

# SEMPTOMATİK BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN ERKEN MEDİKAL TEDAVİSİNDE DÜŞÜK DOZ TERAZOSİNİN ETKİNLİĞİ

## THE EFFECTIVENESS OF LOW DOSE TERAZOSİN ON EARLY MEDICAL TREATMENT OF SYMPTOMATIC BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

ÇAŞKURLU, T\*., TAŞÇI, A.İ\*., GÜRBÜZ, G\*., BAYKAL, M\*\*., AKBULUT, H\*., SEVİN, G\*.

### ÖZET

Benign Prostat Hiperplazilerinin (BPH) semptomlarının tedavisinde selektif Alfa1 blokerlerin etkin olduğu ve istatistiksel olarak tedavi edici değerlerinin olduğu gösterilmiştir. Yeni ve uzun etkili selektif Alfa1 blokeri olan Terazosin'in prostatizm semptomlarına olan etkileri ve üroflowmetride akım hızlarında yaptığı değişiklikleri değerlendirmek amacıyla semptomatik BPH'lı 15 hastaya 1 mg/gün dozunda 50 gün süreyle akşamları tek doz olacak şekilde Terazosin verilmiştir. Hastaların semptomları Boyarsky semptom indeksine göre tedaviden önce ve sonra sorgulanmış, ayrıca tedaviden önce yapılan üroflowmetri tedavi bitiminde tekrarlanmıştır.

1 mg/gün dozdaki terazosin BPH'in obstrüktif ve iritativ semptomlarını sırasıyla %80 ve %71 azalttığı ve üroflowmetrik olarakda maksimal ve ortalama akım hızlarında sırasıyla %41 ve %59'luk anlamlı düzelmeler oluşturduğu tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak hasta seçimi iyi yapıldığında yüksek selektif ve uzun etkili bir alfa bloker olan Terazosin'in düşük dozlarda bile herhangi bir yan etkiyle karşılaşmaksızın hem semptomlarda anlamlı düzelmeler oluşturduğu hem de üroflowmetri kriterlerinde anlamlı düzelmeler yaptığı tesbit edilmiştir.

### SUMMARY

It has been shown that selective Alpha 1 blockers are effective on symptoms of BPH and their therapeutic effects were statistically significant. In order to assess the effects of Terazosin, a novel and long term highly selective Alpha 1 blocker, on prostatism symptoms and uroflowmetry rate changes; Terazosin was given to 15 patients with symptomatic BPH as a single evening dose of 1 mg for 50 successive days.

Symptoms were assessed with Boyarsky symptom score index before and after treatment along with flowmetric measures. Terazosin, with the dose of 1 mg per day, was found to decrease obstructive and irritative symptoms of BPH as 80% and 71% consecutively and uroflowmetric results indicated significant improvement at maximum and mean flow rates as 41% and 59% consecutively.

As a result, it was found that Terazosin, a highly selective and long acting Alpha 1 blocker caused significant improvement both at symptoms and uroflowmetric criteria, even at low doses and without any side effect if patients were selected appropriately.

(\* ) Vakıf Gureba Hastanesi Üroloji Kliniği

(\*\* ) Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği

**ANAHTAR KELİMELEER:** BPH, Terazosin, tedavi.

**KEY WORDS:** BPH, Terazosin, treatment

## GİRİŞ

Terazosin yüksek selektif (1) ve uzun etkili (2) Alfa 1 adrenoseptör antagonisti bir ilaçtır. İnsan prostatında eş yoğunlukta Alfa 1 ve Alfa 2 adrenoseptörler mevcuttur (3,4). Prostat düz adalelerinin gerginliğini sağlayan ise sadece Alfa 1 adrenoseptörlerdir (5). Terazosin, prostat düz adalelerinde, prostatik kapsülde, proksimal üretrada ve mesane tabanında etki ederek üretral basıncı, mesane çıkışındaki direnci ve dolayısıyla da semptomatik BPH da semptomları azaltmaktadır (6,7). Selektif olduğu için yan etki insidensi düşüktür, uzun etkili olduğu için de günde tek doz kullanılabilirdiğinden hastalarca tedaviye uyum kolaydır (8). BPH'ın medikal tedavisinde amaç prostatizmin zahmet verici semptomlarının düzeltilmesi, mesane disfonksiyonlarının ve tekrarlayıcı üriner infeksiyonların azaltılması ve idrar retansiyonunun hafifletilmesidir (8). Tedavi endikasyonunu verirken en sık klinik semptomları rahatlatmak amacı öne çıkar. Tedavi alternatiflerinin yararlılığını değerlendirirken genellikle semptom skorlarındaki düzelme ve üroflow değerlerindeki artış kullanılır. Biz düşük dozla (1 mg/gün) yaptığımız bu çalışmamızda yüksek dozlarda etkinliği ispat edilen Terazosin'in semptomatik BPH tedavisindeki tedavi etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Nisan 1993 - Nisan 1994 tarihleri arasında prostatizm yakınmaları ile polikliniğimize başvuran ve yapılan değerlendirmelerinde üroflowmetride kesin obstrüksüyon bulgusu olarak tanımlanan 10 ml/sn'nin (9) üzerinde maksimal akım hızı olan ve rezidüel idrar miktarları 100 ml'den az olan 15 erkek hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalarda prostat kanseri, diyabet, üriner infeksiyon, hipertansiyon ve kalp yetmezliği nedeniyle sürekli ilaç kullanma ve üretra stenozunun klinik ve laboratuvar bulguları olmasına dikkat edilmiştir. Hastaların şikayetle-

ri Boyarsky semptom skorlamasına göre sorgulanarak skorlanmış ardından ultrasonografi ile rezidüel idrar miktarları ölçülmüştür. Üroflowmetrik çalışma Dantec Menuet ürodinami cihazı ile yapılmıştır. Eğer işlenen volüm 150-500 ml sınırları dışında ise üroflowmetri tekrarlanmıştır. Hastalara gece yatmadan bir saat önce 1 mg Terazosin verilmiş ve ilaç kullandıkları sürece rutin tansiyon takipleri yapılmıştır. 50 günlük tedavinin sonunda semptom indexi, üroflowmetri ve ultrasonografi tekrarlanmış ve bulgular istatistiksel olarak student t testi ile değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Hastaların yaşları 54 ila 69 arasında değişmekteydi (Ortalama yaş: 62.5). Hiçbirisinde üriner infeksiyon yoktu ve rezidü miktarları tedavi öncesinde ortalama 40 cc (0-80 cc arasında değişiyordu) olarak bulundu. Obstrüktif semptomlarda düzelme %80.2, iritatif skorlarda düzelme %71 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üroflowmetride maksimal akım hızı %41, ortalama akım hızı %59 artmıştır. Akım zamanı %32 azalmış, maksimal akıma ulaşma süresi %41 düzelmiştir. Bütün bu kriterlerdeki düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rezidü miktarı tedavi sonrasında ortalama 20 ml (0-50 ml) ye azalmıştır. Ancak rezidüel idrar miktarı azalması geniş bir değişim aralığına sahip olduğundan sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p<0.1). Hastaların tamamı tedaviye uyum göstermiş ve hiçbirisinde ortostatik hipotansiyona rastlanmamıştır. Tedavinin sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

BPH tedavisini gerektiren nedenler içerisinde en sık prostatizmden yakınan ve bunun düzeltilmesini isteyen hasta şikayetleri gelir (10). Prostatizm yakınmaları ile polikliniklere başvuran ve yapılan muayeneden sonra USG, üroflowmetri gibi tetkikler yaptıktan sonra henüz operasyonu için karar verilmeyen has-

**Tablo 1:** Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi.

	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>Tedavi sonrası</u>	<u>% değişim</u>	<u>p</u>
Obstrüktif skorlar	7.6 (±1.3)	1.5 (±0.3)	%80.2	<0.001
İrritatif skorlar	3.8 (±0.7)	1.1 (±0.3)	%71	<0.001
Maksimal akım hızı (ml/sn)	11.7 (±0.5)	16.5 (±1.7)	%41	<0.001
Ortalama akım hızı (ml/sn)	5.8 (±1.1)	9.4 (±0.7)	%59	<0.001
Flow time (sn)	33.6 (±5.6)	22.6 (±10.2)	%32	<0.005
Maksimal akıma kadar geçen süre (sn)	13.1 (±5.0)	7.6 (±3.3)	%41	<0.001
Yapılan idrar (ortalama) (cc)	204 (±45)	218 (±65)	%6	anlamsız

talarda semptomlara yönelik medikal tedavi gerekmektedir. Bu amaçla günümüzde birçok tedavi ajanları mevcuttur ve alfa adrenoseptör blokerleri bunlardan birisidir.

Semptomatik BPH'lı erkeklerin infravezikal obstrüksüyonlarının dinamik bileşeni prostatik kapsüldeki, prostat adenomundaki ve mesane boyundaki Alfa 1 adrenoseptörlerin oluşturduğu kontraksiyonlar aracılığıyla tayin edilir ve mesanede alfa 1 adrenoseptörler seyrek olarak bulunduğundan alfa 1 adrenoseptörleri bloke eden medikal tedavi mesane fonksiyonlarını inhibe etmeksizin mesane çıkışı obstrüksüyonunu azaltacaktır (11). 1976'da Caine ve arkadaşlarının nonselektif Alfa bloker olan Fenoksibenzaminin etkin olduğunu bildirmesinden sonra (12) geçen iki dekata yakın sürede birçok klinik çalışmalar yapılmıştır ve çoğunluğu Caine'nin bulgularına paralel sonuçlar çıkartmışlardır (13,14,15). Yan etkileri azaltmak ve güvenilirliği artırmak amacıyla selektif Alfa blokaj zamanla tercih edilmiştir. Terazosin in selektif olması yanında uzun etkili olması diğer önemli bir avantajıdır. Günde tek doz kullanıldığından hasta uyumu kolaydır ve akşam alındığında doza bağımlı muhtemel yan etkileri daha az görülür. Bizim hasta grubumuzda gerek dozun minimal olması gerekse akşam verilmesi sebebiyle hiçbir hastamızda tedaviyi etkileyecek tansiyon düşüklüğü başta olmak üzere yan etki görülmemiştir ve bütün hastalarda tedavi uyumu mükemmel olmuş hiçbir hastamız tedaviyi yarım bırakmamıştır.

Lepor ve arkadaşları (16), 314 hastada uyguladıkları multicenter plasebo kontrollü ran-

domize çalışmalarında günde tek doz 2.5 ve 10 mg Terazosin'in etkinliğini denemişlerdir. Bütün dozlarda iritativ, obstrüktif ve total semptom skorlarında anlamlı düşüş tesbit edilmiştir (p<0.05). Ayrıca bu hasta grubunda semptom skorlarındaki düzelmenin derecesinin doza bağımlı olduğu da bildirilmiştir. Bu çalışmayla bizim ortaya koyduğumuz amaç daha önceden etkinliği daha yüksek dozlarda kanıtlanmış Terazosin'in düşük dozdaki (1 mg/gün) etkinliğini sinamaktı ki bu doz klinik uygulamalarda kullanılan etkili ve düşük etken madde içeren preparatürdür. Kullandığımız 1 mg/gün dozu literatürdeki tedavi cevaplarıyla karşılaştırıldığında elde ettiğimiz ortalama obstrüktif skordaki %80, iritativ skordaki %71 düzelmeler kullandığımız dozda seçilmiş hastalarda son derece etkili olduğunu göstermiştir. Yine Lepor'un bu çalışmasında bütün tedavi dozlarında ortalama ve maksimal akım hızlarında anlamlı düzelmeler tesbit edilmiştir. Bizim 1 mg/gün tedavi dozunda ortalama akım hızındaki artış %59, maksimal akım hızındaki artış ise %41 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz başarılı sonuçlar hasta seçiminde yaptığımız titizliğe bağlanabilir çünkü çalışma grubumuzda rezidü miktarının 150 ml'den (17) daha fazla olduğu olgulara ve maksimal akım hızınının 10 ml/sn'den az ciddi obstrüksüyonlu hastalara rastlanmaktadır.

## SONUÇ

Sonuç olarak semptomatik BPH'lı ancak rezidüsü az, üroflowmetride maksimal akım hızı azalması kesin obstrüksüyonu işaret etme-

yen hastalarda yüksek selektif ve uzun etkili bir ilaç olan Terazosin'in düşük dozda bile semptomlar üzerine etkili olduğu tesbit edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- **Lepor, H., Baumann, M., Shapiro, E.:** The alpha adrenergic binding properties of terazosin in the human prostate adenoma and canine brain. *J.Urol.*, 140:664, 1988.
- 2- **Ruoff, G.:** Comparative trials of terazosin with other antihypertensive agents. *Am. J. Med.* 80 (Suppl 5B): 42, 1986.
- 3- **Gup, D.I., Shapiro, E., Baumann, M., et al.:** Autonomic receptors in asymptomatic and symptomatic BPH. *J.Urol.*, 143: 179, 1990.
- 4- **Shapiro, E., Lepor, H.:** Alpha 2 adrenergic receptors in hyperplastic human prostate: Identification and characterization using 3H-rauwolscine. *J.Urol.*, 135: 1038, 1986.
- 5- **Gup, D.I., Shapiro, E., Baumann, M., et al.:** The contractile properties of human prostatic adenomas are unrelated to the development of infravesical obstruction. *Prostate.* 15: 105, 1989.
- 6- **Shapiro, E., Lepor, H.:** Alpha adrenergic receptors in canine lower genitourinary tissues: Insight into development and function. *J. Urol.* 138: 979, 1987.
- 7- **Shapiro, E., Lepor, H.:** The relationship between histology and clinical response to alpha blockade in men with symptomatic BPH. *J. Urol.* 145: 265A, 1991.
- 8- **Lepor, H.:** The role of alpha blockade in the therapy of benign prostatic hyperplasia. In *Prostate Diseases.* Edited by Lepor, H. and Lawson, R.K. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 170-181, 1993.
- 9- **Tanagho, E.A.:** Urodynamic Studies. In: *Smith's General Urology.* Edited by Tanagho, E.A., McAnich, J.W. Norwalk, Appleton & Lange, chapt. 28, pp 474, 1992.
- 10- **Walsh, P.C.:** Benign prostatic hyperplasia. In: *Campbell's Urology.* Edited by Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan, E.D.Jr. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 6th ed. vol.1, chapt.25, pp 1009-1027, 1992.
- 11- **Lepor, H.:** Role of alfa adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate-Suppl.* 3: 75, 1990.
- 12- **Caine, M., Pfau, A., Perlberg, S.:** A use of alpha adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br. J. Urol.* 48: 255, 1976.
- 13- **Abrams, P.H., Shah, P.Jr., Stone, R.:** Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine. *Br. J. Urol.* 50: 551, 1978.
- 14- **Aoki, H., Ohninata, T., Tszuki, M.:** Clinical studies on the effectiveness of prazosin HCl in the treatment of dysuria accompanying benign prostatic hyperplasia. *Urol. Int.* 45 (suppl): 18, 1990.
- 15- **Dunendorfer, U.:** Clinical experience: Symptomatic management of BPH with Terazosin. *Urology* 32: 27, 1988.
- 16- **Lepor, H., Soloway, M., Narayan, P. et al.:** A multicenter fixed dose study of the safety and efficacy of Terazosin in the treatment of symptoms of BPH. *J. Urol.* 145: 1265A, 1991.
- 17- **Narayan, P.:** Neoplasms of the prostate gland. In: *Smith's General Urology.* Edited by Tanagho, E.A., McAnich, J.W. Norwalk, Appleton & Lange, cahpt.22, pp 378-412, 1992.