

ORGANİK EREKTİL FONKSİYON BOZUKLUĞU SAPTANMAYAN İMPOTAN HASTALARDA ÇİFT KÖR PRAZOSİN VE PLACEBO TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF PRAZOSIN AND PLACEBO IN DOUBLE-BLIND TRIAL IN IMPOTENT PATIENTS WITHOUT ORGANIC ERECTILE DYSFUNCTION

ÖZKARA, H., AKPINAR, H., ALICI, B., AKKUŞ, E., HATTAT, H.

ÖZET

Amaç: Alfa adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin genellikle hipertansiyonda kullanılmaktadır. Ürolojide de infravezikal darlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ürolojide de infravezikal darlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Biz prazosinin yeni bir kullanımını, psikojenik impotansda etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Altmış beş adet 45 yaşında altında, evli, normotensif, erektil disfonksiyonu için organik patoloji saptanmayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Otuz hasta placebo, 35 hasta prazosin grubunu oluşturdu; hastalar ilk dört gün 1 mg/gün, daha sonra 11 gün 4 mg/gün ilaç kullandı. Bir yan etki yoksa 6 hafta süreyle 10 mg/gün dozuna çıkıldı. Bu iki grup hasta çift kör olarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Altmış bir hasta takip edilebildi ve çalışmayı bitirebildi. Sonuçta cinsel aktivitede düzelme placebo kullanan grupta %26, prazosin kullanan grupta %70.9 olarak tesbit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Prazosin psikojenik impotansda tek veya psikoterapi ile birlikte kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir.

SUMMARY

Aim: Prazosin is a potent α_1 -adrenergic receptor antagonist and usually used for treatment of hypertension. In urology it is also used for reduction of outflow-resistance of bladder. We investigated the efficacy of prazosin in management of psychogenic impotence.

Material & Method: In 65 impotent men, under 45 years old, married, with normal blood pressure and without an organic etiology we compared prazosin in double-blind trial with placebo. Thirty patients received placebo and 35 patients received prazosin. To minimize the risk of first-dose phenomenon the initial dose was limited to 1 mg at bedtime for 4 days, if there were no adverse effects, drug was administered 2x2 mg for 15 days. If there were no adverse effects, 2x5 mg tablets were used for additional 6 weeks. Sixty-one patients could finish the study.

Results: At the end of the study we found some response in 26% of patients in placebo group and in 70.9% in prazosin group. The difference between the two groups did reach statistical significance ($p<0.001$).

Conclusion: In our opinion prazosin could be used safely in management of patients with psychogenic erectile dysfunction.

ANAHTAR KELİMELER: Psikojenik erektil disfonksiyon, prazosin, a adrenerjik blokör, impotans.

KEY WORDS: Psychogenic erectile dysfunction, prazosin, a adrenergic blocker, impotence.

GİRİŞ

Erektil fonksiyon kayıpları organik, psikojenik ve ikisinin karışımı (miks) olarak üç etyolojik grupta incelenir. Son yıllarda artan modern tanı yöntemleri sayesinde psikojenik impotans oranı %100'den %30'lara kadar inmiştir (1,2). Performans anksiyetesi ve korku, depresyon, çiftler arası uyumsuzluk, seksüel inhibisyon bilinen en önemli psikojenik erektil fonksiyon kaybı nedenleri arasında sayılmaktadır. Erektil fonksiyon kaybı tedavisinde çeşitli alternatifler denemektedir, bunlardan biri olan adrenerjik reseptör antagonistleri,örneğin yohimbine, en çok kullanılan ve bildirilen ilaçlardan biridir (3). Yohimbine hem organik hem de psikojenik impotansta 1982 yılından beri kullanılmaktadır (4,5).

Bir başka a-adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin, uzun yıllardır özellikle hipertansiyonda olmak üzere kardiovasküler sistem hastalıklarında kullanılan bir ilaçtır. Ürolojide de benign prostat hipertrofinin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (6). Prazosinin merkezi sinir sisteminde sempatik aktiviteyi baskıladığı gösterilmiştir (7). Korpus kaverosum üzerinde penisi non-erektil durumda tutan devamlı bir adrenerjik deşarj olduğu da bilinmektedir (8). Ayrıca penisin ereksiyonunda sempatik aktivitenin olumsuz etkisi olduğu ve bununla birlikte a1-reseptörü üzerinden olduğu gösterilmiştir (9). Bu bilgilerden hareketle çalışmamızda a-reseptör blokörü prazosin hydrochloride'in psikojenik impotansta tedavi etkisini çift kör placebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Hastalar: Bu çalışmaya merkezimize başvuran, en az 6 ay süreyle erektil fonksiyon bozukluğu yakınması olan, son üç aydır hiç ilaç kullanmayan, normotansif, evli, 45 yaşında altındaki 65 hasta kabul edildi.

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 37.9 idi (26-45). Hastalara ürolojik, psikiatrik de-

ğerlendirme ve hormonal (serbest testosteron, prolaktin), açlık kan şekeri incelemesi yapıldı. Bu incelemede bir patoloji tesbit edilemeyenlere intrakavernöz farmakotest (30 mg papaverin+stimulasyon) uygulandı. Tüm hastalar duplex ultrasonografi ile kavernöz arter incelemesinden geçirildi. Kesin tanı psikiyatrist ve üroloğun birlikte değerlendirmesiyle psikolojik impotans olarak konuldu.

Tedavi: İlaç olarak prazosin hydrochloride 2 mg ve 5 mg tablet olarak iki ayrı formda kullanıldı. Placebo tamamen aynı görünümde 2 ve 5 mg tablet şeklinde hazırlatıldı. Placeboda ana madde mısır nişastası idi, ara madde olarak laktöz+magnezium streat ve povidone kullanıldı. Hastalara tedavileri için iki ayrı ilacın deneneceği söylendi ve yazılı onayları alındı. Hastalar placebo ve prazosin koluna randomize edildiler ve çift kör yöntemi ile ilaçlar merkezimizde hastalara verildi. İlk dört gün 2 mg'lık tabletinde 1/2 olarak yatağa yattıktan sonra alınması anlatıldı. Daha sonra 11 gün süreyle 2 mg tablet sabah-akşam verildi. On beş gün tamamlandığında merkezimize çağrıldılar ve yan etki görülmeyenlere 6 hafta süreyle 5 mg'lık tabletler kullanımları için verildi.

Hastaların değerlendirilmesi: Çalışmaya uygun bulunan hastalar ilaç kullanmadan ve ilaç kullanımını bitirince cinsel yaşamları ile ilgili sorular ile değerlendirildiler. tedavinin başarısının değerlendirilmesi şu kriterlere göre yapıldı.

1) **Tam cevap:** Cinsel yaşamından memnun olacak şekilde ereksiyonun normale dönmesi, 2) **Kısmi cevap:** Sertleşmenin kısmi düzelmesi, cinsel ilişkilerde zaman zaman başarılı olunması. 3) **Cevapsızlık:** Tedavi öncesi durumlarına göre bir değişiklik olmaması.

Hastaların kan basınçları, sabah ereksiyonlarında meydana gelen değişiklik ve haftalık cinsel ilişki sıklıkları da tedavi öncesi ve sonrası sorgulandı.

BULGULAR

30 hastada placebo koluna 35 hasta da prazosin koluna ayrılmış idi. Prazosin grubundaki bir hasta kontrole gelmedi ve 3 hasta (%8.5) 10 mg/gün dozuna çıkılınca şiddetli baş dönmesi ve halsizlik benzeri yan etkiler ile tedaviyi tamamlamadan ilaca ara verdiler.

Prazosin grubunun yaş ortalaması 39.2 (29-45), placebo grubunun yaş ortalaması 36.3 (26-45) idi. Prazosin grubunda %16.1 (5 hastada) tam cevap, %54.8 (17 hasta) kısmi cevap, %29.1 (9 hasta) cevap alınamaması görüldü. Bu oran placebo grubunda %26.6 (8 hasta) kısmi cevap, %73.3 (22 hasta) cevap alınamaması şeklinde idi. Placebo ve prazosin gruplarındaki bu cevaplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. (Kolmogorov-Smirnov $p < 0.05$). Placebo grubunda hiç tam cevap yoktu. Ereksiyonda tedavi öncesine göre düzelme (tam+kısmi cevap) prazosin'de %70.9; placebo'da %26.6 olarak saptandı (Tablo 1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($x^2 = 14.27$ $p < 0.001$).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kendi ifa-

Tablo I: Prazosin ve placebo grubundaki hastaların seksüel cevap sonuçları

	Prazosin	Placebo
Tam cevap	5 (%16.1)	-
Kısmi cevap	17 (%54.8)	8 (%26.6)
Cevapsızlık	9 (%29.1)	22 (%73.3)
Toplam	31 (%100)	30 (%100)

(Kolmogorov-Smirnov $p < 0.05$)

delerine dayanılarak sabah ereksiyonları takip edildi. Prazosin grubundaki hastaların %70.9'unda (22 hastada) tedavi öncesine göre sabah sertliğinde artma tesbit edildi. Sabah sertliği placebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası hiç değişiklik göstermedi (Tablo 2). Bu fark istatistiksel olarak

anlamlı bulundu (Fisher $x^2 = 18.36$ $p < 0.001$).

Cinsel ilişki sıklığı yine tedavi öncesi ve sonrası hastalara sorularak takip edildi. Her iki grupta da hastalar haftalık cinsel ilişki sıklığında bir değişiklik olmadığını belirttiler.

Hastaların kan basınçları hasta seçiminde dikkate alındı ve hiç bir hastada kan basıncı sürekli ölçümlerde 120/80 mm Hg altında değil idi ve hiç birinde ortostatik hipotansiyon yakınması yoktu. Tedavi başlangıcındaki kan basıncı tedavi sonundaki kan basıncı ile karşılaştırıldı. Kan basıncındaki düşüş placebo grubunda görülmez iken, prazosin grubunda sistolik kan basıncında 14.6+/-3.7 mmHg ve diastolik kan basıncında 12.4+/-2.7 mmHg düşüş tesbit edildi.

TARTIŞMA

Tüm hastalıklarda olduğu gibi organik ve psikojenik erektil fonksiyon bozukluğunun da tedavisinde noninvasiv tedaviler hastalar tarafından tercih edilmektedir. İmpotansın oral tedavisinde yohimbine placeboya üstünlüğü kanıtlanmış alfa blokör ilaçtır, fakat Türkiye'de bulunmamaktadır (5). Ürolojide infravezikal obstrüksiyon tedavisinde kullandığımız alfa blokör, prazosinin, impotans hastalarında şimdiye kadar etkinliği araştırılmamıştır. Literatürde prazosinin priapizm yapıcı etkisi komplikasyon olarak bildirilmiş ve seçilmiş hastalarda kullanılabileceği ön görülmüştür, fakat klinik kullanımı ve sonuçlarını bildiren bir çalışma yoktur (10,11,12).

Prazosin en büyük etkisini arteriollerdeki ve venlerde ki $\alpha 1$ adrenerjik reseptörler üzerine gösterir. Ayrıca prazosinin merkezi sinir sistemi üzerine direkt etkiyle sempatik boşalımı azalttığı gösterilmiştir (7). Yohimbine'nin erektil fonksiyonların düzeltilmesindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın onun da merkezi sinir sistemi üzerine özellikle de diensefalon bölge-

Tablo II: Hastaların tedavi sonrası sabah sertliğinde görülen değişiklik.

	Sabah sertliğinde		Toplam
	Artma (%)	Değişiklik yok (%)	
Prazosin	22 (%70.9)	9 (%29)	31
Placebo	0 (%0)	30 (%100)	30

(Fisher $x^2 = 18.36$ $p < 0.001$)

sindeki MPOA (medial preoptik area) üzerinden olduğu tahmin edilmektedir (3).

Prazosin psikojenik impotans hastalarında kullanıldığında cinsel fonksiyonun tamamen normale dönmesi %16.1 oranında görülmüş olması placeboda bu oranın %0 olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Prazosin ve placebo-nun tam ve kısmi cevap oranlarının toplamların karşılaştırılmasında prazosininde %70.9, placebo da %26.6 cevap görülmektedir ve bu da istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu oranlar yohimbine ile yapılan çalışmalar ile kombine edilerek; erektil fonksiyon kaybıyla birlikte hipertansiyonu veya infravezikal obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılabilir bir ilaçtır. Bu ilacı kullanırken şiddetli baş dönmesi, halsizlik ve benzeri yan etkisi olduğu (%8.5 oranında) gözönünde tutulmalıdır.

Not: Çalışmamızın son şeklinin gözden geçirilmesinde gösterdiği değerli katkılarından dolayı Prof.Dr. Engin EKER'e ve çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Prof.Dr. Mustafa ŞENOCAK'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1) **Trimmer, E.:** Basic sexual medicine. William Heinemann medical books L.T.D., London, p. 82, 1978.
- 2) **Whitehead, E.D., Salkin, P., Nagler, H.M.:** Diagnostic evaluation of impotence. Postgraduate Medicine, 88: 123-136, 1990.
- 3) **Morales, A., Leaton, J.P.W., Condra, M.:** Noninvasive pharmacotherapy of impotence: an update. In: Management of impotence and infertility. Edited by Whitehead, E.D., Nagler, H.M., Pennsylvania, J.B. Lippincott Comp., chapt 1, pp 3-11, 1994.

- 4) **Morales, A., Surridge, D.H.C., Surridge, D.H.C., Condra, M., Owen, J.:** Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychojenik impotence. Lancet 2: 421-423, 1987.
- 5) **Reid, K., Morales, A., Harris, C., Surridge, D.H.C., Condra, M., Owen, J.:** Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychojenik impotence. Lancet 2: 421 - 423, 1987.
- 6) **Grayhack, J.H., Kozlowski, J.M.:** Benign Prostatic Hyperplasia in: Adult and pediatric urology, edited by Gillenwater J.Y., Grayhack, J.T., Howards, S.S., Duckett, Ö.W. St. Louis: Mosby Year Book Inc. Vol., 2, chapt, 33, pp 1211-1276, 1991.
- 7) **Hoffman, B.B., Lefkowitz:** Adrenergic receptor antagonists in: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Gilman, G.A., Rall, W.T., Nies, S.A., Taylor, P. Singapore: Pergamon press, Inc. vol 1, chapt. 11, pp 221-243, 1991.
- 8) **Steers, W.D.:** Innervation of the cavernous tissue. In Erectile Dysfunction edited by Jones, o., Thon W.F., Stief, C.g., Springer-Verlag Berlin, chapt 2, pp 16-33, 1991.
- 9) **Tejada, S.I., Kim, N., Lagan, I., Krane, R.J., Goldstein, I.:** Regulation of adrenergic activity in corpus cavernosum. J.Urol., 142: 1117-1119, 1989.
- 10) **Bhala, A.K., Hoffbrand, B.I., Phatak, P.S., Ruben, S.R.:** Prazosin and priapism. Br. J.Urol., 2: 1039, 1972.
- 11) **Kaisary, A.V., Smith, P.J.B.:** Prazosin, priapism and managemen. Br. J.Urol. 58: 227, 1986.
- 12) **Siegel, S., Streem, S.B., Steinmuller, D.R.:** Prazosin-induced priapism. Pathogenic and therapeutic implications. Br. J.Urol. 61: 165, 1988.
- 13) **Joseph, B.D.- Tiefer, L., Melman, A.:** Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. Urology, 45: 498-502, 1995.