

Aşırı Aktif Mesane

Pharmacological treatment



Dr.Kadir Ceylan

ELAZIG-2010

AŞIRI AKTİF MESANE

(Semptomaya dayalı tanımlama)

Sıkışma(sıkışma idrar kaçırmaması ile birlikte veya değil) genellikle sık idrar ve nokturi ile birlikte ***aşırı aktif mesane sendromu*** olarak tanımlanır

(Lokal patolojik ve metabolik hastalıklar dışlanmalıdır)

Abrams et al, Neurorol Urodynamics 2002

■ AAM %17

■ Yasam kalitesini bozar

İLK 10

(ABD:KRONİK HASTALIKLAR)

- KRONİK SINÜZİT
- ARTRİT
- SAMAN NEZLESİ-ALLERJİK RİNİT
- KALP HASTALIĞI
- YÜKSEK KOLESTEROL
- ASTİM
- KRONİK BRONŞİT
- İDRAR KAÇIRMA-AŞIRI AKTİF MESANE
- DİABET
- ÜLSER

Farmakoterapinin amacı:

- Aşırı aktif mesane semptomlarını
 - normal işemeyi bozmadan
 - diğer organları etkilemeden
- düzeltebilmektir..

TUVALET SIRASI



Aşırı Aktif Mesanede Tedavi

- ANTİMUSKARİNİKLER (Güncel tedavi)
- ANTİSPAZMODİKLER – Flavoxate
(Terkedilmesi gereken tedavi)
- β 3 agonistler (Gelecekteki tedavi)

Asetilkolin Reseptörleri

1.Nikotinik

2.Muskarinik

Muskarinik Reseptör Altı tipleri

M₁: Serebral korteks, hipokampus, salgı bezleri, sempatik ganglia

M₂: Hindbrain, kalp, düz kas

M₃: Serebral korteks, salgı bezleri (tükrük),düz kas

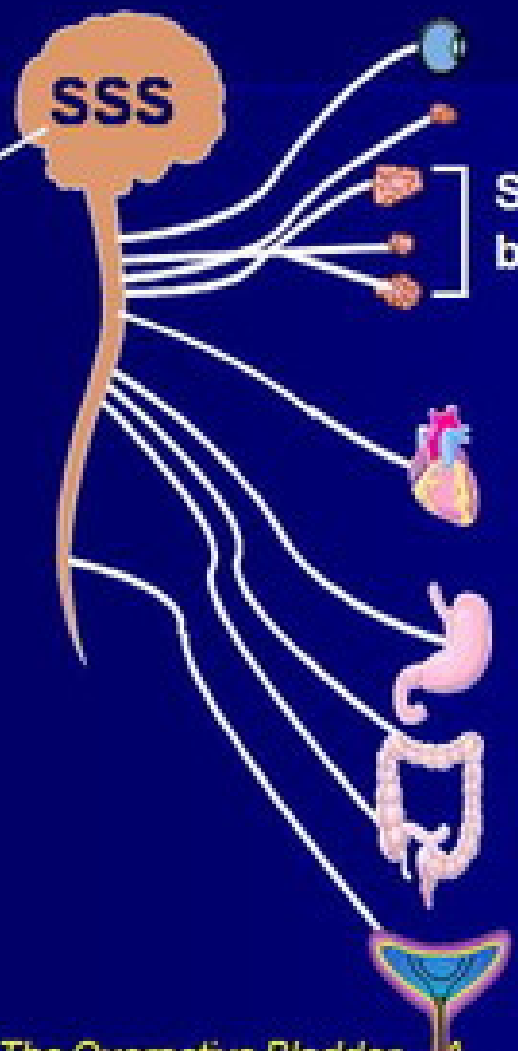
M₄: Basal forebrain, striatum

M₅: Substantia nigra

Chapple CR. *Urology*. 2000;55:33-46.

Caulfield M et al. *Pharmacol Rev*. 1998;50:279-290.

Muskarinik Reseptörlerin Dağılımı



- Halsizlik
- Uyku hali
- Hafıza ve algılama fonksiyonlarında bozulma

İris/silier body — Bulanık görme

Lakrimal bezler — Gözlerin kuruması

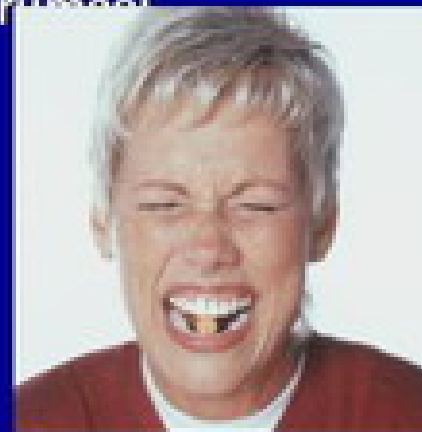
Salgı bezleri — Ağız kuruluğu

Kalp — Taşikardi

Mide ve ösofagus — Dispepsi

Kolon — Konstipasyon

Mesane (detrüsör kası)



ETKI MEKANİZMASI

- Detrusor kasını stabilize eder
 - Fonksiyonel mesane kapasitesini artırır
 - İstemsiz detrusor kasılmalarını azaltır
 - İlk idrar hissini geciktirir
 - Detrusor kasılmalarının ampuludunu azaltır
-

Anticholinergic Therapy

-Oxybutinin

-Trospium

-Tolterodine

-Propiverine

-Solifenacin

-Darifenacin

↓ Frequency

↓ Nocturia

↓ Micturitions /24h

↓ Incontinence episodes

↑ Bladder capacity

↑ PVR

↑ Side effects



KONTRENDİKASYONLARI

- Dar açılı glokom
 - Detrusor yetmezliği
 - Intestinal obs-atonı
 - Myastenia gravis
 - Kalp ritmi bozukluğu
 - Uyumsuz hasta
-

ICS- 2004 Monaco, antimuskarinikler

İlaç	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
Tolterodine	1	A
Trospium	1	A
Solifenacin	1	A
Darifenacin	1	A
Propantheline	2	B
Atropine	3	C

Oksibutinin

- Non selektif antimuskarinik,antihistaminik,lokal anastezik ve direkt kas gevşetici
 - Urge inkontinansta etkili
 - Plazma yarı omru 2 saat (n-desetil oksibutinin)
-

DOZ - ETKİNLİK

- Doz 3X5 mg p.o
 - Titrasyon gerekebilir
 - Semptomatik iyileşme % 50 (% 60-80)
 - Yan etki % 12-68
 - İlac bırakma % 3-45
-

Oksibutinin

- Şiddetli sistemik yan etkileri vardır.
- İnsanda parotis bezindeki muskarinik reseptörlere olan afinitesi mesanedeki muskariniklere olandan fazladır. Ağız kuruluğu kullananların 2/3 ünde görülür

Madersbacher H. Paraplegia 1991;29:84-89.

ALTERNATIF YOLLAR

- Intravezikal
 - Transdermal
 - Intravajinal ve rektal
-

TOLTERODIN

- Tersiyer amin-düşük lipofilik
 - Reseptöo alt gruplarına spesifik degil ancak tükrük bezlerine affinitesi oksibutuninden daha az
 - Plasebodan daha etkin
 - Etki 4 haftada ortaya çıkar ve 8 hf pik yapar
 - Iskandinav ülkelerinde en fazla recete ediliyor
-

-
- IDRAR SIKLIK VE KACIRMAYI AZALTIYOR
Apple , RA Urology 1997
 - Oksibutunin ile karşılaştırıldığında etkinlik aynı fakat yan etki ve hasta uyumu açısından üstün bulundu
Millard, Urology 1999
-

TROSPIYUM

- Kuarterner bir amonyum bileşigidir
 - Hem detrusor hem de ganglion hücrelerine etkilidir
 - Sit P 450 uzerinden etki etmez ve avantaj olusturur(Karaciger)
 - Reseptör alt gruplari üzerine selektif etkisi yoktur
-

1181 hastaya yapılan 12 hf çift kör bir çalışmada

- 1. grup trospiyum
- 2/grup plasebo

SONUÇLAR: İşeme sıklığı, urge inkontinans azalma ve işeme miktarında artma, yaşam kalitesinde artma

Zinner N et al J Urol 2004

Trospiyum

- 95 hasta (Spinal kord yaralanması ve hiperrefleks mesane),
- Trospium 40 mg/gün, Oksibutinin 15 mg/gün
- Klinik olarak her ikisi de eşit ancak Trospium'un yan etkileri daha az

Ağız kuruluğu (%4 vs %23)

İlacı bırakma (%6 vs %16)

Trospiumda daha düşük bulunmuştur.

Darifenacin

- Tersiyer amin
 - İlmli lipofilik
 - M3 selektivite yüksek, kompetitif inhibisyon
 - 7.5-15 mg formlar
 - Ağız kuruluğu ve konstipasyon
-

propiverin

- Antimuskarinik ve kalsiyum antagonisti
 - Oksibutinunden daha az yan etki
 - Biyoyararlanımı %50
 - 15 mg
-

OPERA Çalışması :

Uzun etkili oksibutinin ile tolterodinin karşılaştırılması

- 12 haftalık inceleme sonucu ikisi arasında fark yok ancak düzelme oksibutinin lehine
- Oksibutininde pollakuri daha azalmış
- İnkontinans da düzelme oksibutininde daha iyi
(% 23 e % 16.8 $p=0.029$)
- Her ikisi de iyi tolere edilmiş, ancak ağız kuruluğu oksibutinin de daha fazla
(% 29.7 ye % 22.3 $p<0.05$)

Diokno et al Mayo clin proc 2003

OBJECT Çalışması

- Oxybutinin ER 10 mg vs Tolterodine 2 mg BID :

12wsüre..randomize,ç,ift kör 378 olgu..urge ink epizodları, total inontinans ve freq.

Oxybutinin ER DAHA ETKİLİ, Yan Etkiler benzer....(ağız kuruluğu % 28/ 33)

Trospiyum vs oksibutinin vs tolterodin

- Trospiyum ile oksibutinin benzer düzelmeler sağlıyor, ancak yan etki profili trospiyum lehine

Halaska M et al World J Urol,2003

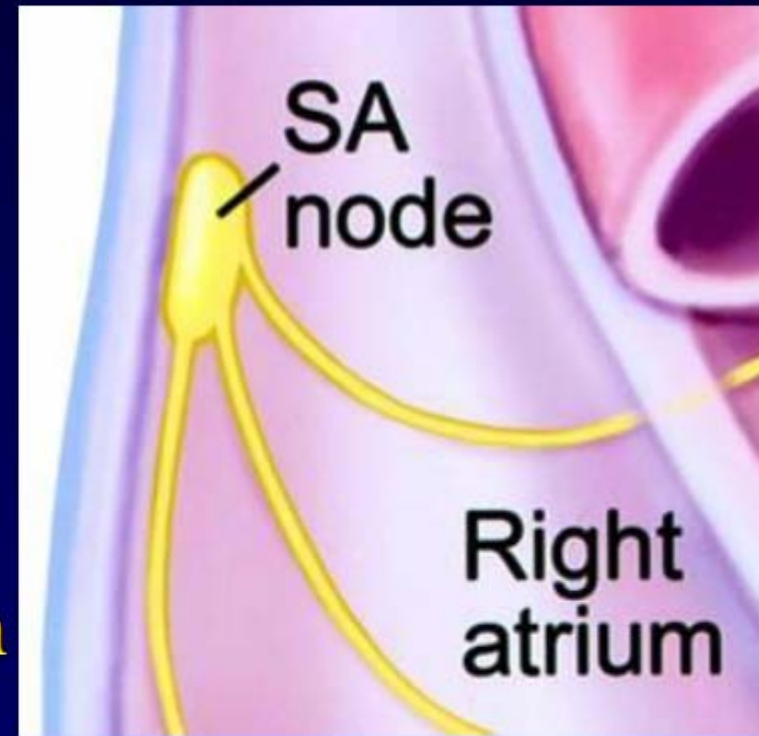
Madersbacher, H. BJU 1995.

- **Plasebo kontrollü 234 hasta üzerinde tolterodin ile trospiyumun teropatik etkinliği ve yan etki profili benzer bulunmuştur. Plaseboya kıyasla trospiyumda işeme sıklığı daha az**

**Jünemam KP ve Al-Sukhri S Neurol Urodyn
2000**

Muskarinik Reseptörler – Sinoatriyal Nod

- Vagal stimulasyon sonucu asetilkolin salınır
- Asetilkolin muskarinik reseptörleri aktive eder
- Sinoatriyal Nodda bulunan muskarinik reseptörler, asıl olarak M_2 subtipindedirler
- M_2 reseptör aktivasyonu sinüs atım hızını yavaşlatır ve;
- M_2 reseptör blokajı kalp atım hızında artışa yol açar



-
- KALP HIZI - Q.T. İNTERVALI

DARİFENASİN

Ağız kuruluğu önemliyse: PATCH ya da
JEL FORMU OLAN İLAÇ –
OKSİBÜTİNİN

KOGNİTİF FONKSİYONLARIN KORUNMASI

- Beyin konsantrasyonu düşük
 - M1 selektivitesi azlığı
yan etki azaltıyor
-

-
- Oksibutunin kognitif fonksiyonlari etkiliyor
 - Solifenasin ve trospiyumun insan alısmasi yok
 - Tolterodin sınırlı alısması
 - Darifenasin etkilemiyor
-

-
- Karaciger fonksiyonu:
TROSPIYUM
-

Overactive bladder in children

Management objectives

- normalize the micturition pattern
- normalize bladder overactivity
- normalize pelvic floor overactivity
- cure incontinence
- control infection
- alleviate constipation
- treat behavioral problems

Urotherapy

- Voiding and drinking chart
 - for diagnosis / progress during therapy
- Posture on toilet
 - optimal relaxation of the pelvic-floor
- Manual testing
- Relaxation biofeedback training
 - muscle activity is recorded as a visual signal
- Uroflowmetry and uroflow biofeedback
 - direct visualization of the curve during voiding
- Wetting alarms



Overactive bladder in children

Pharmacological treatment

Oxybutinin

Tolterodine

Propiverine

Trospium

Alpha-blockers

Have all been used in children: data on large RCT's available.

Seem to be safe and show (some) efficacy.

Placebo effect is significant.

Currently many drugs for LUT conditions are off-label and not licensed for pediatric use.

Yang, 2003 / Cain, 2003 / Munding, 2003

Bolduc, 2003 / Reinberg 2003 / Raes, 2003 / Lopez Pereira, 2003 / Surehkamar 2003

Uyku ve Antimuskarinikler

- Her üç ajanı karşılaştıran bir uyku çalışmasında; oksibutinin ile REM de bozulma, uyku supresyonu ve hafif sedasyon, trospiyum ve tolterodinden daha fazla

Diefenbach et al Clin Drug Invest 2003

- 50 yaş üzeri BOS a penetrasyon artıyor, 50 yaş üzeri tolterodin ve oksibutinin REM uykusunu bozarken trospiyum etkilemiyor. İleri yaşta tolterodinin BOS a geçişi artıyor mu?

Diefenbach et al Am Urol Gynecol 2004

Edwards K ve O'Connors RS J Am Geriatr Soc 2002

SONUC

- ILAC SEÇİMİ HASTAYA BAĞLI OLMALIDIR
 -
 - % 40-60 BASARILI TEDAVI
(%60-40 BASARISIZ)
-

REFRAKRTOR AAM

- HASTA İLACI KULLANMAK İSTEMEZ
 - 3 İLAC BAŞIRISIZ
 - YAN ETKILER ON PLANDA
-

BASARASISIZ TEDAVI NEDENLERI

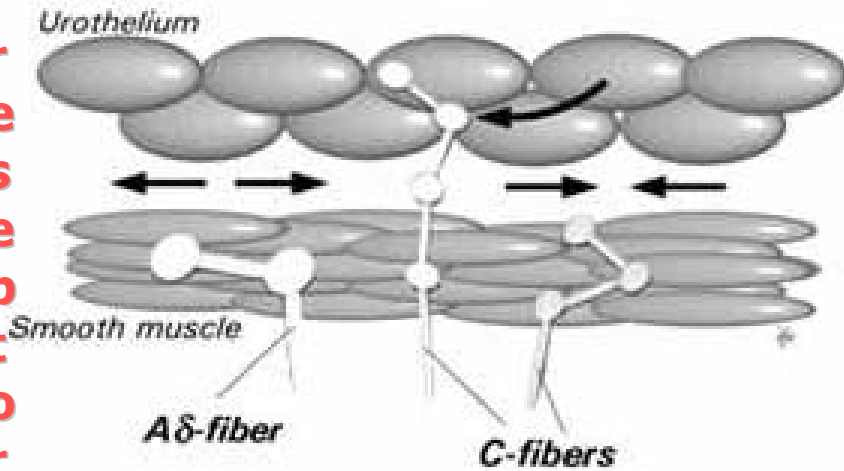
- MYOJENIK
 - GENETIK
 - RESEPTOR UPREGULASYONU
 - DIET
 - KOMPLIANS YAN ETKILER
 - URETELYUM VE SUBURETELYUMUN TAM BILINMEYEN FONKSIYONLARI
-

Dolum

V
a
n
i
l
o
i
d
r
e
s
e
p
t
o
r
l
e
r
i

- Afferent uyarıların oluşması (pelvik, hipogastrik, pudental)

Mesane mukozası gerilir \longrightarrow ATP \longrightarrow Afferent liflerin aktivasyonu



A Delta (miyelinli)

C (myelinsiz)

kapsasain

- transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1).
 - Depolarizasyon – uyarılma-refraktor period
 - Defonksiyon-damages peripheral terminals
 - inhibitory modulation of afferent nerves
 - Tek doz etkin
 - poor bladder compliance
 - neurologically normal patients with sensory urgency and detrusor instability
 - Agri- instilasyon rahatsızlık hissi
-

Resiniferatoxin

- potent vanilloid
 - decrease frequency incontinence episodes
 - increasing bladder capacity (neurogenic detrusor overactivity)
 - decreasing urinary frequency and incontinence
-

botulinum toxin

- Presinaptik alanda asetilkolini bloke eder (kimyasal denervasyon)
 - botulinum toxin-A
 - well tolerated
 - decreases urinary incontinence
 - repeated after 4-6 months
 - clean intermittent catheterization
-

NICE GUIDANCE, 2006

- AAM tedavisinde ilk planda davranış tedavisi önerilmelidir.
- Oxybutinin ilk önerilecek tedavi ajanı olmalıdır.
- Tolterodine, ER oxybutinin, Transdermal Oxybutinin, darifenacine, solifenacine veya Trospium Oxybutinin IR'nin tolere edilemediği olgularda kullanılmalıdır.

KANITA DAYALI TIP AÇISINDAN ANTİMUSKARİNİK TEDAVİLER

- ❖ Plasebo kontrollü Prospektif Randomize çalışmalar;
 - Tüm antimuskarinik-antikolinergik ilaçlarda;
 - ✓ Hem semptomatik hem ürodinamik anlamlı iyileşme var
 - ✓ Mesane kapasite ve kompliansında belirgin düzelme var
 - Oxybutynin'de ağız kuruluğu ve konstipasyon daha fazla,
 - Propiverine'de GIS, SSS, KVS ve Görme yan etkisi daha fazla.

-
- Antikolinerjikler AAM şikayetlerinde anlamlı iyileşme
 - Yaşam kalitesi orta derecede düzelme
 - En sık yan etki ağız kuruluğu
 - İlaça uyum sorunu var
 - İyileşme uzun dönemde kalıcı olduğu yada ilaç kesildikten sonra devam ettiği konusunda veriler yetersiz
-

-
- Oksibutinin ve tolterodin başarıları benzer ancak ağız kuruluğu-ilaç bırakma tolterodinde daha az, uzun etkili formunda benzer
 - Transdermal formunda etkiler benzer ancak cilt reaksiyonları fazla ilaç kesilmesi fazla

(Cochrane database of systematic reviews 2005)

Ilac problemleri

- AAM kronik bir hastalıktır ve uzun dönem tedavi gerektirmektedir
 - Semptomlarda anlamlı düzelme sağlanmakta fakat yan etkiler dolayı tedavi bırakılıyor
 - Oksibutinin kullanan hastaların % 80 i 6 ay içinde bırakıyor
-

B3 adreno reseptör agonistleri

DETRÜSÖR

UROTELİUM

Urotelyum kaynaklı
NO olmayan bir
inhibitör sentezine yol
açıyorlar.

(Murakami, henüz
yayınlanmamış data)