

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN MEDİKAL TEDAVİSİNDE DOKSAZOSİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFECTIVENESS OF DOXAZOSIN IN THE MEDICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

MUTLU, N., MERDER, E., BAYKAL, M., ÇULHA, M., RODOPLU, H.,
BERBEROĞLU, Y., CANBAZOĞLU, N.

ÖZET

Placebo kontrollü olan bu çalışma doksazosinin benign prostat hiperplazisinin semptomatik tedavisindeki etkinliğini değerlendirmiştir.

Miksiyon probleminden şikayetçi olan 60 olgu çalışma kapsamına alınarak 2 gruba ayrılmıştır. 30 olguluk 1. gruba 2 mg/gün doksazosin başlanırken, kontrol grubu olarak alınan 2. gruptaki 30 olguya placebo olarak hazırlanmış puliller 3 ay süre ile verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında tüm olguların internasyonal prostat semptom skoru, rezidüel idrar miktarı ve üroflovetrik ölçümleri belirlenmiştir.

3 ay sonra Doksazosin tedavisi verilen 1. grupta:

Maksimal akım hızında 3.6 ml/sn (%30) artış ($p<0.05$),
İnternasyonal prostat semptom skorunda 2.2'lik (%30) azalma ($p<0.05$),
Rezidüel idrar miktarında 27.3 ml (%52)'lik azalma ($p<0.05$) olmuştur.

Placebo verilen 2. grupta:

Maksimal akım hızında 0.6 ml/sn (%5), ($p<0.10$),
İnternasyonal prostat semptom skorunda 0.4'lük (%5.5) azalma ($p<0.10$),
Rezidüel idrar miktarında 4.2 ml (%8.3)'lük ($p<0.10$) bir azalma tespit edildi. İstatistiksel olarak yapılan değerlendirmede doksazosin verilen hastaların placebo alanlara göre anlamlı bir düzelme gösterdiği t-testi ile tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak erken evre benign prostat hiperplazisinin medikal tedavisinde doksazosin kullanımının bir seçenek olarak önerilebileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

This placebo-coontrolled study has been prepared in our clinic in order to find the effect of doxazosin, in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia.

60 patients suffering from urination problems were included in the study and divided into 2 groups. Doxazosin 2 mg/d has been applied to 30 patients in first group, placebo pulils has been applied to 30 patients in second control group for 3 months. Before and after treatment international prostate symptom scores, reziduel urine and uroflowmetric measures are determined for all patients.

ANAHTAR KELİMELER: Alfa 1 bloker,
doksazosin, Benign prostat hiperplazisi (BPH)

KEY WORDS: Alfa 1 bloker, doksazosin,
Benign prostat hiperplazisi (BPH)

3 months later, in the first group:

Maximal flow rate was increased 3.6 ml/sc (%30) p: 0.032, (p<0.05);

International prostate symptom score S: was decreased 2.2 point (%30) (p<0.05); Residuel urine was decreased 27.3 ml (%52) (p<0.05).

But in second group:

Maximal flow rate was increased 0.6 ml/sc (%5) p<0.10, International prostate symptom score was decreased 0.4 (%5.5) p<0.10 and, Rezidüel urine was decreased 4.2 ml/sc p<0.10. The changes in maximal flow rate, reziduel urine and international prostate symptom score values after doxazosin treatment is found as statistical significant according to placebo by using t-test.

As a result doxazosin treatment could be use as an alternative in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia.

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ileri yaşlardaki erkekler için hala sorun olmaya devam etmektedir. Yüzyıllardır bu soruna bir çare olarak aranan prostat ilacı ile ilgili çalışmalar henüz olumlu bir sonuca ulaşamamıştır.

Prostatın otonomik innervasyonu ile ilgili araştırmalarda, prostat dokusu içinde hem adrenerjik hem kollinerjik sinirlerin olduğu gösterilmiştir (1,2). Kollinerjik sinirlerin glandüler doku içinde yerleştiği ve sekretuar ağırlıklı olarak görev yaptığı, adrenerjik liflerin de alfa 1 ve alfa 2 uyarıcısı olan noradrenalin salgıladığı düşünülmektedir (1,2,3). Prostat glandüler bir yapıda olmasına rağmen içindeki düz kas liflerinin varlığı ve bu liflerin BPH gelişimi ile artış gösterdiği çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (1,2,3,4). Prostat içerisindeki düz kasların kontraksiyonunda alfa 1 reseptörlerinin, alfa 2'lerden daha önemli rol oynadığı da çeşitli yollarla gösterilmiştir (3). Bu yüzden bir alfa 1 blokleri olan doksazosini, prostatik obstrüksiyonun erken evresinde kullanılarak elde edilen sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Yaşları 54-67 arasında, (ortalama 57.4) olan 60 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. 30 ar kişilik 2 grup olarak planlanan çalışmada 1. gruba doksazosin 2 mg/g verilmiş, ikinci gruba da placebo olarak hazırlanmış puliller verilmiştir. 1. gruptaki 3 olgu doz artılması nedeni ile 2. gruptaki 2 olgu da takipsizlik nedeni ile çalışma kapsamından çıkarılmıştır. Tüm olguların, tedavi ön-

cesinde tuşe rektalleri (TR), internasyonal prostat semptom skoru (IPSS), transabdominal ultrasonografik rezidüel idrar tayini (Rml), üroflowmetrik değerlendirmeleri ve tansiyon arteryel ölçümleri yapılmıştır. Olgular TR: (-,+), IPSS: S: 0-8 arasında olanlar, rezidüel idrar miktarı (R ml) 0-100 cc olanlar ile maksimal idrar akımı (Qmax): 10-15 ml/sn arasında olan kişiler arasından seçilmiştir. Ürodinamik ölçümlerde Dantek Menüet cihazı kullanılmıştır. 3 aylık izlem süresi sonunda aynı tetkikler yenilenmiş ve sonuçlar t-testi ile analiz edilerek yorumlanmıştır.

BULGULAR

Olguların tedavi öncesindeki ve sonrasındaki bulguları tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Doksazosin kullanan grupta Q max için: 3.6 ml/sn (%30), (p: 0.0038) artma, Rml için: 27.3 ml (%52) p: 0.0425 azalma, IPSS için: 2.2 (%30) p: 0.0314 azalma tespit edilirken;

Placebo kullanan grupta Q max için: 0.6 ml/sn (%5) (p:0.0674) artma Rml için: 4.2 ml (%8.3) p: 0.195 ve IPSS için: 0.4 (%5.5) p: 0.174 azalma bulunmuştur. Bu bulguların ışığı altında doksazosin kullanan grupta Q max, değerlerindeki değişimin ileri derecede anlamlı, Rml ve IPSS: değişimlerinin ise anlamlı olduğu saptandı. Placebo verilen grupta ise sadece Q max değerinde daha iyi bir değişimin izlenmesine rağmen bulunan değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

1. gruptaki 30 olgudan 22 tanesi hipertansif idi. Tedavi süresince 3 olguda düşürülemeyen tansiyon nedeni ile 2. bir antihipertansif eklenme-

Tablo I: Doksazosin ve placebo tedavilerinden elde edilen veriler.

	I. grup (n:27)		II. grup (n:28)	
	<u>Tedaviden önce</u>	<u>Tedaviden sonra</u>	<u>Tedaviden önce</u>	<u>Tedaviden sonra</u>
IPSS: S:	7.4	5.2 (%30)	6.9	6.5 (%5.5)
Rml: ml	52.5	25.2 (%52)	50.7	46.5 (%8.3)
Q max: ml/s	11.1	14.7 (%30)	11.8	12.4 (%5)

si söz konusu olduğu için bu 3 olgu çalışma kapsamından çıkartıldı, kalan 19 hipertansif ve 8 normotansif hasta ilacı iyi tolere etti. Normotansif olan hastalarda hipotansiyon atağı gözlenmedi. Yan etki olarak 2 hastada (%7.4) başağrısı ilk 3 gün içinde gözlemlendi. Placebo verilen 2 grupta da 1 olguda (%3.8) yorgunluk şikayeti gözlemlendi. Bu gruptaki 2 hastada takipsizlik nedeni ile çalışma kapsamından çıkartıldı. Toplam 55 hastadan elde edilen veriler değerlendirildi.

TARTIŞMA

1931'de Learmont hipogastrik sinirin stimülasyonunun mesane tabanında kontraksiyona yol açtığını göstermiştir (1). Dunzendorfer de 1976'da prostat içerisinde hem adrenerjik hem de kolinerjik sinerlerin varlığını göstermiştir (2). Kolinerjik liflerin prostat içerisinde sekretuar ağırlıklı görev yaptığı, adrenerjik liflerin ise alfa 1 ve alfa 2'nin uyarıcısı olan noradrenalin salgıladığı da belirlenmiştir (3). Alfa 1 reseptörlerinin de prostat içerisindeki düz kasların kontraksiyonlarından sorumlu olduğu kabul edilmektedir (3). İleri yaştaki erkeklerde görülen benign prostat hiperplazisinde büyüyen glandın yaptığı mekanik etki primer faktördür (3,4). Bunun yanında intraprostatik ve collum çevresinde lokalize düz kasların kontraksiyonlarına bağlı olan obstrüktif komponenti ortadan kaldırmak için günümüzde alfa 1 reseptör blokerleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bu konuda ilk denenen ilaç olan fenoksibenzaminin olumsuz yan etkileri nedeni ile kullanımdan kalkmasından sonra ilk kez selektif bir alfa 1 blokeri olan prazosin denenmiştir (4). Bunu indoramin, alfuzosin, terazosin ve doksazosin izlemiştir (4). Tüm bu blokerlerle ilgili çeşitli veriler yayınlamıştır. Alfuzosinin Q max da %34-43'lük, indoraminin Q max'da %11-39'lük, prazosinin Q max da %34-53'lik, terazosinin Q max'da %25-45 arasında değişen düzelme sağladığı çeşitli otörlerce yayınlamıştır

(5). Bu yayınlarda görülen yan etkiler konusunda da değişik yorumlar vardır. Ancak özellikle prazosin gibi yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda bu yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bu yüzden yarılanma ömrü 22 saat gibi uzun olması ve yan etkisinin daha az olması nedeni ile doksazosin diğer alfa blokerler arasında ön plana çıkmıştır (5,6). İlacın günde tek doz olarak uygulanmasında bir diğer avantajdır. Olgulardaki tansiyon arteryel değerlerinin ortalaması 15.8/8.9 idi. 1. gruptaki 22 hipertansif olgudan 19'unda ikinci bir antihipertansif ilaca gerek duyulmazken 3 olguda 2. bir antihipertansif gerekti.

Aynı grupta normotansif kabul edilen 8 olguda ise ilaca bağlı ani hipotansiyon atakları izlenmedi. Literatürde dokzasosinin normotansif kişilerde güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir.

Literatürde doz konusunda bir kesinlik yoktur. Yapılan çalışmalarda dozun 1 mg ile 8 mg arasında değişebileceği bildirilmektedir (5). Doksazosin ile yapılan araştırmalarda Q max da %23-58 arasında, IPSS de %5-51 arasında rezidüel idrarda %13-45 arasında düzelme izlendiği bildirilmektedir (4,5,6). Bizim çalışmamızda Q max da: %30, IPSS de %30 ve Rml de %52 düzelme sağladığı tesbit edildi.

Bu farklılıkların da gerek hasta seçiminden gerekse de dozaj farklarından kaynaklandığı kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

Tolarabilitesinin iyi olması, etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olması, yan etki oranının düşüklüğü nedeni ile doksazosin tedavisi prostatik obstrüksiyonun erken evresinde ilk denenebilecek tedavi seçeneklerinden birisidir.

KAYNAKLAR

- 1) **Learmont, J.R.:** A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. *Brain*. 54: 147-176, 1981.
- 2) **Dunzendorfer, J., Jonas, D., Weber, W.:** The autonomic innervation of the human prostate. *Urol. Res.* 4: 29-31, 1976.
- 3) **Lepor, H., Shapino, E.:** Characterisation of alpha 1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 132: 1226-1229, 1984.
- 4) **Kirby, R.S. at all.:** Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. *British Journal of Urology*. 60: 136-142, 1987.
- 5) **Kirby, R.S.:** Profile of doxazosin in hypertensive man with benign prostatic hyperplasia. *Ori. Paper. BJCP Supplement*. 23-27, 1994.
- 6) **Shapino, E., Lepor, H.:** The relationship between histology and clinical response to alpha blockade in men with symptomatic BPH. *J. Urol.* 145: 265A, 1991.