

# BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN MEDİKAL TEDAVİSİNDE ALFUZOSİN'İN ETKİNLİĞİ

## THE EFFICACY OF ALFUZOSIN IN THE MEDICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

ORHAN İ., ERGİN E., ONUR R., HAYIT H., ARDIÇOĞLU A., BAYDINÇ C.

### ÖZET

Bu çalışmada, benign prostat hiperplazisinin medikal tedavisinde, selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri olan alfuzosinin etkinliği araştırıldı. Bu amaçla BPH nedeniyle alt üriner sistem semptomlu 30 hasta alfuzosin, 25 hasta plasebo grubu olarak çalışmaya alındı. Alfuzosin grubundaki hastalara günde üç doz halinde 2.5 mg alfuzosin verildi. Hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 4, 8, 12. Haftalarında uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), üroflow (Qmax), rezidüel idrar, arteriyel kan basıncı ve diğer yan etkiler açısından değerlendirildi. Alfuzosin alan grupta 4. Haftadan itibaren IPSS'de azalma (p:0.007) anlamlı olduğu, plasebo grubunda ise bu değerlerde anlamlı bir değişim olmadığı saptandı (p:0.53, p:0.161). Her iki grupta da rezidüel idrar ve kan basıncında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir azalma saptanmadı (p>0.05).

Sonuç olarak alfuzosin BPH'nın medikal tedavisinde, etkili ve güvenle kullanılacak bir ilaçtır.

### ABSTRACT

The efficacy of alfuzosin, an alpha-1 selective adrenoceptor blocker in the medical treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia was assessed. 30 patients with lower urinary tract symptoms because of benign prostatic hyperplasia were grouped as alfuzosin group and 25 patients with similar symptoms were grouped as placebo group. Patients in alfuzosin group were treated with a total of 2.5 mg alfuzosin per day in three divided doses. All patients were evaluated before treatment and at the fourth, eighth and twelfth weeks of treatment by international prostate symptom scores (IPSS), maximum urinary flow rate, residual urine, arterial blood pressure and reviewed for several side effects. There was a significant decrease in IPSS (p:0.001) especially after the fourth week and an increase in maximum urinary flow rate (p:0.0007) in the alfuzosin group, whereas placebo group showed no statistically significant difference among these parameters (p:0.53 - p:0.161). It was not determined any significant difference between two groups before and after treatment in respect to residual urine and blood pressure.

In conclusion, alfuzosin can be used safely and effectively for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia.

**ANAHTAR KELİMELER:** Benign prostat hiperplazisi, Alfa 1 adrenerjik reseptör blokleri, Alfuzosin.

**KEY WORDS:** Benign prostatic hyperplasia, Alpha adrenergic blocker, Alfuzosin.

Dergiye geliş tarihi: 14.08.1998

Yayına kabul tarihi: 30.09.1998

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı / ELAZIĞ

## GİRİŞ

BPH (Benign prostat hiperplazisi) etyolojisi, halen daha kesin olarak bilinmeyen ve yaşlı erkeklerde en sık rastlanan benign bir tümördür. Prostat bezinin hem stromal hem de glandüler elemanlarının proliferasyonu sonucu oluşan BPH, klinik olarak genellikle AÜSS (alt üriner sistem semptomları) ile ortaya çıkmaktadır. Prostatizm semptomları olarak adlandırılan bu bulgular, BPH'nin statik, dinamik ve mesane komponentlerinin bütününe ilgilendiren bir sonuçtur.<sup>1</sup>

BPH tedavisinde altın standart olarak kabul edilen ve halen Amerika Birleşik Devletlerinde katarakt operasyonlarından sonra en sık yapılan operasyon olan TUR-P (transüretral prostat sezeksiyonu) sonrasında, hastaların % 5-35'inde semptom skorlarında düzelme saptanmaması ve % 10 hastada reoperasyon gerekmesi, daha az invazif tedavi modellerinin arayışına neden olmuştur (2,3). Bu nedenle fitoterapi, kolesterol düşürücü ajanlar ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin medikal tedavide alternatif olarak kullanılması yaygınlaşmıştır. Özellikle BPH'nin dinamik komponentine bağlı AÜSS'lu hastaların tedavisinde alfa-1 reseptör blokerlerinin medikal tedavide kullanımı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, BPH'nin medikal tedavisinde alfa-1 reseptör blokeri olarak alfuzosin etkinliğini araştırmak için 30 hastalık çalışma grubunun tedavi ve yan etkiler açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca 25 hastalık plasebo grubundaki veriler de istatistiksel olarak irdelendi.

## MATERYAL VE METOD

Eylül 1997- Şubat 1998 tarihleri arasında prostatizm semptomları (IPSS>7) nedeniyle polikliniğimize başvuran 55 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi ayrıntılı anamnez, fizik muayene, idrar ve biokimya tetkikleri ve PSA ile değerlendirildi. Yaş ortalaması 64.47±5,06 (56-79) olan 30 hasta alfuzosin, yaş ortalaması 65.28±6,05 (54-57) olan 25 hasta plasebo grubu olarak ayrıldı.

Nörojen hastalık, üretra darlığı, diabetes mellitus, geçirilmiş mesane boynu veya üretra operasyonu bulunan, prostat kanser şüphesi olan

(rektal muayene ve/veya PSA>4ng/ml), akut üriner retansiyon anamnezi olan, antikolinergikler vs. ilaç kullanan, üroflowda Qmax değeri>15 ml/sn olan hastalar çalışmaya alınmadı. Üriner infeksiyon saptanan hastalar, çalışmaya alınmadan önce tedavi edildi. Ayrıca hematüri saptanan ve kreatinin düzeyi yüksek bulunan hastalar, çalışma dışında bırakıldı. Hastaların hepsinden tedavi öncesi onay alındı.

Otuz hastalık gruba üç defa 2.5 mg alfuzosin (toplam doz 7.5 mg/gün), 25 hastalık gruba ise plasebo başlandı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 4, 8, 12. Haftalarında uluslararası prostat semptom skoru, üroflow (Life-tech, Urolab Janus System III V 3.6, rezidüel idrar (ml) (abdominal ultrasonografi ile), kan basıncı (mm Hg) ve diğer yan etkiler açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analizler Student's-t testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastalık alfuzosin uygulanan grubun ortalama PSA değeri 1.8±0.71 ng/ml (1-3), 25 hastalık plasebo grubunun PSA değeri ise 2.8±0.70 ng/ml (1-2.8) olarak saptandı.

Tedavi öncesi alfuzosin verilecek 30 hastanın ortalama IPSS'ü 16.3±4.32 (8-35) ve Qmax değeri 10.07±2.95 ml/sn (3-14) olarak saptandı. Rezidüel idrar miktarı 66.±30.81 ml (10-180) olarak belirlendi. Kan basıncı değerleri ise 139/81 mm Hg olarak ölçüldü.

25 hastalık plasebo grubunda IPSS'ü 15.64±4.97 (8-35), Qmax değeri 9.96±1.18 ml/sn (6-14), rezidüel idrar 71.2±30.46 ml (10-150), kan basıncı 140/77 mm Hg olarak belirlendi.

Tedavi sonrası 4. Haftada alfuzosin alan grupta IPSS 12.9±4.02 (5-29), Qmax 12.37±3.07 ml/sn (3-18) olarak belirlendi. Plasebo grubunda ise IPSS 14.7±64.79 (8-33), Qmax 10.76±2.13 ml/sn (6-18) saptandı.

8. haftada alfuzosin alan grupta IPSS 12.9±4.09 (5-28), Qmax 12.77±2.75 ml/sn (4-18), plasebo grubundaise IPSS 14.64±4.01 (8-30), Qmax 10.52±1.09 ml/sn (6-17) olarak saptandı.

Tedavinin 12. Haftasında alfuzosin alan grupta IPSS'ü  $11.57 \pm 5.05$  (3-30), Qmax  $13.1 \pm 2.32$  ml/sn (6-18), rezidüel idrar  $50.17 \pm 30.70$  ml (5-170), kan basıncı 135/76 mm Hg olarak belirlendi. Plasebo grubunda ise bu değerler sırasıyla  $14.64 \pm 4.16$  (8-30)  $10.48 \pm 3.44$  ml/sn (5-18)  $68.52 \pm 23.50$  ml (10-140), 140/74 mm Hg olarak belirlendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4, 8, 12. Haftalardaki IPSS, Qmax, rezidüel idrar ve kan basıncı değerleri tablo 1, 2 'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak alfuzosin kullanılan 30 hastalık grupta tedavinin 4. haftasından itibaren IPSS ve üroflowda (Qmax değerlerinde) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağlanırken, plasebo grubunda olumlu sonuç elde edilememiştir. Bunun yanında hem alfuzosin kullanılan, hem de plasebo grubundaki hastalarda rezidüel idrar ve kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1,2,3).

Ayrıca hastaların hiçbirinde hipotansiyon saptanmamakla birlikte, alfuzosin alan gruptaki 4 (% 13) hastada baş dönmesi, 2 (% 3) hastada baş ağrısı, 2 (% 3) hastada da kırıklık ve halsizlik şikayeti dışında yan etki saptanmadı.

## TARTIŞMA

BPH tedavisinde altın standart tedavi modeli olarak kabul edilen TUR-P sonrası hastaların % 5-35'inde semptomların devam etmesi ve tedavi sonrası % 15 hastada erektil disfonksiyon, % 1.5 mortalite oranının saptanması, tedavide daha az invazif modellerinin geliştirilmesine neden olmuştur.<sup>4,5,6</sup>

BPH'da ortaya çıkan alt üriner sistem semptomlarında mesane boynunun dinamik patofizyolojisinin de etkili olduğunun saptanması, bazı medikal tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir.<sup>7,8,9</sup> Özellikle mesane boynu ve prostat düz kas tonusunda alfa-1 adrenerjik reseptörlerinin etkin rol oynadığı ve bu reseptör blokerlerinin, BPH'nın dinamik komponentine etkili olduğunun saptanması, tedavide yeni bir çıkış açmıştır.<sup>7,8</sup>

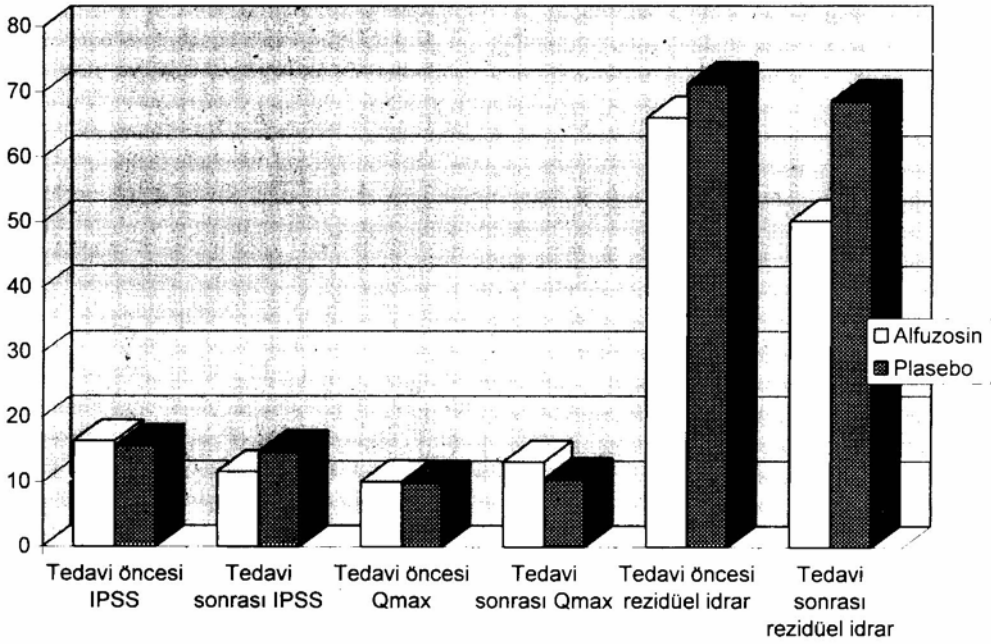
Selektif bir alfa-1 adrenerjik reseptör blokere olan alfuzosin, Ramsey, Jardin, Hansen'in geniş serili araştırmalarıyla BPH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>10,11,12</sup>

**Tablo 1.** Alfuzosin alan grupta tedavi öncesi ve tedavinin 4, 8, 12. Haftalarında saptanan IPSS, Qmax, kan basıncı ve rezidüel idrar değerleri.

	IPSS	Üroflow Qmax(ml/sn)	Rezidüel idrar(ml)	Kanbasıncı (mmHg)
Tedavi öncesi	16,30±4,32	10,07±2,95	66±30,81	139±11,25/81±9,23
4.Hafta	12,90±4,02 (p:0,001)	12,37±3,07 (p:0,007)		
8.Hafta	12,09±4,09 (p:0,007)	12,77±2,75 (p:0,001)		
12.Hafta	11,57±5,05 (p:0,001)	13,10±2,32 (p:0,001)	50,17±30,70 (p:0,054)	135,67±8,58/76,67±9,22 (p:0,116)/(p:0,085)

**Tablo 2.** Plasebo alan grupta tedavi öncesi ve tedavinin 4, 9, 12. Haftalarında saptanan IPSS, Qmax, kan basıncı ve rezidüel idrar değerleri.

	IPSS	Üroflow Qmax(ml/sn)	Rezidüel idrar (ml)	Kanbasıncı (mlHg)
Tedavi öncesi	15,61±4,94	9,96±1,88	71,2±30,46	140,40±10,20/77,6±8,79
4.Hafta	14,76±4,79 (p:0,530)	10,76±2,13 (p:0,161)		
8.Hafta	14,64±4,01 (p:0,436)	10,52±1,09 (p:0,349)		
12.Hafta	14,64±4,16 (p:0,425)	10,48±3,44 (p:0,558)	68,52±23,20 (p:0,579)	140±9,57/74,6±8,53 (p:0,9)/(p:0,181)

**Tablo3.** Tedavi öncesi ve sonrası IPSS, Qmax ve rezidüel idrar parametrelerinin değişimi.

Hansen 205 hastalık çalışma grubunda alfuzosinle semptom skorlarında % 38 azalma, Qmax değerinde ise % 45 artış saptamıştır.<sup>10</sup> Jardin alfuzosinin semptom skorunda % 42 iyileşme, Qmax değerinde % 24 artış belirlenmiştir.<sup>13</sup> 30 hastalık, 12 hafta süreyle alfuzosin tedavisi uyguladığımız çalışma grubumuzda, semptom skorunda % 29 azalma, Qmax değerinde ise % 22.5 artış belirlendi. 25 hastalık plasebo grubundaki sonuçlar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Alfa reseptör blokerlerinin olası sistemik yan etkilerine, selektif alfa-1 blokerlerinde oldukça düşük oranlarda rastlanmaktadır. Geniş hasta serileri ile yapılan güvenilirlik çalışmalarında alfuzosine karşı intolerans oranı % 3.7 olarak bildirilmektedir.<sup>14</sup> Genellikle tedavi başlangıcının ilk haftasında ortaya çıkan ve tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen başlıca yan etkiler sempatik blokerlerin vazodilatasyon etkisiyle meydana gelmektedir. Başdönmesi (% 1.3), kırgınlık hissi (0.5), baş ağrısı (% 0.4), hipotansiyon (% 0.4) bu mekanizmayla ortaya çıkabilecek yan etkilerdir. Ayrıca hastaların % 0.4'ünde gastrointestinal yan etkiler saptanmıştır.<sup>14</sup> Çalışma grubumuzda 4 (% 13) hastada tedaviyi kesmeye-

cek oranda baş dönmesi, 2 (% 3) hastada baş ağrısı, 2 (% 3) hastada da halsizlik hissi saptandı.

Alfuzosinin kan basıncı üzerine olan etkisinin, hastanın tedavi başlangıcındaki kan basıncı değerine göre değiştiği bildirilmektedir.<sup>10</sup> Normotansif (diastolik kan basıncı 90 mm Hg) olan hastalarda kan basıncındaki değişikliklerin anlamlı düzeyde olmadığı, hipertansif (diastolik kan basıncı 90 mm Hg) olan hastalarda ise bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir.<sup>10</sup> Tüm dünyadaki ölümlerden, etyolojik faktör olarak, % 25-55 oranında kardiovasküler hastalıkların sorumlu olduğu bildirilmekle birlikte, hipertansiyonun bu risk faktörlerinin başında geldiği saptanmıştır.<sup>15</sup> Ayrıca hipertansif hasta popülasyonunda, kan basıncındaki 2 mm Hg'lik bir düşmenin koroner arter hastalığını % 6 azaltacağı bildirilmektedir.<sup>15,16</sup> 60 yaş üzerindeki popülasyonun % 50'sinde hipertansiyon, % 50'sinde BPH, % 25'inde ise her iki hastalığın saptanacağı bildirilmektedir.<sup>15</sup> Bu yönüyle BPH hasta grubunun hipertansiyon açısından da tedavi edilmesi mantığı ile, alfa-1 reseptör blokerlerinin tedavideki etkinliği giderek daha fazla kabul görmektedir.<sup>14,15,16</sup> Çalışma grubumuzda tedavi öncesi 3 (% 10) hastada hipertansiyon saptandı ve

bu hastalarda kan basıncı regülasyonu için alfuzosin tek başına yeterli oldu. Tüm hastaların arteriyel kan basınç-larında ise tedavi öncesi ve sonrası anlamla bir fark saptanmadı.

Lukacs alfuzosin tedavisi uyguladığı 5849 hastalık çalışma grubunda, 12 aylık bir süre tedavi sonrası, erektil fonksiyonların anlamlı olarak düzeldiğini bildirmiştir.<sup>17</sup> Hipertansiyon gibi erektil disfonksiyonu olan hastaların da BPH ile aynı yaş grubunda görülme sıklığı göz önüne alındığında alfa-1 reseptör blokerleri ile bu patolojilerin monoterapisi mümkün olacaktır.

Lefevre kediler üzerinde intravenöz olarak alfuzosin, prazosin, terazosin uygulayarak yapmış olduğu çalışma sonucunda alfuzosinin daha üroselektif olduğunu, kan basıncı düşürecek dozlardan, daha düşük dozlarda bu etkiye sahip olduğunu bildirmiştir.<sup>18</sup>

## SONUÇ

BPH'lı hastalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, alt grup olarak bu hastaların hipertansif ve erektil disfonksiyonlu hastalar olduğu ortaya çıkmaktadır. Selektif alfa-1 reseptör blokeri olan alfuzosinle bu üç patolojiye de etkin olacak bir monoterapi, tedavi maliyeti, uygulama kolaylığı, düşük morbidite ve mortalite imkanı sağlayacaktır. İleride daha selektif reseptörlerin bulunması ve bunlara yönelik yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi, BPH tedavisinde medikal tedavinin kullanımı arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kirby RS: Profile doxazosin in hypertensive with benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Prac suppl.* 74:23, 1994.
2. Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al: Transurethral prostatectomy: Practical aspects of the dominant operation in American urology. *J Urol.* 141:248-251, 1989.
3. McConnell JD, Barry MJ, Brukewitz RC, et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline No.8, AHCPR Publication No.94-0582. Rockville MD: Agency for Health Cure Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994.
4. Timothy JC. Risk/Benefit issues in the different

- approaches to the therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 29:374\_376, 1996.
5. Doerflinger D, England DM, Madsen PO, et al: Urodynamical and histological correlates of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 140:1490\_1494, 1998.
6. Lepor H, Rigand G: The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. *J Urol.* 143:533-537, 1990.
7. Caine M, Raz S, Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol.* 47:193-202, 1975.
8. Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol.* 136:1-4, 1986.
9. Christmas TJ, Kirby RS: Alpha-adrenoreceptor blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 9:36-40, 1991.
10. Hansen BJ, Nordling J, Mensink A HJA, Walters S, et al: Alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Effects on symptomscores, urinary flow rates and residual volume. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Urol Nephrol suppl.* 157:169-176,1994.
11. Jardin A, Bensadoun H, Belauche-Cavallier MC, et al: Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet.* 337:1450-1461, 1991.
12. Ramsey JWA, Scott GI, Whitfield HN: A double-blind controlled trial of a new -1 blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. *Br J Urol.* 57:657-659, 1985.
13. Buzelin JM, Geffrioud-Ricouard C, Delauche\_Cavallier MC, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of sustained release alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 153 suppl: 274A,1995.
14. Lukacs B, Blondin P, Louret D et al: Safety profile of 3 month therapy with alfuzosin in 13389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol.* 29:29-35,1996.
15. Boyle P, Napolkov P: The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomittant hypertension. *Scand J Urol Nephrol.* 29:7-11, 1995.
17. Lukacs B, Leplege PJ: Hypertension, diabetes mellitus and blood groups in benign prostatic hyperplasia.*Br J Urol.* 138:795-798,1987.
18. Lefevre-Borg F, Lechaire J, O'Connor S. In vivo uroselectivity of alfuzosin compared to prazosin and terazosin. *Br J Pharmacology.* 106:84 P, 1992.