

AŞIRI AKTİF MESANELİ HASTALARDA ANTİMUSKARİNİK İLAÇLARIN ETKİNLİĞİ VE TOLERABILİTESİ: DERLEME

EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF ANTIMUSCARINIC AGENTS IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER: A REVIEW

Kurtuluş Kaya¹, Murat Ersöz²

ÖZET

Aşırı aktif mesane (AAM), hastaların sağlık ve yaşam kalitesini etkileyen kronik bir durumdur. Antimuskarinik ajanlar, AAM için yıllardır kullanılan birincil tedavi ajanları olmasına rağmen, bu konuda en büyük sorun yan etkileri olmuştur. Bu derlemenin amacı idyopatik ve nörojenik AAM'li hastalarda antimuskarinik ajanların etkinlik ve tolerabilitesinin değerlendirilmesidir. Oksibutin ve tolterodinin hızlı salımlı formları klinik çalışmalarda AAM semptomlarının tedavisinde eşit etkili görünmektedir; bununla birlikte tolterodinin daha az yan etki ile daha iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır. Bu ajanların yavaş salımlı formları daha az yan etki ile hızlı salınan formları kadar etkili görünmektedir. FDA 2004 yılında bu grupta en yeni üç ilacı onaylamıştır: darifenasin, solifenasin ve trospium. Bu ajanlar, oksibutin ve tolterodine karşılaştırıldığında hasta uyumu ve tolerabilitesini arttırabilecek daha olumlu yan etki profiline sahiptirler. Son yıllardaki klinik çalışmalar darifenasin, solifenasin ve trospiumun plaseboya üstün oldukları ve etkinliklerinin oksibutin ve tolterodine karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: aşırı aktif mesane, hiperrefleks detrusör, antimuskarinik tedavi, rehabilitasyon.

ABSTRACT

Overactive bladder (OAB) is a chronic condition, which has negative effect on patient' health and quality of life. Although antimuscarinic agents have been the first-line treatment for OAB for many years, adverse effects of these drugs were the most important problems. This review evaluated effectiveness and tolerability of antimuscarinic agents in patients with idiopathic and neurogenic overactive bladder.

Immediate-release formulations of oxybutynin and tolterodine have appeared to be equally effective in treating the symptoms of OAB in clinical trials; however, tolterodine has proven to be better tolerated with fewer adverse effects. Extended-release formulations of these agents appear as effective as the immediate-release formulations, but are associated with fewer adverse effects. In 2004 the FDA approved the three newest agents in this group: darifenacin, solifenacin, and trospium. Compared with oxybutynin and tolterodine, these agents have more favorable side effect profiles, which can enhance tolerability and patient compliance. In recent clinical trials, darifenacin, solifenacin, and trospium have shown superiority to placebo and efficacy comparable to that of oxybutynin and tolterodine.

Key words: overactive bladder, hyperreflex detrusor, antimuscarinic treatment, rehabilitation.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Filiz Eser, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Turkey
e-mail: kurtulusky@yahoo.com

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Turkey

Aşırı Aktif Mesane Tanımı, Patofizyolojisi ve Muskorinik Reseptörler

Aşırı aktif mesane (AAM) sıkışma tipi inkontinansın eşlik ettiği yada etmediği ani sıkışma hissi (urgency), genellikle artmış idrar yapma sıklığı ve nokturi olarak tanımlanır. Detrüsör aşırı aktivitesi (DAA) ürodinamik inceleme sırasında dolmuş fazı boyunca spontan ya da provoke edilmiş istemsiz detrüsör kontraksiyonları ile karakterizedir. DAA'ya neden olan nörolojik bir bozukluk varsa hiperrefleks detrüsör teriminin yerini nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (NDAA); sebebi bilinmeyen istemsiz detrüsör kontraksiyonları için ise instabil detrüsör teriminin yerini idyopatik detrüsör aşırı aktivitesi (IDAA) terimi almıştır (1). AAM Amerikalı yetişkinlerin yaklaşık %17'sini etkilemekte, insidansı yaşla birlikte artmaktadır. AAM kişileri fiziksel, psikososyal açıdan olumsuz etkilemekte, hayat kalitesini bozmaktadır (2,3). Ayrıca AAM düşme ve fraktür riskini arttırmakta, enfeksiyon (üriner sistem, deri enfeksiyonu), uyku bozuklukları ve depresyona yol açmaktadır (2).

AAM'nin patofizyolojisi son yıllardaki gelişmelere rağmen iyi anlaşılammıştır, nörojenik, myojenik veya hem nörojenik hem myojenik kaynaklı olabilir. NDAA, mesanede normalde sessiz olan periferik afferent sinirlerin sensitizasyonu veya normalde işeme refleksini inhibe eden santral inhibitör yolların hasarı nedeniyle ortaya çıkar. Myojenik kaynaklı AAM'de ise asidoz, hipoksi, yapısal değişiklikler gibi faktörler nedeniyle mesane kasının kendisindeki değişikliklerden kaynaklanan AAM sözkonusudur (4,5). Son yıllarda urothelium ve suburotheliumun mesane fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol aldığı saptanmıştır. Mekanoduyusal hipoteze göre gerime yanıt olarak ATP, asetilkolin ve nöropeptitleri içeren bir çok nörotransmitter urotheliumdan salınır ve çevre dokularda afferent nörotransmisyonun düzenlenmesine aracılık eder. Bu, doluluk hissi (fullness), ani sıkışma hissi gibi mesane duyumunda artışa ve işeme refleksinin aktivasyonuna yol açar (6).

Çalışmalar detrüsör kasının tüm muskarinik reseptör subtiplerini (M1-5) içermekle birlikte M2 ve M3 reseptörlerinin baskın olduğunu göstermektedir. M2 alt tipi M3 reseptörlerinden sayıca üstün olmakla birlikte detrüsör kontraksiyonuna aracılık eden M3 reseptör alt tipidir. Detrüsör kasının en fazla oranda içerdiği M2 reseptörlerinin fonksiyonel rolü henüz bilinmemektedir. M2 reseptörlerinin, M3 reseptör aktivasyonu ile olan kontraktıl yanıtı arttırarak mesane kontraksiyonuna do-

laylı olarak aracılık edebileceği, bunun yanında M2 reseptör aracılı kontraksiyonun az miktarda da olsa oluşabileceği, sempatik sinir sisteminin meydana getirdiği relaksasyonu inhibe edebileceği, nörojenik mesane gibi belli hastalık durumlarında mesane fonksiyonunda M2 reseptörlerinin fonksiyonel rolünün ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (7). Bununla birlikte Stevens ve ark. (8,9) yaptıkları iki çalışmada NDAA, IDAA ve normal mesaneli kişilerde, insan detrüsör kasındaki direk kontraktıl yanıtın M3 reseptörlerinin sorumlu olduğunu ve hastalık durumlarında detrüsör kontraksiyonuna aracılık eden reseptör alt tipinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Muskarinik reseptörler vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Mesane dışındaki organlardaki yerleşimleri antimuskarinik ilaçlarla gelişen yan etkilerden (ağız kuruluğu, terlemede azalma, konstipasyon, bulanık görme, sersemlik, baş dönmesi, oküler tansiyonun yükselmesi, idrar retansiyonu, taşikardi, pupil dilatasyonu, vazodilatasyon) sorumludur. Çalışmalar parotis bezinde M3 reseptörleri baskın iken tükrük bezlerinde M1 ve M3 reseptörlerinin birlikte mevcut olduklarını göstermiştir. Tükrük çoğunlukla M3 reseptörleri (sekresyonun yüksek ve düşük viskozitesi ve hacminin kontrolünden sorumlu) aracılığı ile üretilmektedir. M1 alt tipi, sekresyonun yüksek viskozitesinden sorumludur. İnsanda gastrointestinal sistemde fonksiyonel olarak M2 ve M3 reseptörlerinin en önemli alt tipler olduğu bildirilmiştir. Beyinde tüm alt tipler bulunmakla birlikte M1 reseptörlerinin hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı saptanmıştır. Gözde M3, kalp hızı regülasyonunda M2 reseptörlerinin önemi büyüktür (7).

AAM tedavisinde antimuskarinik ilaçların kullanımı ana tedavi yöntemidir, antimuskarinik ilaç kullanımı ile semptomatik iyileşme tek başına farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarına göre daha fazladır. Bununla birlikte bu ilaçların çoğu antimuskarinik yan etkiler oluşturur. Hastaların önemli bir bölümünde ilacı iyi tolere edememe ve buna bağlı tedaviyi bırakma meydana gelmektedir (10). 1970'de AAM tedavisinde antimuskarinik ilaç grubundan flavoxat FDA tarafından onay almıştır. 1975'de oksibutinini flavoxat'tan çok daha etkili bir ilaç olduğu için AAM'de ana tedavi olmuştur. Daha sonra geliştirilen ilaç 1996'da tolterodindir. Son olarak 2004 yılında üç yeni ilaç (darifenasin, solifenasin, trospium) günlük daha az sayıda kullanım dozları ve daha olumlu yan etki profilleri ile AAM tedavisinde yerlerini

Tablo-1
Antimuskarinik ilaçların kullanım dozları, yiyeceklerle etkileşimleri ve yarılanma ömürleri

İlaç adı	Başlangıç dozu	Maksimum dozu	Yiyeceklerle etkileşim	Yarılanma ömrü (saat)
Oksibutinin IR (Üropan)	5 mg 2-3x1/gün	5 mg 4x1/gün	var (aç alınmalı)	1,1-2,3
Oksibutinin ER	5-10 mg 1x1/gün	30 mg 1x1/gün	yok	12-16
TolterodinIR (Toltex, Detrusitol)	1 mg 2x1/gün	2 mg 2x1/gün	hayır	1,9-3,7
Tolterodin ER	2 mg 1x1/gün	4 mg 1x1/gün	yok	9,6
Trospium (Spasmex)	30 mg 3x1/2/gün	30 mg 3x1,5/gün	var (aç alınmalı)	20
Propiverin (Miktonorm)	15 mg 2x1/gün	15 mg 4x1/gün	yok	15
Darifenasin (Emseleks)	7,5 mg 1x1/gün	15 mg 1x1/gün	yok	13-19
Solifenasin	5 mg 1x1/gün	10 mg 1x1/gün	yok	40-68

almışlardır. Darifenasin ve solifenasin henüz FDA tarafından NDAA'de kullanım endikasyonu almamalarına rağmen NDAA'de de kullanılmaktadırlar. Antimuskarinik ilaçlar detrusör kasında muskarinik reseptörlerde asetilkolinin etkilerini antagonize ederler. Bu ajanlar herhangi bir reseptör alt tipine spesifitesi olmayan tolterodin dışında M3 reseptörüne potent ve selektif olarak bağlanırlar. Yeni ilaçlar (darifenasin, solifenasin, trospium) detrusör kontraksiyonlarının inhibisyonunda, tükrük bezlerinden daha çok mesane üzerine selektivite göstermektedirler (11).

ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR

Oksibutinin Hidroklorür

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri

Oksibutinin AAM tedavisinde 30 yıldan daha uzun süredir kullanılan, hem yetişkinlerde hem de 5 yaş üstü enüresis yakınması olan çocuklarda kullanımı FDA tarafından 1975 yılında onaylanmış, NDAA'si olan çocuklarda da kullanılan, antimuskarinik aynı zamanda kalsiyum antagonisti aktivite ile detrusör kasında gevşemeye yol açan antispazmotik etki de gösteren ajandır. Lidokaine benzer amin yapısı nedeniyle lokal anestetik etki de gösterir, bu etkisi ilacın intravezikal olarak uygulanmasında önemli olabilir (12, 13). Ayrıca hayvanlarda orta derecede antihistaminik ve hafif analjezik etkisi olduğu da gösterilmiştir. Hızlı salınımlı 5 mg tb, 5 mg/5 ml şurup ve yavaş salınımlı 5, 10, 15 mg'lik tablet (tb)

formları mevcuttur. Yavaş salınan formu (oksibutinin Extended Release (ER)) 24 saate kadar süren sabit plazma konsantrasyonları sağlar, bu şekilde hızlı salınan formun (oksibutinin Immediate Release (IR)) günde 2 kez kullanılması ile ortaya çıkan dalgalı plazma konsantrasyonları ve pik konsantrasyonlar minimize edilmiş olur (13, 14). Oksibutinin IR'nin başlıca karaciğerde sitokrom P-450 enzimi tarafından metabolize edilmesi ile ilacın yan etkilerinden asıl sorumlu olan aktif metabolit N-desethyl oksibutinin ortaya çıkar. Oksibutinin ER'de ana ilaç alt gastrointestinal sistemde salındığı için bu enzimden çok az etkilenir ve aktif metabolit N-desethyl oksibutininin oluşumu da limitlenir (15, 13). Dolayısı ile yan etkiler de oksibutinin ER'de daha az gözlenir. Oksibutinin kimyasal olarak tertier amin yapısında olup kan beyin bariyerini geçebilir. M1 ve M3 reseptörlerine rölatif olarak selektivitesi mevcuttur ve parotis bezindeki reseptörlere mesanede olanlara göre daha yüksek afinite ile bağlanır (12,13). Bu nedenle en önemli yan etkisi ağız kuruluğudur.

Oksibutinin IR ile ilgili klinik çalışmalar

Bir çok kontrollü çalışmada oksibutinin IR'nin IDAA ve NDAA'da kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (16,17,18,19,20). Oksibutinin IR'nin tavsiye edilen dozu (daha düşük dozlar kullanılabilirle birlikte) günde üç veya dört kez kullanılmasıdır. Thüroff ve ark (21) toplam 476 hasta ile yapılmış oksibutinin IR ile ilgili 15 randomize kontrollü çalışmanın sonucunda, inkontinansa ortalama %52, günlük idrara çıkma sayısında or-

talama %33 azalma saptamışlar, subjektif iyileşme oranını ortalama %74, yan etki oranını ise ortalama %70 (%17-93) olarak saptamışlardır. Oksibutinin IR ile AAM'de başarı oranı (%50'den fazla semptomatik iyileşme) 3 mg 3x1/gün ile %47 (yan etki oranı %24,5); 5mg 3x1/gün ile başarı oranı %61-%86 (yan etki oranı %12,5-%68) olarak bildirilmektedir. Tüm çalışmalarda doz artımıyla yan etki ciddiyetinde de artış saptanmıştır (14).

Abrams ve ark (22) tarafından yapılan 12 haftalık randomize çift kör plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada, oksibutinin IR (5 mg 3x1/gün) ve tolterodin IR (2 mg 2x1/gün) kullanımı karşılaştırıldığında AAM semptomları üzerine her ikisinin benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır. Ağız kuruluğunun oksibutinin grubunda anlamlı olarak daha sık ve daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Yine tedaviyi bırakma ve doz azaltılması oksibutinin grubunda anlamlı olarak daha fazla oranda meydana gelmiştir. Oksibutinin IR ile tolterodin IR'nin etkinliği ile ilgili farklı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (23,24).

Oksibutinin ER ile ilgili klinik çalışmalar

Oksibutinin ER'nin oksibutinin IR ile karşılaştırılması

Oksibutinin IR, etkinliği bir çok çalışma ile kanıtlanmış eski bir antimuskarinik ilaç olmasına rağmen en önemli yan etkisi ağız kuruluğudur. Bu yan etkisini azaltmak için yavaş salınımlı formu geliştirilmiştir. Chancellor ve ark. (25) sağlıklı yetişkinlerde tükrük salınımı üzerine oksibutinin ER ve yavaş salınımlı tolterodin (tolterodin ER) etkisinin, oksibutinin IR'ye göre daha az olduğunu, bu nedenle ağız kuruluğu yan etkisinin yavaş salınımlı ilaçlarla daha düşük oranlarda görülebileceğini bildirmişlerdir. Bu görüş yavaş ve hızlı salınan oksibutinin formlarının karşılaştırıldığı iki ayrı çalışma ile de desteklenmiştir (26, 27). Versi ve ark. (26) 226 urge inkontinanslı hasta ile oksibutinin ER ve oksibutinin IR'nin karşılaştırıldığı çalışmada, oksibutinin ER ile üriner inkontinans epizotlarında ortalama %83, oksibutinin IR ile %76 azalma saptamışlardır. Kuru ağız oranları ise sırasıyla %47.7 ve %59.1 olarak saptanmıştır. Hem etkinlik hem de yan etki açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, yan etki olarak orta ve şiddetli derecede ağız kuruluğu oksibutinin ER ile anlamlı olarak daha az meydana gelmiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada oksibutinin ER'nin 10 mg/gün kullanımı ile oksibutinin IR'nin 5mg 2x1/gün kullanılması karşılaştırılmış, etkinlik açısından iki grup arasında fark saptanmazken, oksibutinin ER'nin daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (27). Çok merkezli randomize çift kör, hastanın tedaviye cevabı

ve tolerabilitesine göre ilaç dozlarının ayarlanabildiği başka bir çalışmada da oksibutinin ER (5-30 mg, 1x1/gün) ve oksibutinin IR (5 mg, 1-4x1/gün) kullanımı karşılaştırıldığında her iki ilaçla da yaklaşık %40 oranında kontinans sağlanmış ancak ağız kuruluğu oksibutinin ER ile (%68) oksibutinin IR'den (%87) daha az bildirilmiştir (28).

Oksibutinin ER'nin tolterodin IR ve tolterodin ER ile karşılaştırılması

Appell ve ark. (24) oksibutinin ER (10 mg/gün), tolterodin IR (2mg 2x1/gün) kullanımının AAM'li 378 hasta üzerindeki etkinliğini karşılaştırdıkları çok merkezli randomize çift kör çalışmalarında oksibutinin ER'nin anlamlı olarak daha etkili iken yan etki oranları (SSS yan etkileri dahil) her iki ilaç için düşük ve benzer oranlarda bildirilmiştir. Tolterodin IR ve oksibutinin ER grubunda ağız kuruluğu oranı sırasıyla %33,2, %28,1; yan etkilere bağlı ilacı bırakma oranları ise %7.8 ve %7.6 olarak saptanmıştır.

Oksibutinin ER (10 mg/gün) ve tolterodin ER'nin (4 mg/gün) 790 hasta üzerinde etkinliklerinin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize çift kör OPERA çalışmasında urge inkontinans, total inkontinans üzerine her iki ilaç benzer etkinliğe sahipken, oksibutinin ER'nin işeme frekansını tolterodin ER'den anlamlı olarak daha fazla azalttığı ve total kuruluk oranının oksibutinin ER grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber çoğu hafif seviyede olan ağız kuruluğu oksibutinin ER grubunda (%29.7), tolterodin ER grubundan (%22.3) anlamlı olarak daha yüksek oranda meydana gelmekle birlikte, yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranları her iki grupta benzer oranda saptanmıştır (%5). Yan etkiler (SSS yan etkileri dahil) nadir ve her iki grupta benzer oranlarda bildirilmiştir (29).

Oksibutinin IR, oksibutinin ER, tolterodin IR, tolterodin ER ile yapılmış olan çalışmaların sonucunda:

1. Oksibutinin IR ve tolterodin IR etkinliklerinin benzer olup, özellikle ağız kuruluğu yan etkisinin oksibutinin IR ile anlamlı olarak daha fazla olup, daha şiddetli görüldüğü;
2. Oksibutininin her iki formunun etkin, buna rağmen oksibutinin ER'in oksibutinin IR'ye göre daha kolay tolere edilebilen bir ajan olduğu;
3. Oksibutinin ER'in ise tolterodin IR'den anlamlı olarak daha etkin olup her iki ilacın yan etki oranlarının daha düşük (oksisbutinin IR'den) ve benzer olduğu;
4. Oksibutinin ER'nin, tolterodin ER'den bazı sonuç parametreleri açısından daha etkili olduğu, bununla birlikte yan etki açısından tolterodin IR'ye benzer iken, tolterodin ER'den daha fazla ağız kuruluğuna

neden olup, diğer yan etki oranlarının düşük ve her iki yavaş salınımlı formda benzer olduğunu söyleyebiliriz. Yapılmış diğer çalışmalar oksibutinin ER ve tolterodin ER'nin her ikisinin oksibutinin IR'den daha iyi tolere edilebildiğini göstermektedir (24). Tolterodin ER de tolterodin IR kadar etkili olup yan etkisi daha azdır (2). Ülkemizde oksibutinin ve tolterodin yavaş salınımlı formları bulunmamaktadır.

Üriner inkontinanslı yaşlı hastalarda oksibutinin IR kullanımı ile ilgili çalışmada hastaların elektrokardiyogramları değerlendirilmiş, herhangi bir değişiklik saptanmamıştır, yine de yaşlı hasta grubunda başlangıç dozunun günde iki kez 2,5 mg olup doz artırımının daha yavaş yapılması yan etki oranını azaltabilir (12). Özellikle komorbid hastalıkları olan yaşlılarda kullanılacaksa dozun düşük tutulması gerekmektedir (13).

NDAA'da oksibutinin kullanımı

Oksibutininin NDAA'li hastalarda da etkinliği gösterilmiştir. NDAA'li hastalarda temiz aralıklı kataterizasyonla birlikte oksibutinin kullanımı standart bir tedavi yaklaşımıdır (30). 22 Multipl skleroz, 10 omurilik yaralanması, 7 Parkinson hastalığı nedeniyle NDAA'sı olan toplam 39 hasta ile yapılan çalışmada 10 mg oksibutinin ER ile çalışmaya başlanmış ve hasta tarafından doyurucu bir cevap alınana kadar doz artımına 30 mg/gün'e kadar izin verilmiştir. 12 haftanın sonunda hastaların %74'ü 15 mg ya da daha fazla dozda ilaç kullanıyorlarmış. Çalışmanın sonunda günlük işeme sayısı, nokturi ve inkontinans sayısında anlamlı bir azalma meydana gelmiş, rezidüel idrar miktarında da artış olmamış. Hastaların büyük bir kısmında ağız kuruluğu yakınması olmuş, bununla birlikte çalışma boyunca ilacı bırakan hasta olmamış ve ağız kuruluğunun ciddiye-ti ile doz artımı arasında doğrusal bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışma IAAM'den farklı olarak etkinlik sağlamak için hastaların çoğunda yüksek dozlara çıkılması gerektiği halde, bu grup hastalarda oksibutinin ER'nin etkili olduğunu ve iyi tolere edilebildiğini göstermektedir (14). Tedavi tolerabilitesi bozulmadan optimal etki ve kurulum için dozun artırılması ya da azaltılması olan esnek doz uygulaması özellikle NDAA'li hastaların tedavisi için pratik bir çözüm olarak görülmektedir (31).

Çocuklarda oksibutinin kullanımı

Oksibutininin pediatrik hasta grubunda kullanımı önerilen tek ajandır. Nörolojik bozukluğu olan çocuklarda oldukça etkili ve iyi tolere edilir. Goessl ve ark. (32) yaş

ortalaması 4,9 yıl (2 ay-14 yıl) olan meningo-myeloselli NAAM'li çocuklarda 0,2-0,3 mg/kg/gün dozunda oksibutinin kullanımı ve temiz aralıklı kataterizasyon uygulaması ile ürodinamik parametrelerde anlamlı iyileşme sağlandığı ve iki yıllık izlem sonunda çocukların %93'ünde renal fonksiyonların efektif olarak korunduğunu saptamışlardır. İnkontinansı olan altı yaşından daha büyük çocukların %70'inde kontinans sağlanmıştır. Oksibutinin 5 yaş üstü çocuklarda kullanımı önerilen bir ilaç olmasına rağmen bu çalışmadaki toplam 41 çocuğun 21'i 4 yaş ve altındaki çocuklardan oluşmuştur. Bununla birlikte toplam %32 oranında kuru ağız, yorgunluk ve geçici flushing yan etki olarak bildirilmiştir. Yan etki oranı küçük çocuklarda daha fazla meydana gelmiş, ancak doz azaltılması ile ürodinamik bulgularda bozulma olmaksızın ilaç tolere edilebilmiştir. Sadece iki çocukta yan etki nedeniyle ilaç kesilmiştir. Oksibutinin ile NAAM'li çocuklarda benzer etkinlik ve güvenilirlik Franco ve ark. (33) yaptığı iki ayrı çalışmada da gösterilmiş. Franco ve ark. NDAA'lı yaşları 6-15 arasında değişen toplam 131 çocuk üzerinde yaptıkları 24 haftalık çalışmada 6 yaş üstü çocuklarda kullanımı tavsiye edilen oksibutinin ER (5-20 mg/gün), oksibutinin IR (7,5-15 mg/gün) ve oksibutinin şurup (5-30 mg/gün) kullanımının etkinlik ve tolerabilitesinin benzer olduğunu, her üç formülasyonun iyi tolere edildiğini, en sık rastlanan yan etkinin konstipasyon ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olduğunu bildirmişlerdir. Aynı kişiler spina bifidalı 1-5 yaş arası 16 çocukla daha kısa süreli yapılan çalışma ile oksibutinin şurubun da etkin ve iyi tolere edilebilir olduğunu, en sık görülen yan etkinin İYE olduğunu saptamışlardır. Bir yaş altı nörolojik hastalığı olan ve olmayan, yüksek riskli mesanesi olduğu tespit edilmiş toplam 16 infant en az 1 yıl 0,2 mg/kg/gün total dozu ile tedavi edildiğinde oksibutininin iyi tolere edildiği ve etkili olduğu bildirilmiştir (34). Bu çalışmalara rağmen 5 yaş altı çocuklarda kullanımının önerilmediği akılda tutulmalıdır.

Oksibutininin alternatif uygulamaları

Oksibutininin tolerabilitesini arttırmak için transdermal formu da geliştirilmiştir. Transdermal oksibutinin (haftada 2 kez), tolterodin ER (4mg/gün) ve plasebo ile karşılaştırıldığı 361 hastayı kapsayan çift kör randomize çalışmada 12 hafta sonra her iki grupta inkontinans oranlarında, işeme frekanslarında plaseboya göre anlamlı azalma saptanmıştır. 3.9 mg'lik en yüksek dozun AAM semptomlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yan etki olarak transdermal oksibutininle en

sık eritem (%8,3), pruritis (%14,9) gibi lokal reaksiyonlar gelişirken, kuru ağız tolterodinle %7,3, transdermal oksibutininle ise %4,1 oranında, oksibutininin oral formlarında görüldenden oldukça düşük oranda gözlenmiştir (35). Bang L ve ark. (36) randomize çift kör çalışmalarında da 3.9 mg'lik transdermal oksibutinin plaseboya göre AAM semptomlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Oksibutinin intravezikal olarak uygulandığında mesane kapasitesini arttırdığı ve daha az yan etki ile klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (37,38,39). Bu uygulamanın NAAM ve IAAM tiplerinin her ikisinde, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. İntravezikal olarak uygulandığında mesane yüksek konsantrasyonda ilaca maruz kalmaktadır. Kalsiyum antagonistik etkisi ile mesane düz kaslarında gevşeme etkisinden ve lokal anestetik özelliğinden bu uygulama ile daha fazla yararlanılabileceği düşünülmektedir (12). Pannek J ve ark. (40) oral oksibutinin 5 mg, 4x1/gün uygulamasına cevap vermeyen çoğu tetraplejik omurilik yaralanmalı 25 hastada, intravezikal oksibutinin (5 mg, 3x1/gün) uygulamasının eklenmesi ile mesane kapasitesinde anlamlı artış ve mesane depolama basıncında anlamlı azalma saptamışlardır. Oral ilaç uygulamasının devam etmesine rağmen hiçbir hastada ciddi bir yan etki gelişmezken, tedaviyi bırakan hasta da olmadığı ve otonomik disrefleksisi olan 5 hastanın 3'ünde de iyileşme bildirilmiştir.

Tolterodin Tartarat

Tolterodin tartarat, AAM tedavisi için spesifik olarak geliştirilmiş ilk antimuskarinik ilaçtır. Oksibutininin tersine tolterodin reseptör alt tiplerine spesifikliğinden ziyade hedef spesifiktir. Bu nedenle tolterodin mesane üzerine tükürük bezlerinden daha güçlü selektivitesi vardır. Ülkemizde 1 ve 2 mg'lik film tabletleri mevcuttur. Tolterodin IR ve oksibutinin IR'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer etkinliğe rağmen ağız kuruluğu yan etki oranı ve ciddiyetinin oksibutinin IR'den daha az bulunması mesane üzerine olan yüksek selektivitesi ile açıklanabilir. Tolerabilitesindeki üstünlük nedeniyle tedaviyi bırakma oranları tolterodin kullanan hastalarda (%6-8), oksibutinin kullananlardan (%21-27) daha düşüktür (10).

Tolterodin (2mg 2x1/gün) ve oksibutinin (5mg 2x1/gün) kullanımının AAM'li 378 hasta ile karşılaştırıldığı 10 haftalık çift kör randomize çalışma ile üriner semptomlardaki iyileşme üzerine tolterodinle hastaların %45'inde, oksibutininle %41'inde iyileşme ile benzer etkinlik saptanmasına rağmen, tolterodin anlamlı ola-

rak daha az yan etki gelişimine neden olmuştur. Ciddi yan etki oranı oksibutinin grubunda (%28) tolterodin grubundan (%13) daha fazla gözlenmiştir (41).

Tolterodin ER, tolterodin IR'den üriner semptomların gerilemesinde bir miktar daha fazla etkindir. Tolterodin ER ve tolterodin IR'nin AAM'li 1529 hasta üzerinde etkinliğinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmada inkontinans sayısında tolterodin ER ile %71, tolterodin IR ile %60 plasebo ile %33' lük azalma sağlanmıştır. Kuru ağız oranı tolterodin ER grubunda (%23) tolterodin IR'den (%30) anlamlı olarak daha az bulunmuştur. 12 haftalık bu çalışmada kuru ağız nedeniyle tedaviyi bırakma oranları ve tolterodin gruplarında plaseboya benzer olarak %5-6 olarak saptanmıştır. Bu çalışma tolterodin ER'in tolterodin IR'ye göre daha etkin ve daha kolay tolere edilebilir olduğunu göstermektedir (42). Tolterodin ER (4 mg/gün), tolterodin IR (2mg 2x1/gün) ve plasebonun 12 hafta uygulandığı çalışmada, 1077 hasta tolterodin ER ile tedaviye bir yıl daha devam ettiğinde, bir yıllık çalışmayı hastaların %71'i tamamlamıştır. En sık görülen yan etki %12,9 oranında hafif düzeyde ağız kuruluğu iken diğer yan etkiler hastaların %5'inden daha azında meydana gelmiştir. 12 haftalık kullanım sonuçlarına göre, uzun dönemli tedavi ile yan etki oranında artış saptanmamış, tolterodin ER'nin etkisi bir yıllık çalışma boyunca da devam etmiştir. Çalışma tamamlandığında hastaların %75'i mesane durumlarında, %51'i ani sıkışma hissinde iyileşme bildirmişlerdir. Bu çalışma ile AAM tedavisinde uzun dönemli kullanımında da etkin ve güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir (43).

Omurilik yaralanması ya da multipl skleroz nedeniyle NDAA'lı temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan 10 hasta ile yapılan çalışmada tolterodin IR , oksibutinin ve plasebo ile karşılaştırıldığında kateterizasyon volümünü arttırması ve inkontinans sayısını azaltması bakımından anlamlı bir kuru ağız yakınmasına yol açmadan plasebodan üstün bulunurken; sistometrik mesane kapasitesi üzerine plasebo ile benzer şekilde etkili bulunmamıştır. Bununla birlikte tolterodin ve oksibutinin ilaç dozları hastanın memnuniyetine göre seçildiğinde kateterizasyon volümü, inkontinans sayısı ve mesane kapasitesi üzerine oksibutinin ile benzer etkili bulunmuştur. Bu çalışma NAAM'li popülasyonda tolterodin daha etkili olabilmesi için daha yüksek dozlara çıkılması gerekebileceğini göstermesi bakımından önemlidir (44). Başka bir çalışmada ise NDAA'lı hastalarda günde iki kez tolterodin uygulaması ile ürodinamik parametrelerde belirgin iyileşme saptanmıştır (45).

NDAA'lı yaş ortalaması 5,7 yıl olan (3ay-15 yıl), 21 çocuk (20'si meningo-myeloselli, 1'i travmatik omurilik yaralanmalı) üzerinde 0,1mg/kg/gün total dozunda tolterodinin, oksibutinine kadar etkili olduğu saptanmış ve oksibutininden daha iyi tolere edilebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte prospektüs bilgisi olarak tolterodinin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (46).

Propiverin Hidroklorid

Antimuskarinik ve kalsiyum antagonisti aktivite gösteren bir ajandır. Başta Japonya olmak üzere bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır. IDAA ve NDAA'lı hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Dünya sağlık örgütü tarafından günlük dozu 30 mg olarak tanımlanmıştır. AAM'li hastalarda 15 mg/gün kullanımı ile miksiyon frekansında %54, 30-60 mg/gün kullanımı ile de %80 iyileşme saptanmıştır (47). Başlangıç dozu 15 mg 2x1/gün'dür, NDAA'lı hastalarda maksimum 4x15 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir.

IDAA'lı 366 hasta ile propiverin (15 mg 3x1/gün) ve oksibutininin (5 mg 2x1/gün) etkinliğini karşılaştıran çalışma ile maksimum sistometrik kapasite ve ilk idrar yapma isteğindeki kapasite her iki grupta plaseboya göre anlamlı olarak artmış saptanmıştır. Propiverinle hastaların %53'ünde (ancak daha hafif şiddette), oksibutinle %67 oranında ağz kuruluğu meydana gelmiş, propiverinin tolerabilitesi daha iyi bulunmuştur (48). IDAA'lı hastalarda propiverinin etkinliğinin (15 mg 2x1/gün), kolay tolere edilebilen bir antimuskarinik olan tolterodin IR (2 mg 2x1/gün) ile karşılaştırıldığında da her iki ajanın ürodinamik parametreler üzerine etkin olduğu, ağz kuruluğu oranlarının her iki grupta benzer (yaklaşık %20) olduğu gözlenmiş, her iki ajan ile yaşam kalitesinde iyileşme saptanmıştır (49).

NDAA'lı hastalarda propiverin kullanımı

NDAA'lı hastalarda propiverin 15mg 3x1/gün ve propiverin 20 mg 1x1/gün (Japon hastalarda) dozunda 14 gün kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı iki farklı çalışma ile maksimum sistometrik kapasitede plaseboya göre anlamlı artış, maksimum detrüör basıncında ise azalma saptanmıştır (50,51). Bu da propiverinin etkisinin çabuk ortaya çıktığını göstermektedir. Stöhrer ve ark'nın (52) NDAA'lı hastalarda 21 günlük propiverin (15 mg 3x1/gün) ve oksibutinine (5 mg 3x1/gün) uygulaması sonucu ürodinamik parametreler açısından her iki ilacın etkisini benzer saptamışlar, propiverinin tolerabilitesini daha iyi bulmuşlardır .

Propiverinin NDAA'lı ve enüresisli çocuklarda da etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir. Daha önce kullanılan oksibutinine ve trospium ile başarı elde edilemeyen meningo-myeloselli çocukların büyük bir bölümü propiverinden fayda görmüştür. 280 ve 74 (11 ay-19 yaş) çocuk üzerinde yapılan 2 iki ayrı çalışma ile propiverinin (0.4 mg/kg 2x1/gün) etkinliği gösterilmiştir. Enüresisli çocuklarda propiverinle %80'e varan başarı oranları bildirilmektedir. Çocuklarda da yetişkinlerde olduğu gibi tolerabilitesi oksibutinine göre daha iyidir (47). Bununla birlikte bu ilacın da çocuklarda kullanımı önerilmektedir.

98 yaşlı hastada plasebo karşılaştırmalı çalışma propiverinin (15 mg 3x1/gün) AAM semptomlarında anlamlı iyileşmeler sağladığı, bunun yanı sıra yan etki oranının oldukça düşük olduğu ve kardiyak açıdan güvenli olup, plasebodan farkı olmadığı saptanmıştır (53).

Propiverin mesane selektif bir ilaç olmadığı için klasik antikolinergik yan etkiler ortaya çıkabilir. Ancak tolerabilitesi oksibutinine IR'den daha yüksek ve tolterodin IR ile benzerdir (48,49). Şiddetli ağz kuruluğu oksibutinine göre anlamlı olarak daha az gelişir. Bir meta-analiz sonucu propiverin alan yetişkinler %6.2, oksibutinine alanlar ise %24.5 oranında yan etki ortaya çıktığı saptanmıştır. Yine oksibutinine yapılan çalışmalarda olduğu gibi IDAA'lı hastalar NDAA'lı hastalara göre daha fazla yan etki bildirmekteydiler (47,52).

Ülkemizde de mevcut olan, IDAA, NDAA'lı yetişkinlerde, yaşlılarda etkili ve tolerabilitesi oksibutinine IR'den (üropan 5 mg) daha iyi olan propiverin klinik pratikte daha sık kullanılabilir bir ilaçtır. Bununla birlikte günde 2-3 kez kullanılması hasta uyumunu bozabilir.

Trospium Klorür

Farmakolojik deneylerle trospium klorürün, oksibutinine ve tolterodinden daha etkili olduğu ve bu ilaçlardan çok daha büyük afinite ile asetilkolin reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Trospium M1 ve M3 reseptör alt tiplerine spesifik olarak bağlanır. Trospiumun, oksibutinine ve tolterodinin tersine P450 sistemi ile metabolize edilmesi ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle trospium ile metabolik ilaç etkileşimleri de beklenmez. Trospium primer olarak değişmeden böbrekler tarafından (%80) atılır. Bu şekilde atılım ile ana ilaç intravezikal olarak da farmakolojik aktivite gösterebilir. Bu özellik tükürük bezlerine olan etkisi ile karşılaştırıldığında neden mesane üzerine daha büyük etki gösterdiğini de

açıklayabilir. Yiyeceklerle etkileşimi nedeniyle aç iken alınmalıdır.

Lipofilik özellikleri nedeniyle kan beyin bariyerini rahatça geçen oksibutinin ve tolterodinin tersine trospium hidrofilik kuarternar amin yapıdadır ve kan beyin bariyerini geçmesi çok zordur. Bu nedenle trospium ile, oksibutinin ve tolterodinin tersine SSS'i ile ilgili yan etkilere daha az oranda rastlanır (54,55).

Trospium hem IDAA'lı hem de NDAA'lı hastalarda etkinliği gösterilmiş bir ajandır. İki farklı plasebo kontrollü çift kör çalışmada IDAA'lı hastalarda 20 mg 2x1/gün trospium uygulaması ile ürokinamik parametrelerde (ilk istemsiz detrusör kontraksiyonundaki mesane volümü, maksimum sistometrik kapasite) ve semptomlarda plaseboya göre anlamlı artış saptanmıştır. Yan etki açısından plaseboya göre belirgin bir farklılık saptanmamıştır (56,57).

AAM'li hastalarda trospium (20 mg 2x1/gün) ve oksibutininin (5mg 2x1/gün) karşılaştırıldığı toplam 358 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada her iki ilaçla maksimum sistometrik kapasite, maksimum detrusör basıncı ve subjektif semptomlarda benzer anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Bununla birlikte, oksibutinin düşük dozda uygulanmasına rağmen trospium daha iyi tolere edilmiştir. Ağız kuruluğu oksibutininle %50, trospiumla %33 oranında meydana gelmiştir (58).

Trospiumun NDAA'lı hastalarda da etkin olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir.

20 mg 2x1 trospium'un omurilik yaralanmalı hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada maksimum mesane kapasitesi ve komplansta plaseboya göre anlamlı artış saptanmıştır (59). Aynı kişiler başka bir çalışma ile bu iyileşmenin doz arttıkça arttığını göstermişlerdir (54). Ersöz ve ark. (60) 13 omurilik yaralanmalı NDAA'lı hastada trospium'un (3x15 mg/gün) etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında ortalama 45 gün sonra basınç spesifik sistometrik kapasitede anlamlı artış saptamışlardır. Bu gruptaki hastalarda etkin ve kabul edilebilir tolerabiliteye sahip olduğunu bildirmişler, yan etki olarak 6 hastada ağız kuruluğu, 1 hastada postural hipotansiyon, 1 hastada karın ağrısı saptanmıştır. Horstmann M ve ark. (61) standart dozda trospium ve tolterodine yanıt vermeyen 21 NDAA'lı aralıklı kateterizasyon ve kalıcı kateter uygulayan hastada ilaç dozlarını iki katına çıkararak (trospium 3x30 mg/gün, tolterodin ER 4mgx2/gün) 16 hastada inkontinans sayısını anlamlı olarak azaltmışlardır. Her iki grupta ürokinamik parametrelerinde daha önceki tedavi dozlarına göre anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır ve az sayıda hastada hafif de-

recede yan etki gözlenmiştir. Bununla birlikte NDAA'lı hastalarda standart (3x15 mg/gün) doz uygulaması, terapötik yanıtı göre dozun 135 mg/gün'e kadar artırılabilirdiği grupla karşılaştırıldığında doz artırımının ne iyileşmeyi ne de yan etki oranını arttırmadığı saptanmıştır (62). Doz artımı ile yan etki oranının arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (63). Trospium (20 mg 2x1/gün) ile oksibutininin (5mg 3x1/gün) NDAA'lı hastalarda karşılaştırıldığı 2 farklı çalışma da da her iki ilaç ile ürokinamik parametrelerde anlamlı iyileşme saptanırken, trospium daha iyi tolere edilmiştir (54).

Trospium hem nörojenik hem idyopatik AAM'de kullanılabilen, kolay tolere edilebilen, son yıllarda yapılan çalışmalarla doz arttırılsa bile ciddi yan etkilere yol açmayan, santral sinir sistemine yan etkileri diğer anti-muskariniğe göre çok az olduğu için özellikle serebrovasküler hastalık, travmatik beyin hasarlı olgularda olmak üzere kognitif fonksiyonları etkilenmiş hasta grubunda tercih edilebilecek bir ajandır.

Darifenasin Hidrobromür

Darifenasin M3 reseptörlerine yüksek afinite gösteren potent ve kompetitif selektif M3 reseptör antagonistidir. Plasebo kontrollü çalışmalarda haftalık inkontinans epizotlarını, miksiyon frekansını, ani sıkışma hissi şiddeti ve frekansını azalttığı gösterilmiştir (64,65). Ülkemizde 7,5 ve 15 mg'lik yavaş salınımlı tabletleri mevcuttur.

Çok merkezli 561 hasta üzerinde darifenasinin etkinliğinin (7,5 ve 15 mg tb 1x1/gün) plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada, ikinci haftada inkontinans sayısında plaseboya göre anlamlı iyileşme saptanmış ve bu iyileşme 12. haftaya kadar artarak devam etmiştir. 12. haftada inkontinans sayısında 7,5 mg tb ile %67,7, 15 mg tb ile de %72,8 oranında azalma saptanmıştır. İkinci ve 12. haftada günlük miksiyon sayısında, mesane kapasitesinde, ani sıkışma hissi sayısı ve şiddetinde darifenasin gruplarında plaseboya göre anlamlı bir iyileşme meydana gelmiştir (ikinci haftada mesane kapasitesi hariç). Hafif-orta derecede ağız kuruluğu ve konstipasyon (7,5 mg ile %14,4; 15 mg ile %13,9; plasebo %7,3) en yaygın görülen yan etki olarak saptanmıştır. Konstipasyon nedeniyle ilacı bırakan hasta oranı oldukça nadir iken, ağız kuruluğu nedeniyle ilacı bırakan hasta olmamış, SSS ve kardiyak güvenliği plaseboya benzer bulunmuştur (64).

Darifenasin 7,5 mg' la tedaviye başlanıp, etki ve toleransa göre ikinci haftada hastaların %59'unda 15 mg' ye çıkıldığı 395 hastada üzerinde yürütülen 12 haftalık çalışma sonunda, 7,5 mg ile devam eden ve 15 mg' ye

çıkılan hastaların sonuç parametrelerine etkileri benzer ve plasebodan anlamlı olarak etkili saptanmıştır. Haab ve ark 'nın (65) çalışmasına benzer tarzda hafif-orta derecede ağız kuruluğu ve konstipasyon en sık saptanan yan etkiler olmuş, SSS ve kardiyak güvenliği plaseboya benzer bulunmuştur.

Günde tek doz 15 mg ve 30 mg darifenasinin etkinliğinin oksibutinin IR (5 mg 3x1/gün) ile AAM'li 76 hasta üzerinde karşılaştırıldığı iki haftalık plasebo kontrollü çalışmada, darifenasin ve oksibutinin inkontinans sayısını, ani sıkışma hissi sayısı ve şiddetini azaltmada anlamlı olarak etkili saptanmıştır. Miksiyon frekansında ise sadece 30 mg darifenasin kullanan hastalarda anlamlı iyileşme saptanmış, darifenasin ile AAM semptomlarındaki iyileşme doz bağımlı bulunmuştur. Bununla birlikte ağız kuruluğu oksibutinin grubundakilere benzer şekilde 30 mg darifenasin kullanan hastalarda, 15 mg alan hastalardan ve plasebodan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Konstipasyon oranları özellikle 30 mg alan grupta 15 mg darifenasin ve oksibutinin alan gruplara göre daha fazla meydana gelmiştir. Sonuç olarak 15 mg'lık darifenasinin daha az ağız kuruluğu ve yan etki oranı ile etkinliğinin oksibutinin ile benzer olduğu, 30 mg darifenasinin de tolerabilitesinin kabul edilebilir olduğu bildirilmiştir. Darifenasinin daha iyi tolere edilen etkin bir ajan olmasının nedeni M3 spesifik olup, M1 ve M2 reseptörlerini etkilememesine bağlıdır (66). Darifenasin'in yaşlı hastalarda iki yıl kullanımı ile hastaların ilaca devam oranlarının yüksek olduğu, etkisinin 2 yıl boyunca devam ettiği ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (67).

Darifenasin günde tek doz kullanım kolaylığı sağlayan, etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Bununla birlikte NDAA'lı hastalarda ve çocuklarda darifenasinin etkinliği ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Solifenasin

Solifenasin süksinat AAM tedavisinde son yıllarda kabul görmüş kalsiyum antagonisti aktivite de gösteren, aktif metabolitleri ile etkinliği artan potent bir antimuskariniktir. Mesane üzerine selektivitesi (tolterodin ve oksibutinine göre) tükürük bezlerinden çok daha fazla olduğu *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (68). Tavsiye edilen dozu 5 mg olmakla birlikte bu dozun iyi tolere edildiği hastalarda 10 mg 1x1/gün dozu da çıkarılabilir (69). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Solifenasinin etkinliğinin araştırıldığı dört ayrı randomize çift kör plasebo kontrollü 3000'den fazla hasta-

nın katıldığı AAM'li hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda ani sıkışma hissi, urge inkontinans ve miksiyon frekansının içeren tüm AAM semptomları üzerine anlamlı olarak etkin olduğu gösterilmiştir (10). Bu dört ayrı faz III çalışmanın analizi ile çalışma başında inkontinansı olan hastaların %51-52' sinde 12 haftalık tedavi sonucu, solifenasin (5 ve 10 mg tb) ile inkontinans sağlanmış ve ani sıkışma hissi epizotunda %50'den fazla azalma bildirilmiştir. Genel olarak iyi tolere edilen solifenasin ile kuru ağız oranları 5 mg ile %11, 10 mg ile %28; yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranları da sırasıyla %4,4 ve %6,8 olarak bildirilmiştir (70).

Solifenasinin (5 ve 10 mg 1x1/gün) AAM'li kişilerde propiverin (20 mg 1x1/gün) ile karşılaştırıldığı 12 haftalık plasebo kontrollü çalışma sonunda solifenasinin her iki dozu plasebodan üstün, etkinlik açısından da propiverine benzer bulunmuştur. Solifenasin 10 mg, solifenasin 5 mg ve propiverine göre nokturi ve ani sıkışma hissi epizotlarında anlamlı azalma sağlamıştır. Bununla birlikte 10 mg solifenasin propiverinden anlamlı olarak daha fazla ağız kuruluğu ve konstipasyona neden olmuştur, ancak ilacı bırakma oranları her iki ilaçla benzer bildirilmiştir (71).

Solifenasinin (5 ve 10 mg 1x1/gün) tolterodin IR (2mg 2x1/gün) ile etkinliğinin 1033 hasta üzerinde karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmada ani sıkışma hissi ve inkontinans epizotlarında solifenasin ile plaseboya göre anlamlı azalma sağlanırken, aynı etki tolterodin ile anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bununla birlikte günlük miksiyon sayısı her iki ilaçla anlamlı olarak azalırken, işeme volümü de anlamlı olarak artış göstermiştir (68). Solifenasin dozunun, 4 haftalık kullanım sonrası artırılabilirliği esnek doz uygulaması ile tolterodin ER'den (4 mg 1x1/gün) üstün olduğu gösterilmiş, yan etki düzeyinin hafif-orta derecede olduğu, ilacı bırakma oranlarının da her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir (72).

Solifenasinin yaşlı kişilerde de etkili ve yan etki insidansı açısından yaşlı olmayan hastalara göre benzer olduğu, 40 haftalık tedavi boyunca iyi tolere edildiği saptanmıştır (73). Solifenasinin NDAA'lı hastalarda ve çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmaya rastlanmadı.

SONUÇ

Fizik tedavi ve rehabilitasyon branşını özellikle NDAA'lı hastalar yakından ilgilendirmektedir. NDAA tanısında endikasyon almış ve ülkemizde bulunan ilaç-

lar oksibutinun IR, propiverin ve trospiumdur. Tolterodin IR ve darifenasin NDAA için henüz endikasyon almamakla birlikte IDAA için endikasyon almış ve ülkemizde mevcuttur. Trospium özellikle kognitif fonksiyonlara yan etki azlığı ve etkinliği ile klinik pratiğimizde tercih ettiğimiz bir ajandır. Propiverin, oksibutinle benzer etkinliğe ve daha iyi tolerabiliteye sahip bir ajan olmasına rağmen günde 3 kez kullanımı hasta uyumunu düşürebilir. Oksibutinun 30 yılı aşkın süredir kullandığımız, bu grupta en ucuz olan, çocuklarda kullanımı uygun bulunan tek ajan olmasına rağmen tolerabilitesi çok iyi değildir. Oksibutinun ER ise günde tek doz kullanımı ve iyi tolere edilmesi ile hasta uyumunu arttıran, oksibutinun IR'den biraz daha etkili bir ajandır. Aylık maliyeti oksibutinun IR'nin yaklaşık iki katı olmasına rağmen diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında fiyatı uygundur. Tolterodin, trospium, propiverin ve darifenasinin aylık maliyetleri birbirine yakın ve oksibutinun IR'nin yaklaşık dört katıdır. Bu nedenlerle oksibutinun ER'nin ülkemize getirilmesi için çalışmalar yapılabilir. Tolterodin IR ve ER'nin NDAA'lı hastalarda kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Darifenasin; etkin, iyi tolere edilen, tek doz kullanım kolaylığı olan bir ajan olarak kullanılabilir. Ancak NDAA'lı ve çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Sand PK, Dmochowski R. Analysis of the standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002;21:167-78.
- Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder. *Drugs* 2006;66:1361-70.
- Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, Testa MA. A review of the quality of life aspects of urinary urge incontinence. *Pharmacoeconomics* 1996;9:11-23.
- Sellers DJ, McKay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2007;17:223-30.
- De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50:36-52.
- Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2005;15:222-26.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, Kay G et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006;148:565-78.
- Stevens L, Chapple CR, Tophill P, Chess-Williams R. A comparison of muscarinic receptor-mediated function in the normal and the neurogenic overactive bladder. *J Urol* 2004;171:143.
- Stevens L, Chess-Williams R, Chapple CR. Muscarinic receptor function in the idiopathic overactive bladder. *J Urol* 2004;171:140-1.
- Haab F, Castro-Diaz D. Persistence with antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2005;59:931-7.
- Hesch K. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007;20:307-14.
- Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001;19:319-23.
- Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-45.
- Bennett N, O'leary M, Patel AS, Xavier M, Erickson JR, Chancellor MB. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 2004;171:749-51.
- Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:289-96.
- Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1986;135:966-8.
- Holmes DM, Montz FJ, Stanton SL. Oxybutynin versus propantheline in the management of detrusor instability. A patient-regulated variable dose trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:607-12.
- Moore KH, Hay DM, Imrie AE, Watson A, Goldstein M. Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990;66:479-85.
- Tapp AJ, Cardozo LD, Versi E, Cooper D. The treatment of detrusor instability in post menopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:521-6.
- Thüroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel J, Heidler H, Madersbacher H, Melchior H, Schafer W et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 145:813-7.
- Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, Tanagho EA. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16:48-61.
- Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81:801-10.
- Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urol* 1997;50:90-6.
- Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, Roach M, Miclos J et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:358-63.
- Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G, Gupta SK. A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. *Clin Ther* 2001;23: 753-60.
- Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21.

27. Birns J, Lukkari E, Malono-Lee JG. A randomized controlled trial comparing the efficacy of controlled-release oxybutynin tablets (10 mg once daily) with conventional oxybutynin tablets (5 mg twice daily) in patients whose symptoms were stabilized on 5 mg twice daily of oxybutynin. *BJU Int* 2000;85:793-8.
28. Anderson RU, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS. OROS Oxybutynin Study Group. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999;161:1809-12.
29. Chu F, Dmochowski R, Lama D, et al. Extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine exhibit similar central nervous system tolerability profiles: a analysis of data from the OPERA trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1849-54.
30. Madersbacher H, Knoll M.: Intravesical application of oxybutynine: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 1995;28:240-4.
31. Chancellor MB, Anderson RU, Bone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:536-45.
32. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998;51:94-8.
33. Franco I, Horowitz M, Grady R, et al. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction *J Urol* 2005;173:221-5.
34. Luque-Mialdea R, Martín-Crespo R, Hernández E, Sánchez Q, Cañizo A, Fernández A, Apario C, Blanco T, Cebrian J. Use of oral anticholinergic therapy in children under 1 years of age with high risk bladder. *Cir Pediatr* 2005;18:3-7.
35. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-42.
36. Bang L, Easthope S, Perry C. Transdermal oxybutynin: for overactive bladder. *Drugs Aging* 2003;20:857-64.
37. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, et al. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology* 1993;41:527-30.
38. Maderbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991;29:84-90.
39. Prasad KVR, Vaidyanathan S: Intravesical oxybutynin chloride and clean intermittent catheterisation in patients with neurogenic vesical dysfunction and decreased bladder capacity. *Br J Urol* 1993; 72:719-22.
40. Pannek J, Sommerfeld HJ, Bötzel U, Senge T. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. *Urology*. 2000;55:358-62.
41. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 2001;165:1452-56.
42. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A., Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.
43. Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol* 2002;41:588-95.
44. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, Casey AR, Schryvers OI. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord Med* 2004;27:214-8.
45. Van Kerrebroeck PE, Amarenco G, Thuroff JW, et al. Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. *Neurourol Urodyn* 1998;17:499-512.
46. Goessl C, Sauter T, Michael T, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 2000;55:414-8.
47. 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* 2001;19:324-35.
48. Maderbacher H, Halaska M, Voigt R, Allossi S, Höfner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999;84:646-51.
49. Jünemann KP, Halasta M, Rittstein T, Mürtz G, Schnabel F, Brünjes R, Nurkiewicz W. Propiverine versus tolterodine: efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2005;48:478-82.
50. Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R, Wehnert J, Dreikorn K. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia- a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 1999;37:196-200.
51. Takayasu H, Ueno A, Tsuchida S, Koiso K, Kurita T, Kawabe K, Hanaoka K. Clinical evaluation of propiverine hydrochloride (P4) against pollakisuria and urinary incontinence.-A multicentre, placebo-controlled double-blind study. *Prog Med* 1990;153:459-71.
52. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJ. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity-results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007;51:235-42.
53. Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, Halaska M, Schubert G, Mürtz G, Frank M, Wieners F. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients- A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 2000;37:702-8.
54. Függen I, Hauri D. Trospium chloride: an effective option for medical treatment of bladder overactivity. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;38:223-34.
55. Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2002;40:295-303.
56. Alloussi S, Laval KU, Eckert R, Ballering-Brühl B, Groe-Freese M, Bulitta M, Schäfer M. Trospium chloride in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1998;1:439-51.
57. Cardozo L, Chapple R, Groe-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, Strösser W, Schäfer M. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *Brit J Urol* 2000;85:659-64.

58. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Ballering-Brühl B, Höfner K, Jonas U. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003;20:392-9.
59. Stöhler M, Bauer P, Giannetti BM, Richter R, Burgdörfer H, Mürtz G. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991;47:138-43.
60. Ersöz M, Tunç H, Şirzai H, Yıldız İ, Akyüz M, Özel S. Omurilik hasarlı olgularda hiperrefleks hipokomplian mesane tedavisinde trospium klorürün etkinliği ve tolerabilitesi. *Demet Sağlık Dergisi* 2006;4:20-3.
61. Horstmann M, Schaefer YA, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn* 2006;25:441-5.
62. Menarini M, Popolo GD, Benedetto PD, Haselmann J, Bödeker RH, Schwantes U, Madersbacher H. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: Is dose titration of benefit to the patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:623-32.
63. Jünemann KP, Fügsen I. Placebo-controlled, randomised, double-blind, multicentre clinical trial on the efficacy and tolerability of 1x40 mg and 2x40 mg trospium chloride daily for 3 weeks in patients with urge-syndrome. *Neurourol Urodyn*. 1999;18:375-6.
64. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9.
65. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU International* 2005;95:580-6.
66. Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005;23:248-52.
67. Hill S, Elhilali M, Millard RJ, Dwyer L, Lheritier K, Kawakami FT, Steel M. Long-term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analysis of results from a 2-year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2697-2704.
68. Chapple CR, 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* 2004;93:303-10.
69. Brunton S, Kuritzky L. Recent developments in the management of overactive bladder: focus on the efficacy and tolerability of once daily solifenacin succinate 5 mg. *Curr Med Res Opin* 2005;1:71-80.
70. Cardozo L, Castro-Diaz D, Gittelman M, Ridder A, Huang M. Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:512-9.
71. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, et al. Randomized, double-blind, placebo-and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:579-87.
72. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70.
73. Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: A pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:14-24.