverinin aşırı aktif mesane ve üriner inkontinansı olan çocuklarda kullanımı ile ilgili ilk plasebo kontrollü çalışmayı yayınlamışlar ve propiverinin plaseboya göre daha etkin olduğunu, buna rağmen yan etki insidansında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır (17). Bu çalışmada

kafa karıştırabilecek bir nokta ise tedavi öncesi bütün hastalarda 3 haftalık bir üroterapi uygulamasının yapılmış olması ve 8 hafta gibi kısa takip süresi sonrasında sonuçların yayınlanmış olmasıdır. Son dönemlerde yapılan çok merkezli bir kohort analizinde sıkışma inkontinansı olan 621 çocukta propiverin ve oksibutinin etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmış ve her iki ilacın benzer etkinlik gösterdiği gözlenirken yan etkiler ve tedavi uyumu açısından propiverinin oksibutinine göre daha tolere edilebilir bir molekül olduğu sonucuna varılmıştır (18). Hasta sayısının çokluğu, çok merkezli olması ve günlük pratik uygulamayı yansıtması açısından değerli bir çalışma olması yanında plasebo kontrollü olmaması ve çalışmanın retrospektif doğası bizlerin molekülün çocuklardaki kullanımı açısından net bir fikir sahibi olmamızı zorlaştırmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada nörojenik mesanesi olan 17 çocuk ve ergen hastada ortalama 3,6 yıllık takip

sonrası propiverinin ürodinamik parametreler üzerine etkisi ve güvenliği değerlendirilmiştir (19). Propiverinin ürodinamik parametrelerde belirgin düzelme sağlarken hastaların yaklaşık %64'ünde (11/17) propiverinin iyi tolere edildiği ve hastalarda herhangi bir ciddi yan etkiye rastlanmadığı bildirildi. Uzun takip süresi ile değerlendirilen bu çalışma ne yazık ki yalnızca 17 hasta sayısı ve plasebo kontrollü olmaması nedeni ile yine de eksiklikler içermektedir.

## Solifenasin

Diğer moleküllere göre nispeten yeni bir molekül olması nedeni ile solifenasinin çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bunlardan ilkinde Hoebeke ve ark. antikolinerjiklerle tedaviye dirençli aşırı aktif mesanesi olan ve solifenasin verilen 138 çocuk hastanın retrospektif analizini paylaşmışlardır (20). Ortalama takip süresinin 22,6 ay olduğu bu çalışmada tedaviye dirençli bu hastaların %85'inde teda-

viye tam veya kısmi yanıt alınırken tedavi sırasında hastalarda %6,5 gibi bir oranda yan etkiye rastlandığı bildirilmiştir. Bunu takip eden bir diğer çalışmada Bolduc ve ark. yine oksibutinin veya tolterodin tedavisine yanıtız nörojenik mesane ya da aşırı aktif mesanesi olan çocuklara solifenasin seçeneğini sunarak prospektif olarak ilacın bu hasta grubunda etkinlik ve güvenliğini değerlendirmişlerdir (21). Toplam 72 çocuğun dahil edildiği çalışmada hastaların hepsinde iyileşme olduğu (24 hasta tam kuru, 42 hastada anlamlı ve 6 hastada orta düzeyde iyileşme) saptanmış, 50 hastada hiçbir yan etki gözlenmemiş, 15 hastada hafif ve 3 hastada orta derecede yan etkiler gözlenmiştir. Yalnızca 4 hasta tedaviyi yan etkiler sebebiyle tolere edememiş ve çalışmadan çekilmiştir. Bu veriler solifenasinin çocuk hastalarda kullanımı açısından cesaretlendirici olsa da, bu molekül için çocuk yaş grubunda kontrollü prospektif ve randomize çalışmaların eksikliği kullanım açısından dikkatli olmamızı gerektirmektedir.

### Fesoterodin

Literatürde fesoterodinin çocuk yaş grubunda kullanımı ile ilgili henüz herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Darifenasin

Literatürde darifenasinin çocuk yaş grubunda kullanımı ile ilgili henüz herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak en yüksek M3 reseptör selektivitesi, bu ilacı diğer antimuskariniklerden ayıran önemli bir özelliğidir. Bu farklılığın klinik çalışmalarla gösterilmesiyle, çocuk hastalarda ilacın etkisinin yüksek ve yan etki profilinin düşük olması beklenebilir.

Propiverin ve oksibutinin, bazı ülkelerde çocuklara reçete edilebilen antimuskariniklerdir. Ülkemizde ise sadece oksibutinin resmi reçeteyle alınabilmektedir. Alloussi ve ark.'larının kanıta dayalı tıp adına yaptıkları değerlendirmede çocuklarda antimuskarinik ilaç kullanımı ile ilgili yüksek kaliteli çalışmalar sınırlı sayıda bulunmuştur. Bu çalışmalardan yola çıkarak değişik kanıt düzeyleri ve öneri dereceleri ortaya çıkmaktadır. Buna göre Uluslararası Kontinans Konsültasyon Komitesi tarafından oksibutinin için 3C, propiverin için 1B/C, tolterodin için 3C ve trospiyum klorür için 3C olarak kabul edilmektedir (22).

Son yıllarda popüler olan bir diğer konu ise monoterapi ile yeterli yanıt elde edilemeyen çocuk hastalarda ikili antikolinerjik tedavidir. Bolduc ve ark. yakın dönemde monoterapiye yanıtız nörojenik mesane ya da aşırı aktif mesanesi olan 33 çocukta 10-30 mg oksibutinin, 4 mg tolterodin ve/veya 5 – 10 mg solifenasin kombinasyonu ile hastaların tamamında iyileşme olurken; %36'sında herhangi bir yan etki görülmediğini, %48'inde hafif ve %15'inde orta düzeyde yan etki görüldüğünü bildirmişler ve cerrahi öncesi aileler tarafından kabul edilebilir olduğunu öne sürmüşlerdir (23).

### Sonuç

Bugün için çocuklarda rastladığımız nörojenik ya da nörojenik olmayan detrusor aşırı aktivitesi ve sıkışma inkontinansı tedavisinde en etkin tedavi seçeneği üroterapidir. Üroterapinin yetersiz kaldığı hastalarda ikinci seçenek olarak karşımıza çıkan farmakolojik ajanlar antimuskariniklerdir. Çok fazla literatür verisinin olmadığı bu alanda değerli bulunan ve derlemede bahsi geçen çalışmalar Tablo 9'da özetlenmiştir. Bu grupta yer alan moleküllerin çocuk hastalarda kullanımı açısından en güvenli ve etkin ajanın farklı uygulama şekilleri ile yan etkilerinin de azaltılarak oksibutinin olduğunu söylemek yanlış olmaz. Özellikle oksibutinin uzun salınımlı formu hem etkinlik hem de güvenlik açısından en iyi sonuçlara sahip form gibi görünmektedir. Bunun yanında tolterodin ve propiverinin çocuk yaş grubunda kullanımı ile ilgili son 10 yılda literatürde çalışmalar yavaş yavaş yerini almakta, fakat kontrollü çalışmaların eksikliği bu moleküllerin üroloji uzmanları tarafından günlük reçetelenmesi açısından geri adım atmalarına neden olabilmektedir. Solifenasin antimuskarinikler arasında en yeni moleküllerden biridir ve özellikle yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda diğer antimuskariniklere dirençli veya tedavi uyumsuzluğu nedeni ile tedaviye devam edemeyen çocuklarda, hasta ve lileri bilgilendirilerek denenebilecek, gelecek için umut verici alternatif bir ilaçtır.

### Kaynaklar

- 1) Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome: pathophysiology and management. *Paediatr Drugs*, 9:379, 2007.
- 2) Guerra LA, Moher D, Sampson M ve ark. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol.*;180(3):1091, 2008.

- 3) Youdim K, Kogan BA. Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children. *Urology*, 59:428, 2002.
- 4) Cartwright PC, Coplen DE, Kogan BA ve ark. Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*, 182:1548, 2009.
- 5) Montaldo P, Tafuro L, Rea M ve ark. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors. *BJU Int*, 2012 Feb 7 (Epub ahead of print)
- 6) Goessl C, Sauter T, Michael T ve ark. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology*, 55:414, 2000.
- 7) Munding M, Wessells H, Thornberry B, Riden D. Use of tolterodine in children with dysfunctional voiding: an initial report. *J Urol*, 165:926, 2001.
- 8) Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, Vandersteen D. Therapeutic efficacy of extended release oxybutynin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J Urol*, 169:317, 2003.
- 9) Bolduc S, Upadhyay J, Payton J ve ark. The use of tolterodine in children after oxybutynin failure. *BJU Int*, 91:398, 2003.
- 10) Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth J, Siggaard C. Long-term tolerability of tolterodine extended release in children 5-11 years of age: results from a 12-month, open-label study. *Eur Urol*, 52:1511, 2007.
- 11) Christoph F, Moschkowitsch A, Kempkensteffen C ve ark. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urol Int*, 79:55, 2007.
- 12) Giramonti KM, Kogan BA, Halpern LF. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourology*, 27:315, 2008.
- 13) Paul F. Austin, Genoa Ferguson, Yan Yan ve ark. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial for Nonresponders to Desmopressin for Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: Combination Therapy With Desmopressin and an Anticholinergic Medication. *Pediatrics*, 122:1027, 2008.
- 14) Lopez Pereira P, Miguez C, Caffarati J ve ark. Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol*, 170:1978, 2003.
- 15) Grigoleit U, Mürtz G, Laschke S ve ark. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity—a retrospective study. *Eur Urol*, 49:1114, 2006.
- 16) Schulte-Baukloh H, Mürtz G, Henne T ve ark. Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: a prospective analysis. *BJU Int*, 97:355, 2006.
- 17) Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C ve ark. 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*, 55:729, 2009.
- 18) Alloussi S, Mürtz G, Braun R ve ark. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in comparison to oxybutynin in children with urge incontinence due to overactive bladder: Results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int*, 106:550, 2010.
- 19) Schulte-Baukloh H, Mürtz G, Heine G ve ark. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: Results of a prospective long-term study. *J Pediatr Urol*. 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]
- 20) Hoebcke P, De Pooter J, De Caestecker K ve ark. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder. *J Urol*, 182(4 Suppl):2040, 2009.
- 21) Bolduc S, Moore K, Nadeau G ve ark. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol*, 184(4 Suppl):1668, 2010.
- 22) S. H. Alloussi, G. Mürtz, J. Seibold ve ark.. Antimuscarinics in children: is its use in children evidence-based?" *International Urogynecology Journal*, vol. 21, supplement 1, p. 428, 2010, abstract 292.
- 23) Bolduc S, Moore K, Lebel S ve ark. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol*, 182(4 Suppl):2033-8, 2009.
- 24) Reddy PP, Borgstein NG, Nijman RJ, Ellsworth PI. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Urol*, 4:428, 2008.
- 25) Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S ve ark. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int*, 103:776, 2009.







**Konu ile ilgili sorular** (yanıtlara <http://www.urolojicerrahidernegi.org> adresinden ulaşılabilir.)

- 1) Antimuskariniklerin yan etkileri göz önüne alındığında kalp ile ilgili yan etkiler hangi reseptör üzerinden gerçekleşir?**
  - a) M1
  - b) M2
  - c) M3
  - d) M4
  - e) M5
- 2) Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan ilaçlardan en uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olanı hangisidir?**
  - a) Oksibutinin
  - b) Tolterodin
  - c) Propiverin
  - d) Solifenasin
  - e) Fesoterodin
- 3) Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi aktif metabolitine dönüşen ön ilaçtır?**
  - a) Oksibutinin
  - b) Tolterodin
  - c) Propiverin
  - d) Solifenasin
  - e) Fesoterodin
- 4) Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi ilk geçiş etkisine uğramaz?**
  - a) Oksibutinin tablet hızlı salınlı form
  - b) Tolterodin
  - c) Oksibutinin tablet yavaş salınlı form
  - d) Oksibutinin transdermal bant
  - e) Fesoterodin
- 5) Trospiyum HCL için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
  - a) Metabolizasyon süreci P 450 izoenzim sistemini içermediği için hafif-orta karaciğer yetmezlikli hastaların tedavisinde ön plana çıkmıştır.
  - b) Quarterner amin yapısı, nötral PH'daki pozitif iyon yükü, hidrofilik özellikleri sayesinde merkezi sinir sistemi yan etkileri en az görülen antikolinerjik ilaçtır.
  - c) Büyük oranda değişikliğe uğramadan idrardan atıldığı için, oral alımı takiben mesanedeki lokal antikolinerjik etkisi en fazla olan ilaçtır.
  - d) Yüksek hidrofilik yapısı sayesinde biyoyararlanımı yüksektir
  - e) Ağır renal yetmezlikli hastalarda maksimum serum konsantrasyonu iki kat arttığı için günlük doz 20 mg/kg ile sınırlandırılmalıdır
- 6) Uzun salınlı bir antimuskariniği kısa salınlı hale getirebilecek ilaç grubu hangisidir?**
  - a) Tiazid grubu diüretikler
  - b) Digoxin
  - c) Antiasitler
  - d) Gingko biloba
  - e) NSAİD
- 7) Hepatik sitokrom CYP 450 tetikleyicisi olduğundan antimuskarinik ilaç etkisini artıran hangi ilaçtır?**
  - a) Ranitidine
  - b) Rifampisin
  - c) Diklofenak potasyum
  - d) Nitrofurantoin
  - e) Ciprofloksasin
- 8) AAM'de önerilen antimuskarinikler ile ilgili aşağıdakilerden hangi ifade doğrudur?**
  - a) Hiç bir antimuskarinik bir diğerine nazaran hayat kalitesini düzeltme anlamında daha üstün değildir.
  - b) Metaanalizler AAM tedavisinde günlük uygulama açısından hangi antimuskariniğin hangi durumlarda kullanacağı ile ilgili net bilgiler içermektedir.
  - c) İlaç çalışmaları plasebo kolunda anlamlı değişiklikler saptanması, ürogenital sistem hastalıklarında diğer sistemlere nazaran daha düşük oranda görülür.
  - d) Bazı antimuskarinik ilaçların kür veya iyileşme sağlamada diğerlerine üstünlüğü kesin olarak kanıtlanmıştır.
  - e) Antimuskarinik tedavi uygulanan hastaların erken dönemde değerlendirilmesi önerilmektedir.
- 9) Antimuskariniklerin en önemli kardiyak yan etkisi aşağıdakilerden hangisidir?**
  - a) Taşikardi
  - b) Bradikardi
  - c) AV tam blok
  - d) Torsade de pointes
  - e) QT uzaması
- 10) Kanıta dayalı tıp adına mevcut çalışmalara göre çocuk yaş grubu için aşırı aktif mesane tedavisinde önerme derecesi en yüksek antimuskarinik ajan hangisidir?**
  - a) Oksibutinin
  - b) Tolterodin
  - c) Darifenasin
  - d) Propiverin
  - e) Uzun salınlı tolterodin