

Aşırı Aktif Mesane ve Antimuskarinikler (2002'den bu yana ne değişti?)

Overactive Bladder and Anti-Muscarinics (Changes After First Definitions in 2002)

Prof. Dr. Ali ERGEN , Dr. M. İrfan DÖNMEZ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Sıhhiye, Ankara
Tel: 0 312 3051969-70 • 0 505 3060509
E-mail: irfand@hacettepe.edu.tr

Özet

Aşırı aktif mesane, ürolojide son zamanlarda en çok tartışılan konulardan biridir. Hastalığın Uluslararası Kontinans Derneği tarafından 2002 yılında ilk kez tanımlanmasından bu yana gerek fizyopatolojisi gerekse tedavisi konusundaki yoğun araştırmalar önemli gerçekleri ortaya koymuş ve olguların yaşam kalitelerinin artmasında büyük pay sahibi olmuştur.

Bu çalışmada, farmakolojik tedavide gelinen noktanın aydınlatılmasına gayret edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, antimuskarinikler

Summary

Nowadays overactive bladder is one of the most challenging matters in urology. Since the first definition by ICS in 2002, intense research is still going on in order to make the physiopathology clear and improve the treatment strategies which have a great part in the patients' quality of life. In this article we will try to give some details about the treatment of overactive bladder.

Key words: Overactive bladder, antimuscarinics

Ali ERGEN ve ark.

Aşırı aktif mesanenin ilk kez 2002 yılında Uluslararası Kontinans Derneği [International Continence Society (ICS)] tarafından tanımlanmasının ardından hastalığın fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilgili yapılan araştırmalar, birçok önemli bulgunun elde edilmesini ve olguların yaşam kalitesinin artırılmasını sağlamıştır (1). Aşırı aktif mesanenin tedavisinde ilk aşama farmakolojik tedavidir (2-5). Bunun güncel tedavi, terk edilmesi gereken tedavi ve gelecekteki tedavi olmak üzere üç grupta değerlendirilmesi gerekmektedir.

Güncel tedavi antimuskarinik ilaç kullanımımıdır. Terk edilmesi gereken tedavi plasebodan üstünlüğü gösterilmemiş olan fluvoksat tedavisi olup, gelecekteki ya da ümitvar tedaviler başlığı altında ise beta-3 agonistler, fosfodiesteraz tip V inhibitörleri ve prostanoidler sayılabilir.

Bilindiği gibi insan vücudunda 5 tip muskarinik reseptör bulunmaktadır. Bunlar 5 farklı gen tarafından kodlanmaktadır (6). İnsan mesanesinde bunların tümü için mRNA gösterilmişse de, M_2 ve M_3 reseptörlerini kodlayan mRNA'lar ağırlıktadır (7,8). Bunlardan M_3 reseptörleri detrusör kontraksiyonundan sorumludur. Aktivasyonu için L-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu ve Rho-kinaz ve protein kinaz C aktivasyonu yoluyla kalsiyumun hücre içine girişinin artmasına ihtiyaç vardır. M_2 reseptörlerinin rolü, beta adreno reseptör yoluyla sempatik aktivasyona bağlı düz kas relaksasyonuna karşı koymak olup, M_3 reseptörlerinin normal detrusör kontraksiyonundan, M_2 'lerin ise nörojenik mesaneli olgulardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Ürotelyum da muskarinik reseptörler açısından çok zengindir. Dolayısıyla aşırı aktif mesanede antimuskariniklerin etki mekanizmasının hem efferent hem de afferent impulsların inhibisyonu olduğu

söylenbilir. Fizyopatoloji bu yönüyle değerlendirildiğinde antimuskarinikler aşırı aktif mesanenin farmakolojik tedavisinde ilk basamaktır. Arka arkaya yapılan meta-analizlerin sonuçları piyasadaki mevcut ilaçların etkin, emniyetli ve güvenilir olduğunu göstermiştir (3). Bu etkinliğin A düzeyinde kanıt olduğu ve I derecesinde önerilir olduğu bilinmektedir. Bugünün sorusu, mevcut ilaçların tamamının her olguda aynı şekilde emniyetli, etkin ve güvenilir olarak kullanılıp kullanılmayacağıdır.

Tıp dünyasındaki temel kavram, aşırı aktif mesanenin antikolinergiklerle tedavisinde de geçerlidir. Yani hastalık yoktur, hasta vardır. Bu nedenle antimuskarinik kullanımı olguya özel ve bireysel olarak değerlendirilmelidir. Burada olguya ait faktörler ve ürüne spesifik faktörler ortaya çıkmaktadır. Olguya ait faktörler; yaş, nörolojik ya da idiyopatik aşırı aktif mesane olması, birlikte olan hastalıklar ve kullanmakta olduğu ilaçlar şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Antimuskarinik ilaçlar metabolizmaları, farmakokinetikleri, reseptör selektiviteeri ve kimyasal yapıları bakımından farklılık göstermektedir. Bu yüzden olguların renal ve hepatic fonksiyonları son derece önemlidir, ilaçların hangi yolla metabolize oldukları göz önünde bulundurulmalı ve ilaç seçimi buna göre yapılmalıdır. Özellikle karaciğerde sitokrom p450 zincirini kullanarak metabolize olanlar, aynı zinciri kullanan ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında çok dikkatli olunmalıdır. Aynı iklimde yaşayan olguların ilaç metabolize eden enzimlerdeki genetik farklılıklardan dolayı büyük benzerlikler gösterdiği de bu açıdan mutlaka akılda tutulmalıdır.

Ürüne spesifik faktörlere gelince etkinlik, fiyat, emniyet, güvenilirlik, kullanım kolaylığı ve tolerabilite her olgu bazın-

da ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Son 10 yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok ilacın piyasadan çekilme nedeni kardiyak yan etkileridir (9). Bu bağlamda QT aralığında uzama ve kalp hızındaki artış ön plana çıkmaktadır. Antimuskariniklerin kullanımı sırasında özellikle yaşlı olgu gruplarının çoklu ilaç kullanımı da göz önüne alındığında, bu risk faktörleri özellikle iyi değerlendirilmelidir.

Bir diğer önemli durum ise santral sinir sistemine geçiş ile ilgilidir. Bilindiği gibi bir antimuskarinik ne kadar lipofilik ne kadar nötr ve ne kadar küçük molekülü olursa, kan-beyin bariyerini aşma şansı da o kadar artmaktadır. Böyle bir antimuskarinikğin bilişsel istenmeyen etkileri ve yine baş ağrısı, sersemlik gibi yan etkileri daha fazla olacaktır. Yalnız bu, ilaç reseptörlerine olan afiniteden daha farklı bir durumdur. Özellikle yaşlı olgularda demans nedeni ile kullanılan kolinesteraz inhibitörleriyle antimuskarinik kullanımı da son zamanların sorgulanan durumlardan biridir. Kolinesteraz inhibitörlerinden beklenen fayda; tamamen ters etkili antimuskariniklerle baskılanabilir gibi görünmektedir. Çelişkili olan durum, demansı olan ve bu ilaçları kullanan olguların önemli bir kısmının inkontinan olmalarıdır. Ve bu durumda antimuskariniklere başvurulup başvurulamayacağı halen bir soru işareti olarak kalmaktadır.

Böyle bir teorik bilgi birikimine karşın tartışılan konulardan biri de, ilaç seçimini etkileyen faktörlerin hâlâ bu teorik bilgilerden farklı olduğudur. Günümüzde ilaç seçiminde rol oynayan faktörler sırasıyla ilaç şirketine vefa, alışkanlık, etkin pazarlama, yan etki profili, emniyet, ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilacın esnetilebilir dozlarının olup olmadığıdır.

Bir diğer önemli sorun, antimuskarinik kullanımındaki olgu uyumudur. Yapılan

çalışmalar, bu uyumun tahmin edilenin aksine ilacın fiyatı ya da yavaş veya hızlı salınımlı formunun olup olmamasıyla değişmediğini göstermiştir (10).

Bu kısa derlemeden de anlaşılacağı üzere, halen fizyopatolojisi kesin hatlarıyla tam anlaşılammış olan aşırı aktif mesanenin antimuskariniklerle tedavisi çok düz gidışli değildir.

Bu tedavi her olgu bazında ayrı ayrı sorgulanmalı ve bir antimuskarinikğin her olgu için aynı derecede uygun olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21(2):167-78.
2. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis C, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326(7394):841-4.
3. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48(1):5-26.
4. 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* 2008;54(3):543-62.5.
5. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol* 2009;19(4):380-94.
6. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50(2):279-90.
7. 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* 2002;60(4):719-25.
8. Yamaguchi O, Shishido K, Tamura K, Ogawa T, Fujimura T, Ohtsuka M. Evaluation of mRNAs encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle. *J Urol* 1996;156(3):1208-13.
9. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350(10):1013-22.
10. Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol* 2010 Jan 19. [Epub ahead of print]