

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN SEMPTOMATİK TEDAVİSİNDE DOKSAZOSİNİN ETKİNLİĞİ

Ahmet Kiper* ❖ M. Abdurrahim İmamoğlu** ❖ Hasan Bakırtaş*** ❖
Göksel Göktuğ**

ÖZET

Benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüktif şikayetleri olan 60 hastanın 30'una plasebo, diğer 30'unada selektif alfa-1 reseptör blokörü olan doksazosin uygulanarak, çift kör paralel bir çalışma yapıldı ve sonuçları değerlendirildi. Doksazosin verilen hastalarda maksimum ve ortalama akım hızı istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi ($p < 0.001$). Miksiyon süresi, maksimum akıma erişme süresi ve rezidüel volüm parametrelerinde anlamlı oranda düzelme görülürken, mesane kapasitesi ve prostat volüm değerlerinde değişiklik oluşmadı. Klinik olarak irritatif ve obstrüktif prostat semptomlarının IPSS yöntemine göre doksazosin grubunda %66, plasebo grubunda %24 oranında düzeldiği saptandı. Yan etkiler doksazosin grubunda yaklaşık %10 oranında tolere edilebilir düzeyde oluştu.

Sonuç olarak benign prostat hiperplazisine bağlı obstrüktif şikayetleri olan hastalarda alfa-adrenerjik tonusun giderilmesinde doksazosin etkili ve güvenli bir ilaçtır. Ameliyat istemeyen veya genel durumu ameliyata uygun olmayan hastalarda doksazosinin alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülebileceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: BPH, Selektif Alfa-1 Reseptör Blokerleri, Doksazosin

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF DOKSAZOSIN IN THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

A double-blind parallel study was performed using 60 patients with complaints of infravesical obstruction due to benign prostatic hyperplasia. One half of the patients were given placebos and the other half Doksazosin, an alpha-1 blocker. Maximum mean flow rates showed a statistically significant increase in patients in the Doksazosin group ($p < 0.001$). Although there was no difference in bladder capacity or prostate volume, there was a significant improvement in total flow time, time to maximum flow and residual volume in the Doksazosin group. Using the IPSS method, irritative and obstructive symptoms were found to have improved by 66% and 24% in the Doksazosin and placebo groups, respectively. Side effects were found in 10% of patients in the Doksazosin group, but these side effects were tolerable.

We found Doksazosin to be an effective and reliable drug for decreasing alpha adrenergic tonus in patients with obstructive symptoms due to benign prostatic hyperplasia. We believe that Doksazosin can be used as an alternative treatment method for patients with BPH who are not suitable candidates for surgery and others who do not want to undergo surgery.

Key Words: Benign Prostatic Hyperplasia, Selective Alpha-1 Receptor Blockers, Doksazosin

*SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Üroloji Kliniği Doç. Dr.

**SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Üroloji Kliniği Uzm. Dr.

***SSK Ankara İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği Uzm. Dr.

Benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüksiyon genellikle orta ve ileri yaş grubu erkeklerin önemli sorunlarından birisidir. Sekizinci dekattaki erkeklerin yaklaşık %90'ında BPH varlığı ve buna bağlı sekonder problemlerin azımsanmayacak ölçüde olduğu otopsi raporlarına dayanılarak bildirilmektedir (1).

Prostat obstrüksiyonu olan hastaların çoğunda idrar akımına direncin artmasının ana nedeni büyümüş olan bezin statik etkisidir. Ancak semptomların kütleli büyüklükle doğru orantılı olmaması, prostatik dokuda yer alan adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile idrar akımının zorlaşması, obstrüksiyonun değişken komponenti olan alfa-adrenerjik sistem üzerinde çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır. Bu konuda önceleri nonselektif alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ve daha sonra selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokörleri üzerinde yapılan araştırmalar obstrüktif ve irritatif semptomlarda kısmi bir düzelme olduğunu göstermiştir (2,3).

Biz burada uzun yarılama ömrüne sahip selektif alfa-adrenerjik reseptör blokörü olan doksazosinin BPH semptomları üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla, plasebo kontrollü çift kör çalışma yaptık ve sonuçları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırdık .

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize prostatizm yakınmaları ile müracaat eden hastalardan, dijital rektal muayene ile BPH tespit edilen, ilave üriner (daimi sonda, ürolitiazis, mesane tümörü, prostat ca, şüpheli infeksiyon) ve nörolojik patolojisi olmayan ve kendilerine uygulanacak tedaviyi kabul eden hastaları araştırma grubuna aldık.

Tüm hastalara tedavi öncesi rutin idrar ve kan analizleri, intravenöz pyelografi, postvoiding sistografi, ultrasonografik prostat ağırlığı ve PSA ölçümleri yapıldı. Ayrıca hastalara ürodinamik testler uygulandı ve tüm hastaların tedavi öncesi şikayetleri IPSS (International Prostate Symptom Score) yöntemi ile puanlandı. Hastalar random olarak plasebo ve doksazosin grubuna ayrıldılar. Doksazosin uygulanan hastalara 1. hafta akşamları 1mg, 2.hafta 2mg ve 3. haftadan itibaren 1 ay

süre ile 4mg doksazosin tablet oral yoldan verildi. Hastalar her doz artırılışında kontrole çağırılarak ilacın etkinliği, yan etkiler ve arteriyel kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Aynı işlemler benzer tedavi protokolündeki plasebo grubuna da uygulandı. Altı haftalık tedavi sonunda hastalar 2. kez ürodinamik teste tabi tutuldu ve semptomlar IPSS'na göre yeniden skorlandı. Sonuçların istatistiksel analizinde "t" anlamlılık testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışma grubuna alınan toplam 85 hastanın 60'ında (30 doksazosin, 30 plasebo) karşılaştırma yapılabilecek düzeyde sonuç alındı. Çalışma dışı kalan 25 hastanın 14 ü doksazosin, 11 i de plasebo grubundaydı. Hastalarla yapılan görüşmelerde, kontrollere gelmeme sebepleri 16 hastada ikinci bir ürodinamik teste isteksizlik, 6 hastada birinci ürodinamik çalışmadan sonra gelişen enfeksiyon ve 3 hastada da (ki bunlar plasebo grubundaydı) tedaviden fayda görmeme nedeniyle ilaç alımını yarıda bırakma olarak tesbit edildi. Doksazosin ve plasebo grupları yaş ve prostat ağırlığı yönünden uygun eşleşmişti. $p>0.5$ (tablo-1)

Her iki gruptaki ürodinamik analizlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı (tablo-2).

Mesane kapasitesi her iki grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik göstermedi. Maksimum akım hızı ve ortalama akım hızı doksazosin grubunda tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) oranda yükselirken plasebo grubundaki değişiklikler anlamlı bulunmadı. Yine aynı şekilde doksazosin grubunda, maksimum akım hızına erişme süresi, miksiyon süresi ve rezidüel idrar volümü değerlerinde tedavi öncesine göre belirgin bir düzelme gözlemlendi.

IPSS sonuçları tedavi öncesine göre her iki grupta düzeldi. Bu oran doksazosin grubunda %66, plasebo grubunda %27 olarak bulundu $p<0.001$ (tablo-3).

Tedavi süresince doksazosin grubunda 3 hastada başağrısı ve hafif başdönmesi gözlemlendi. Bu hastalara semptomatik tedavi uygulandı ve ilaca

Tablo 1: Hastaların yaş ve prostat ağırlık ortalamaları.

	Yaş ortalaması	Prostatik ağırlık
Doksazosin	62	33,3
Plasebo	59.4	31,4
p>0.5		

devam edildiğinde yan etkilerin tolere edildiği gözlemlendi. Hiçbir hastamız yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmadı.

TARTIŞMA

İnsanlarda mesane boynu, mesane tabanı, üretra ve prostat kapsülünün düz kasları sempatik sinirler ile innerve edilmektedir (4,5). Learmonth deneysel olarak hipogastrik sinir uyarılmasının mesane tabanında kontraksiyona yol açtığını göstermiştir (6). Buna paralel olarak nonselektif alfa-1 reseptör blokörleri ile yapılan çalışmalar sonunda istirahat halindeki üretra basıncının düşürüldüğü gözlenmiştir (7,8). Prostat dokusunda hem alfa-1 reseptörleri hemde alfa-2 reseptörleri bulunmasına karşın düz kasların kasılmasında alfa-1 reseptörlerin sorumlu olduğu, alfa-2 reseptörle-

rin ise özellikle noradrenalin salgılamasını kontrol eden feed-back mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir (9,10,11,12). Nonselektif alfa-1 reseptör blokörlerin kullanımı ile bu mekanizma ortadan kalkmakta, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi gibi istenmeyen yan etkiler oluşabilmektedir. Selektif alfa-1 reseptörlerinin prostat obstrüksiyonu tedavisinde kullanımı, prazosin ile yapılan deneylerden sonra yaygınlaşmıştır. Özellikle Hedlund, Martarona ve Kirby'nin bu konuda yaptıkları çalışmalar sonucunda maksimum idrar akım hızının yaklaşık %40 oranında arttığı, irritatif semptomların azaldığı gösterilmiştir. Yan etki oranları her üç araştırmada da tolere edilebilir bir düzeyde bulunmuştur (13,14,15).

Deneysel araştırmalarda uzun yarılanma ömrüne sahip olan selektif alfa-1 reseptör blokörlerinin bulunması ile hem kullanım kolaylığı hemde ilacın akşam alındığında yan etkilerin uyku periyoduna denk gelmesi nedeni ile bu tür ilaçların daha güvenli olabileceği fikrini gündeme getirmiştir.

Doksazosin, 2 saat içinde kanda pik düzeye çıkmakta ve yaklaşık 22 saatlik bir yarılanma öm-

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası ürodinamik analiz sonuçları.

	Doksazosin		Plasebo	
	TÖ	TS	TÖ	TS
Mesane kapasitesi(ml)	366	331	367	354
	0.2>p>0.1		p>0.5	
Maksimum Akım Hızı (ml/sn)	9,4	13,1	12,7	13,2
	p<0.001		p>0.5	
Ortalama Akım Hızı (ml/sn)	5,1	7,06	4,4	4,8
	p<0.001		0.5>p>0.2	
Maks. Akım Hızına Erişme Süresi (sn)	16,05	8,4	24,7	23,4
	p<0.001		p>0.5	
Miksiyon Süresi (sn)	60,3	51,2	67,6	68,3
	0.05>p>0.02		p>0.5	
Rezidüel Volüm (ml)	42,2	14,3	108	89
	P<0.001		0.5>p>0.2	

(TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası)

Tablo 3: IPSS sonuçları.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Düzelme Yüzdesi
Doksazosin	625	212	66
		P<0.001	
Plasebo	696	521	24
		P<0.001	

rüne sahip bulunmaktadır (16,17). Danimarka, İngiltere, Hollanda, Kanada ve ABD’de yapılan beş ayrı çalışmanın derlendiği ve ortak sonuçların bildirildiği çalışmada, maksimum akım hızında %4,4 ile %28,6 arasında değişen düzelme oranları bildirilirken Boyarsky kriterlerine göre değerlendirilen subjektif irritatif semptomlarda %31 ile %60 arasında iyileşme oranları bildirilmiştir. Bu oranlar plasebo grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Yan etkilerin baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı gibi hafif semptomlar olarak %7,7 ile %15,3 arasında değişen oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (18).

Bizim çalışmamızda maksimum akım hızı, doksazosin grubunda %39, plasebo grubunda ise %4 oranında düzelme gözlemlendi. Bu oranlar ortalama akım hızında %38 ile %9 olarak görülmektedir. Voiding time, maksimum akım hızına erişme süresi ve rezidüel volümde doksazosin grubunda plasebo grubuna göre belirgin bir azalma görülmektedir. Anılan çalışmalarda rezidüel idrar miktarındaki azalmanın %11,8 ile %30,2 arasında değiştiği, bu oranın plasebo grubunda yaklaşık

%7 olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oranlar doksazosin grubunda %66, plasebo grubunda ise %17 olarak çıkmaktadır. IPSS ile hesaplanarak yapılan semptom puanlamasındaki düzelme doksazosin grubunda %66 ve plasebo grubunda %24 olarak gözlenmiştir. Yan etkiler ise, araştırmamızda yaklaşık %10 oranında bulundu ve şiddeti hiçbir hastada ilacı kesmeyi gerektirecek ölçüde olmadı.

Aynı parametreleri daha önce prazosin ile yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda benzer oranlar gözlemekteyiz. Doksazosinin, prazosine göre daha kullanılabilir olması, tek doz alınabilmesinden ve yan etkisinin ilacın akşamları alındığında uyku dönemine rastlamasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak doksazosinin BPH’ya bağlı şikayetleri olan hastalarda semptomatik tedavi için güvenli ve etkili olduğu görülmektedir. Operasyon düşünülmeden veya durumu ameliyata uygun olmayan hastalarda alternatif bir tedavi olarak uygulanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Sagalowsky AI, Wilson JD: Hyperplasia and carcinoma of the prostate; In; Wilsob JD, Braundwald E, Isselbacher KJ et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. 12. New York, Mc Corow Hill, 1991; Pp 1629-1632.
2. Abrams PH, Shah PJR, Stone R, Choa RG: Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine. Br J Urol: 1982; 54: 527-530
3. Caine M, Perlberg S, Shapiro A : Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction. J Urology 1981; 17: 542-546.
4. Caine M, Raz S, Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975; 47:103
5. Ek A, Aim P, Anderson KE, Persson CGA: Adrenoreceptor and cholinoreceptor mediated responses of the isolated human urethra. Scand J Urol Nephrol 1977; 11:97
6. Learmonth KR: A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. Brain 1931; 54: 147-176
7. Boreham PF, Braitwaite P, Milewski P, Pearson H : Alpha-adrenergic blockers in prostatism. Br J Surg 1977, 64: 756
8. Gerstenberg T, Blaabjerg J, Nielsen ML, Clausen S : Phenoxybenzamine reduces bladder outlet in benign prostatic hyperplasia. A urodynamic investigation. Invest Urol 1980; 18: 29
9. Furuya S, Kumamota Y, Yomayama E et al; Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J Urol 1982, 128:836
10. Gosling JA: The distribution of noradrenergic nerves in the lower urinary tract. Clin Sc: 1986; 70/Suppl.14): 36-45
11. Caine M, Pfau A, Perlberg S: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br J Urol 1976; 48: 255
12. Hedlund H, Anderson KE, Larson B: Alpha-adrenoreceptors and muscarinic receptors in the isolated human prostate. J Urol 1985; 34:1291
13. Hedlund H, Anderson KE; Ek A: Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J Urology : 1983; 130: 275-278
14. Martarona G, Gilberti C, Damonte P, Ciprandi G, Dirienzo W, Giuliani L: The effect of prazosin in benign prostatic hypertrophy a placebo controlled double blind study. IRCS Med Sci, 1984; 12: 11-12
15. Kirby RS, Coppinger SWC, Corcoran MO, Chapple CR, Flannigan M, Milroy EJJ: Prazosin in treatment of prostatic obstruction.: A placebo controlled study. Br J Urol 1987; 60: 136-143
16. Lepor H, Baumann M, Shapiro E : Binding and functional properties of doksazosin in the human prostate adenoma and canine brain. Prostate. 1990; 16: 29-38
17. Young RA, Brogden RN : Doksazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in mild to moderate hypertension. Drugs, 1988; 35: 525-541
18. Yangnest RA, Chapple CR: For the doksazosin study groups: Efficacy and safety the alpha-blocker doksazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia (analysis of 5 studies). Eur Urol 1993; 24: 319-326