

Pedriatrik Ürolojide Alfa-1 Reseptör Bloker Kullanım Alanları

Areas of Alpha-1 Receptor Blocker Usage in Pediatric Urology

Ali Atan¹, Fazli Polat¹, Zafer Turkyilmaz², Kaan Sonmez²

¹ Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye

² Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye

ÖZET

Pedriatrik üroloji pratiğinde alfa-1 reseptör blokeri ilaçların kullanım alanları disfonksiyonel miksiyon ve üriner sistem taş hastalığıdır. Güncel bilgiler ışığında alfa-1 reseptör blokeri ilaçlar hem disfonksiyonel miksiyonu olan hem de 5-10 mm büyüklüğünde ureter taşı olan çocukların bir kısmında faydalı olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, alfa-1 reseptör bloker, miksiyon bozukluğu, taş hastalığı

Geliş Tarihi: 30.03.2020

Kabul Tarihi: 03.04.2020

ABSTRACT

The areas of usage of alpha-1 receptor blocker drugs in pediatric urology practice are dysfunctional micturition and urinary stone disease. In the light of current information, it may be said that alpha-1 receptor blocker drugs are beneficial in some of the children with both dysfunctional micturition and ureter stones of 5-10 mm in size.

Key Words: Children, alpha-1 receptor blocker, dysfunctional voiding, stone disease

Received: 03.30.2020

Accepted: 04.03.2020

ORCID ID: A.A.0000-0002-7114-068X, F.P. 0000-0002-1219-5082, Z.T.0000-0003-3464-962, K.S.0000-0002-3914-7128

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Prof. Dr. Fazli Polat, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, 06550 Beşevler, Ankara, Türkiye E-posta: dr.fpolat@mynet.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.112>

GİRİŞ

Alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar erişkin üroloji pratiğinde en fazla kullanılan medikasyonlardır. En yaygın kullanım endikasyonu ise Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ile ilişkili Alt Üriner Sistem Yakınmaları (AÜSY) tedavisidir. Bu kullanımın başlaması prostat stromasının ve mesane boynunun, alfa-1 reseptörlerden zengin olduğunun saptanmasından sonra olmuştur (1). Günümüzde sıklıkla kullandığımız alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar terazosin, doksazosin, alfuzosin, tamsulosin ve silodosin'dir. Farmakolojik çalışmalarda alfa-1 reseptörlerin, alfa-1a, alfa-1b ve alfa-1d gibi bazı alt tiplerinin olduğu saptanmıştır. Alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar bu reseptörleri etkileme düzeylerine göre farmakolojik üroselektif ve üroselektif olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Alfa-1a reseptörlerin özellikle prostat içerisinde, alfa-1b reseptörlerin vasküler sistem, santral sinir sistemi, dalak ve akciğerde ve alfa-1d reseptörlerin mesane ve spinal kordda bulunduğu gösterilmiştir. Çoğunlukla alfa-1a reseptörünü bloke eden tamsulosin ve silodosin farmakolojik üroselektif olarak kabul edilir iken terazosin, doksazosin ve alfuzosinin farmakolojik olarak üroselektif olmadıkları bilinmektedir(2).

Yaklaşık son 50 yıllık dönemde yaygın olarak erişkin hastalarda kullanılan alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar ile elde edilen kapsamlı deneyimler sonucu bu ilaçların pediatrik yaş grubunda da bazı endikasyonlar için kullanımı gündeme gelmiştir. Pediatrik hasta grubunda alfa-1 reseptör blokerlerinin kullanım alanları miksiyon bozukluğu (nörojenik ve nörojenik olmayan) ve üriner sistem taş hastalığıdır (Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi (ESWL) sonrası ve medikal ekspulsif tedavi olarak).

Miksiyon bozukluğu

Alfa-1 reseptör blokerlerinin mesane boynunda yaptıkları relaksasyon nedeni ile çeşitli nedenlere bağlı meydana gelen mesane boynu disfonksiyonu ve yetersiz mesane boşalması yakınması olan çocuk hastalarda yakınmaların giderilmesinde fayda sağlamıştır. Nörojenik veya nörojenik olmayan miksiyon bozukluğu olan yaşları 3 ile 15 yıl arasında değişen 17 çocuk hastanın dahil olduğu erken dönem bir çalışmada alfa-1 reseptör blokleri ilacın etkisi incelenmiştir. Bu çocuklarda etiyojoloji Hinman sendromu, tembel mesane sendromu, posterior uretral valv, miyelomeningosel ve Prunne Belly sendromu idi. Alfa-1 reseptör bloker olarak doksazosin akşamları kullanılmıştır. Başlangıç dozu 0.5-1 mg arasında iken alınan cevaba göre doz artımı yapılmıştır. Hastalar semptom düzeyi, idrar akım hızı ve postvoiding rezidüel (PVR) idrar miktarı açısından değerlendirilmiştir. Tedavi ile hastaların %82'sinde mesane semptomlarında ve/veya mesane boşalmasında düzelleme sağlanmıştır. On hastada PVR azalması, üç hastada idrar akım hızında artma görülmüştür. Bu etkinliğin yanında ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (3). Bu çalışma alfa-1 reseptör blokleri ilaçların miksiyon bozukluğu olan çocuklardaki etkisinin gösterildiği ilk çalışma olması açısından çok önemlidir. Aynı araştırmacı grubunun daha sonra yaptıkları benzer bir çalışmada, miksiyon bozukluğu ve üriner retansiyon yakınması olan 55 çocukta alfa-1 reseptör blokleri ilaç ile semptomatik düzelleme ve PVR idrarda azalma teyit edilmiştir (4). Donohoe ve arkadaşlarının çalışmasında ise primer mesane boynu disfonksiyonu olan 34 çocukta alfa-1 reseptör blokleri ilaç ile idrar akım hızında düzelleme, PVR idrar azalması ve EMG'de gecikme süresinde azalma saptanmıştır (5). Ülkemizden bir çalışmada ise disfonksiyonel miksiyonu olan çocuklarda alfa-1 reseptör blokleri ile pelvik taban fizyoterapisi karşılaştırılmıştır (6). Her iki tedavi benzer düzeyde idrar akım hızını arttırdı ve PVR düzeyini azaltmıştır. Ancak aileler alfa bloker tedavisinden daha fazla memnun olduklarını ifade etmişlerdir. Kramer ve arkadaşları ise disfonksiyonel miksiyonu olan çocuklarda ilk randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır (7). Bu çalışmada alfa-1 reseptör blokleri (doksazosin 0.5 mg) ve plasebo grubunda idrar akım hızı ve PVR idrar açısından farklılık bulunmaz iken üriner inkontinans ve disfonksiyonel miksiyon yakınmalarının düzelmesi açısından bir eğilim bulunmuştur.

Üriner sistem taş hastalığı:

Tüm üriner sistem taş hastalığının %1'den fazlası onsekiz yaş altı hastalarda görülmektedir ve Orta Doğu bölgesinde metabolik, anatomik, enfeksiyöz, nutrisyonel ve ırksal faktörlere bağlı olarak pediatrik taş hastalığı çok sık görülmektedir (8). Çocuk hastalarda üriner sistem taş hastalığı tedavisi, medikal tedaviden endoskopik yöntemlere ve açık cerrahiye kadar değişen bir geniş bir yelpaze de yapılır. Her bir hasta için seçilecek tedavi şekli taşın lokalizasyonuna, büyüklüğüne, kompozisyonuna, üriner sistem anatomisine, sahip olunan teknolojiye, tedavi maliyetine, hekimin ve hasta yakınlarının tercihine bağlı olarak belirlenir(9).

a. Medikal ekspulsif tedavi(Taş düşürme tedavisi)

Taşın lokalizasyonuna ve büyüklüğüne bağlı olarak medikal ekspulsif tedavi (MET) uygulanabilir. Üriner sistem taş hastalığının yaklaşık %20 kadarı ureter taşlarından oluşur. Ureter taşlarının ise %70 kadarı distal ureterde lokalizedir (10). Medikal ekspulsif tedavi özellikle bu taşlar için uygundur. Medikal ekspulsif tedavi için kullanılan alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar ureterin peristaltik aktivitesini bozmadan koordinasyonsuz kasılmaları önleyerek etkinliğini oluşturur(11). Pediatrik yaş grubunda 3 mm'den küçük taşların spontan olarak düşebildiği ancak büyüklüğü ≥ 4 mm olan taşların tedavi gerektirdiği bildirilmektedir (12, 13). Bu veriler ışığında 4-10 mm arası distal ureter taşlarının MET için uygun olduğu söylenebilir.

Sayed ve arkadaşlarının bir çalışmasında 5-10 mm büyüklüğünde distal ureter taşı olan 90 hastaya tamsulosin tedavisi verilmiştir. Tamsulosin verilen ve verilmeyen gruplarda taş düşme oranı %88.9 ve %51.2, taşın düşme süresi 7.32 ve 12.53 gün olarak saptandı. Tamsulosine bağlı bir yan etkinin olmadığı belirtilmektedir (14). Prospektif, randomize başka bir çalışmada distal ureter taşı olan çocuklarda alfa-1 reseptör blokleri ilaçların etkinliği incelendi. Bu çalışmada hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba ibuprofen ve tamsulosin, ikinci gruba sadece ibuprofen verildi. Ortalama taş büyüklüğü ilk grup için 8.2 mm, ikinci grup için 7.8 mm idi. Tamsulosin dozu çocuk yaşına göre ayarlandı. Dört yaş üzeri çocuklara 0.4 mg/gün, 4 yaş altı çocuklara 0.2 mg/gün tek dozda tamsulosin verildi. Dört hafta sonra yapılan değerlendirmede başarı ilk grupta %87.8, ikinci grupta %64.2 olarak saptandı. Alfa-1 reseptör blokleri tedavisinin etkinliği 5 mm'den küçük ve 5 mm üzeri taşlar için farklı bulunmadı. Yazarlar alfa-1 reseptör blokleri ilaçların 5-10 mm arası distal ureter taşları için faydalı olduğunu ifade etmişlerdir (15). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ortalama yaşları 6.6 yıl olan distal ureter taşı bulunan 50 çocuk hasta 2 gruba ayrıldı. Üç hafta süreyle bir gruba sadece ibuprofen, bir gruba ibuprofen ve doksazosin (0.03 mg/kg) verildi. Sadece ibuprofen verilen grupta taş düşme oranı %28.6 iken ibuprofen ve doksazosin kombinasyonu verilen grupta bu oran %70.8 olarak bulundu. Buna ek olarak, renal kolik sıklığı ve analjezik ihtiyacı açısından da kombinasyon grubu daha faydalı saptandı (16). Tasian ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 mm'den küçük ureter taşı olan hastalar 2 gruba ayrıldı. Bir gruba tamsulosin verilir iken diğer gruba analjezik verildi. Taş düşme oranı tamsulosin grubunda %55, analjezik grubunda %44 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (17). İki meta-analiz çalışmasında da alfa-1 reseptör blokleri ilaçların medikal ekspulsif tedavi amacıyla kullanımlarının faydalı olduğu saptanmıştır (18, 19). Baretto ve arkadaşları'nın Cochrane verilerinin derlendiği çok yeni makalelerinde alfa-1 reseptör blokleri ilaçların taş düşürme oranını arttırdığı, ilaca bağlı yan etkilerin veya komplikasyonların ise artmadığı belirtilmektedir (20). Son Avrupa Üroloji kılavuzlarında erişkinlerde medikal ekspulsif tedavi için alfa-1 reseptör kullanımı desteklenir iken pediatrik hasta grubunda etkinlik ve yan etkiler ile ilgili net veriler olmadığı için bir kanaat verilmemektedir (21, 22). Bu veriler ışığında kılavuz düzeyinde bir öneri olmasa da klinik çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçlarına göre pediatrik hastalarda distal ureter taşları için alfa-1 reseptör blokerlerinin faydalı olduğu söylenebilir.

b. ESWL sonrası adjuvan tedavi olarak:

ESWL, pediatrik yaş grubunda tüm lokalizasyonlardaki taş hastalarında oldukça sık uygulanan bir tedavi yöntemidir (22). ESWL sonrası rezidüel taş parçalarının düşmesini kolaylaştırmak için alfa-1 reseptör blokerleri kullanılmıştır. Telli ve arkadaşlarının çalışmasında 10-20 mm renal pelvis taşı olan, pediatrik hastalarda (ortalama yaşı 6.6 yıl) ESWL sonrası taş parçalarının düşmesi açısından stent takılması, alfa bloker ilaç (doksazosin 0.03 mg/kg) ve konservatif takibin etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada stent takılmasının ve alfa-1 reseptör blokleri kullanımının ESWL sonrası taşsızlık oranı ve komplikasyonlar açısından izlemeye bir üstünlük göstermediği ancak bu uygulamaların taşın düşme süresini kısalttığı saptandı (23). Başka bir çalışmada tek renal pelvis taşı nedeniyle ESWL yapılmış pediatrik yaş grubu hastaların bir grubuna ESWL sonrası tamsulosin (0.01 mg/kg günde tek doz) ve parasetamol verilir iken bir gruba sadece parasetamol verilmiştir. Bu çalışmada ortalama hasta yaşı 3.5 yıl iken ortalama taş büyüklüğü 1.2 cm'dir. Yazarlar tamsulosin verilmesinin taşsızlık oranını arttırmadığını belirtmektedirler (24). Mevcut sınırlı verilere dayalı olarak ESWL sonrası taş parçalarının düşmesini kolaylaştırmak için beklenen faydayı sağlamadığı görülmektedir. Daha kapsamlı çalışmalardan elde edilecek sonuçlar ile bu konu hakkında net bir kanaatimiz oluşacaktır.

Sonuç olarak, pediatrik hastalarda alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar miksiyon bozukluğu olan çocuklarda faydalı olabilmektedir. Üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda medikal ekspulsif tedavi amacıyla kullanımı konusunda faydalı olduğu yönünde veriler vardır. Ancak ESWL sonrası kullanım ile ilgili henüz yeterli deneyime sahip değiliz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *BJU* 1975; 27: 193-202.
- Roehrborn CG and Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 171: 1029-35.
- Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 1999; 162:1064-67.
- Cain MP, Wu SD, Austin PF, Herndon CD, Rink RC. Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. *J Urol* 2003; 170, 1514-5.
- Donohoe JM, Combs AJ, and Glassberg KI. Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents II: results of treatment with alpha-adrenergic antagonists. *J Urol* 2005; 173, 212-6.
- Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Akman S, Melikoglu M et al. Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *J Urol* 2005; 174, 1612-5.
- Kramer SA, Rathbun SR, Elkins D, Karnes RJ and Husmann DA. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. *J Urol* 2005; 173, 2121-4.
- Chimenz R, Cannavò L, Viola V, Di Benedetto V, Scuderi MG, Pensabene L et al. Pediatric urolithiasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(5 Suppl. 1): 39-44.
- Bensalah K, Pearle M, Lotan Y. Cost-effectiveness of medical expulsive therapy using alpha-blockers for the treatment of distal ureteral stones. *Eur Urol* 2008; 53: 411-9.
- Carstensen HE, Hansen TS. Stones in the ureter. *Acta Chir Scand* 1973; 433: 66-71.
- Beach MA, Mauro LS. Pharmacologic expulsive treatment of ureteral calculi. *Ann Pharmacol* 2006; 40: 1361-8.
- Van Savage JG, Palanca LG, Andersen RD, Rao GS, Slaughenhoupt BL. Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the american urological association guidelines in adults. *J Urol* 2000; 164: 1089-93.
- Abhishek, Kumar J, Mandhani A, Srivastava A, Kapoor R, Ansari MS. Pediatric urolithiasis: experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 825-30.
- Sayed MA, Abolyosr A, Abdalla MA, El-Azab AS. Efficacy of tamsulosin in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 59-62.
- Mokhless I, Zahran AR, Youssif M, Fahmy A. Tamsulosin for the management of distal ureteral stones in children: a prospective randomized study. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 544-8.
- Erturhan S, Bayrak O, Sarica K, Seckiner I, Baturu M, Sen H. Efficacy of medical expulsive treatment with doxazosin in pediatric patients. *Urology* 2013; 81: 640-3.
- Tasian GE, Cost NG, Granberg CF, Pulido JE, Rivera M, Schwen Z, et al. Tamsulosin and spontaneous passage of ureteral stones in children: a multi-institutional cohort study. *J Urol* 2014; 192: 506-11.
- Velazquez N, Zapata D, Wang HH, Wiener JS, Lipkin ME, Routh JC. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2015. 11: 321-7.
- Tian D, Li N, Huang W, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of adrenergic alpha-antagonists in treatment of distal ureteral stones in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *J Ped Surg* 2017; 52: 360-5.
- Baretto L, Jung JH, Abdelrahim A, Ahmed M, Dawkins GPC, Kazmierski M. Reprint – Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children: A Cochrane Review. *Can Urol Assoc J* 2019; 13(10): 334-41.
- Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. Urolithiasis. https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3_4; 2020.
- Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Nijman JM, Silay MS, Stein R, Tekgül S. https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3_14, 2020.
- Telli O, Gokce MI, Ozturk E, Suer E, Mermerkaya M, Afandiyev F et al. What is the best option for 10-20mm renal pelvic stones undergoing ESWL in the pediatric population: stenting, alpha blockers or conservative follow-up? *J Pediatr Surg* 2015; 50(9): 1532-4.
- Shahat A, Elderwy A, Safwat AS, Abdelkawi IF, Reda A, Abdelsalam Y et al. Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study. *J Urol* 2016; 195: 1284-8.