

# BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN FARMAKOTEDAVİSİNDE DOKSAZOSİN VE PRAZOSİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARİSİON OF DOXAZOSİN AND PRAZOSİN TREATMENT IN THE PHARMACOTHERAPY OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

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

### ÖZET

Benign prostat hiperplazisinde Prazosin ve doksazosinin tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amacı ile yapılan bu çalışmaya 150 olgu dahil edildi.

Olgular anamnez , maksimal ve ortalama akım hızları, residüel idrar miktarı ve internasyonel prostat semptom skorları yönünden değerlendirildi. 2 gruba ayrılan olgulardan birinci gruba 2x1 mg/g prazosin, ikinci grubada 2mg/g doksazosin tedavisi başlandı. 3 aylık tedavi süresi sonunda 11 olgu çalışma kapsamından çıkartıldığı için 139 olgu değerlendirmeye alındı. Sonuçların irdelenmesinde fisher testi kullanıldı.

Her iki gruptada maksimal ve ortalama akım hızları istatistiksel anlamlı olarak artarken, rezidüel idrar ve internasyonel prostat semptom skoru anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ). Her iki grup arasında prazosin lehine olan farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Benzer yan etkiler her iki gruptada görülürken tedavi başlangıcında oluşan hipotansif ataklar prazosin grubunda daha sık olarak gözlemlendi ( $p<0.05$ )

Erken evre benign prostat hiperplazisinin tedavisinde gerek prazosin, gerekse doksazosin güvenli, etkili ve pahalı olmayan ilaçlar olarak değerlendirildi.

### SUMMARY

Hundred and fifty patients were entered into the study of prazosin versus doxazosin for the treatment of benign prostate hyperplasia. Patients were assessed by history, urine maximal and mean flow rate, residual urine, and International prostate symptom score. Patients were divided into 2 groups than randomised to receive either Prazosin 1 mg twice daily for first group or doxazosin 2 mg daily for second group. After 3 months, patients were reassessed with the same parameters. There were 11 exclusions, leaving 139 patients for analysis. The results were analysed with fisher test.

Maximal and mean flow rates increased, residual urine and international prostate symptom scores was decreased significantly in both groups ( $p<0.05$ ). However there were no statistically significant changes seen between two groups ( $0.01<p<0.1$ ). Side effects were similar in the two groups, but hypotensive attacks are higher in prazosin group. ( $p<0.05$ )

It was concluded that prazosin and doxazosin is a safe, effective and cheap drugs for the treatment of early stage prostatic obstruction.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Alfa 1 reseptör, Alfa 2 reseptör, Alfa reseptör blokerleri.

**KEY WORDS:** Alpha 1 receptors, Alpha 2 receptors, Alpha 1 receptor blockers.

## GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisinde (BPH) farmakoterapi yüzyıllardır denenmektedir. Son 2 dekata gelene dek çeşitli ilaçlar ve ekstreler denenmiş ancak tatminkar bir sonuç alınamamıştır. Mesane kollumu ve prostatın sinirsel innervasyonunun daha detaylı araştırılması dikkatleri özellikle alfa reseptörler üzerine çekmiştir.(1,2)

Son 20 yıl içerisinde bu reseptörlerin çeşitli blokerlerle bloke edilerek BPH tedavinde kullanılması üzerine pek çok araştırma yayınlanmıştır. (3,4,5). Bunlardan ilk denenen phenoksibenzamin olup (6), daha sonraları prazosin, indoramin, terazosin, alfuzosin doksazosin denenmiştir.

Kliniğimizde 1993 yılında başlatılan çalışma ile erken evrede kabul ettiğimiz benign prostat hiperplazili 100 olguda prazosin 50 olgudada doksazosini kullanarak medikal tedavi uyguladık. Her iki ilaç arasındaki etki ve yan etki farklarını araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 52 ile 71 arasında değişen 150 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların seçimi poliklinik hastaları arasında erken evre benign prostat hiperplazisi (BPH) olarak kabul edilen

veya operasyon için endikasyon verilmeyen hastalar arasından yapıldı. Seçim kriterleri olarak : Tuse rektalin (TR)(-,+), Maksimal akım hızının (Qmax):8 ile 15 ml/sn, ortalama akım hızının (Qort):4-7 ml/sn., rezidüel idrar miktarının (Rml) 100 cc den az olması, internasyonel semptom skorunun (I-PSS<10) olması dikkate alındı. Tüm olguların tedavi başlamadan önce tansiyon arteriyelleri ölçüldü. Olgular iki gruba ayrıldı. 1. gruptaki 100 olguya prazosin 1mg/gün 2. gruptaki 50 olguya 2 mg/gün doksozos' in tedavisi 3 er ay süre ile uygulandı. Tedavinin başlangıcında ve sonunda hastaların TR,Q max, Q ort, Rml ve I-PSS ları arasındaki değişikliklerin iki grup arasında anlamlı bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde fisher testi, ürodinamik ölçümlerde Dantek menüet cihazı, rezidüel idrar tayinlerinde ise Hitachi 310 ultrason cihazı kullanıldı.

## BULGULAR

150 olgu çalışma kapsamına alınmışken 1. grupta 8 olgu 2. grupta 3 olgu tedaviyi bıraktığı için çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki olguların tedavi öncesi ile sonrasında göstermiş oldukları değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Burada görüldüğü gibi her iki ilaçta tedavi

**Tablo 1:** Doksazosin ve Prazosin tedavilerinin karşılaştırılması

	1. Grup (Prazosin)			2. Grup (Doksazosin)		
	T. önce	T. sonra	%	T. önce	T. sonra	%
Q mak:	10.1	12.8	27	9.8	12.1	23
Q ort:	4.3	5.1	19	4.1	4.6	16
R ml:	65	46	30	78	55	21
IPSS:	7.5	5.0	33	8.2	5.9	29

**Tablo 2:** Tedavi esnasında görülen yan etkiler

Yan etkiler	1. Grup (Prazosin)		2. Grup (Doksazosin)	
	n:92	%	n: 47	%
Akut hipotansiyon atağı:	8 olgu	8.7	-	-
Baş ağrısı :	2 olgu	2.1	1	2
Taşikardi :	3 olgu	3.2	2	4.2
Toplam	13	13	5	6

öncesi değerlere göre kullanılan parametrelerde % 16 ile % 50 arasında düzelmeye sağlamıştır. İstatistiksel değerlendirmede Fisher testi kullanıldığı zaman Q mak. ta prazosin (p: 0.0246) ve doksazosin (p: 0.0348) tedavilerinin anlamlı olarak iyileşme sağladığı (p<0.05) tesbit edildi. Prazosinin doksazosine göre daha iyi bir düzelmeye sağlamanın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p: 0.28) . Qort. ve Rml ile I-PSS değerlerinde de her iki ilacında istatistiksel anlamlı düzelmeler sağladığı tespit edildi.

Yan etkiler açısından incelendiğinde ise Tablo 2'de gösterildiği gibi özellikle ilacın anti-hipertansif etkisine bağlı şikayetler prazosin grubunda sık görüldü ve bu fark istatistiksel anlamlı bulundu.

### TARTIŞMA

Benign prostat hiperplazisinin farmakoterapisinde alfa-1 reseptör blokerleri son dekatta sık olarak kullanılmıştır. Bunun nedeninde mesane boynu ve prostatın sempatik innervasyonunun son 3 dekatta tıpta elektromikroskopun kullanılmasıyla daha detaylı anlaşılmasıdır. Alfa reseptör blokerlerinin bu amaçla ilk kez kullanan M. Caine'dir (1975). Caine bu amaçla hem alfa 1 hemde alfa 2 blokerleri olan fenoksibenzaminin kullanmıştır (6). Daha sonraları Abrams, Gerstenberg ve arkadaşları da benzer çalışmalarını yayınlamışlardır (7,8). Ancak tüm bu araştırmalarda fenoksibenzaminin yan etki oranının yüksek olduğu vurgulanmıştır. Sonraki yıllarda mutajenik etkisinde gösterilmesi fenoksibenzaminin kullanım alanından çıkarmıştır (4). İlk kez selektif alfa-1 blokeri olarak kullanıma prazosin girmiştir. Prazosin'in gerek Qmak.,

gereksede Rml üzerinde istatistiksel anlamlı olan düzelmeler sağladığı çeşitli yazarlar tarafından yayınlanmıştır(5,6). Hedlung Qmax.'ta % 40.8, (Qort) % 42.3, Rml'de % 45.3 düzelmeye bildirmişken (9), Martano Q max'ta % 95.8, Qort'da % 47.8 düzelmeye (10), Chappie ise Qmak 'ta % 34'lük düzelmeler bildirmiştir (11). Bizde kendi çalışmamızda prazosin'in Qmak'ta % 27 lik Qort 'da % 19, I-PSS 'de % 33'lük bir düzelmeye sağladığını tesbit ettik.

Doksazosin grubunda ise yine istatistiksel anlamlı ama prazosin grubuna göre daha düşük (Q max % 23 IPSS 29) bir düzelmeye tespit ettik. Literatürde de doksazosin tedavisiyle Christansen Qmak.'ta % 23'lük , Chappie ise Qmax'ta % 28'lik iyileşme bildirmişlerdir. (12,13). Bu değerlere bakıldığı zaman prazosinin doksazosine göre daha iyi düzelmeler sağladığı görülmektedir. Ancak istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir.

Elde edilen değerlerin diğer yazarlarınkinden daha düşük olmasının ise biz olgu seçimindeki farklılıklara ve dozaj farklılıklarına bağlamakta-yız. Alfa 1 blokerlerinin etkileri konusunda doza bağlı değişik yorumlar vardır. Prazosin için 1-4 mg/günlük doz önerilmekle beraber 2x1 mg/g veya 2x2 mg/g en sık uygulanan dozlardır. Doksazosinin ise günlük 1-8 mg arasında değişen dozajı bildirilmiştir (7,12). Doksazosinin plazma yarılanma ömrünün 22 saat gibi uzun bir süre olması nedeni ile günde tek doz olarak kullanılması önerilmektedirki, bu bir avantajdır.

Yan etki yönünden incelendiği zaman özellikle ilacın ilk alındığı günlerde görülen hipotansif atak oranı prazosin grubunda (% 8.7) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak

prazosinin yarılanma ömrünün kısalığı gösterilmektedir (3,11). Bu gruptan çıkartılan 8 hastanın 5 tanesi hipotansiyon nedeni ile 3 tanesinde takipsizlik nedeni ile oldu. Doksazosin hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmektedir. Bu gruptan çıkartılan 3 hasta takipsizlik nedeni ile çıkartıldı. Literatürde alfa blokerler ile ilgili olarak görülen yan etkilerden bulantı, ağrılı erek-siyon, diare çalışmamızdaki olgularda gözlenmemiştir. Her iki ilacında antihipertansif ilaç olmaları nedeni ile tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce muhakkak tansiyon arteryel ölçümlerinin yapılması veya hastaya sorulması hekime hangi ilacı, hangi dozda seçeceği konusunda yardımcı olur. Önceden antihipertansif almakta olan hastalarda daha yüksek dozda tedaviye başlanabilirken, özellikle düşük tansiyon anamnezli olgulara düşük doz başlayıp tedricen doz artırmak daha güvenli olmaktadır.

## SONUÇ

Prazosin ve doksazosin erken evredeki BPH'lı hastalarda ilk tedavi seçeneklerinden birisidir. Prazosin etki yönünden doksazosine göre daha iyi iken yan etki azlığı yönünden ise doksazosin daha iyi seçenek olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) **Bartsch, G., Frick, J., Ruegg, I. et al:** Electron microscopic stereological analysis of the human prostate and of benign hyperplasia J. Urol. 122: 481-486, 1979.
- 2) **Lepor, H., Shapino, E.:** Characterisation of alpha 1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. J. Urol. 132: 1226-1229: 1984.
- 3) **Kirby, R.S., Coppinger, S.W., Corcoran, M.O., Chappie, C.R., Flanigan, M., Milroy, E.J.G.:** Prazosin in the treatment of prostatic obstruction: a placebo-controlled study. Br. J. Urol 60: 136-142, 1987.
- 4) **Dunendorfer, U.:** Clinical experience : symptomatic management of BPH with terazosin. Urology 32 (suppl) 27-31, 1988.
- 5) **Brawer, M., Epstein, H., Adams, G., Henry, D., Clifton, G.:** Efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. J. Urol. 147 365 A. 1992.
- 6) **Caine, M, Perlberg, S., Meretyk, S.:** A placebo - controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Br. J. Urol. 50, 551-554, 1978.
- 7) **Abrams, P., Shah, P.R.J., Stone, R., Choa, R.G.:** Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamin. Br. J. Urol. 54:527-530: 1982.
- 8) **Henry, W., Kirby, R.:** Pharmacological management of BPH: in Recent advances in urology-andrology. 6 ed. Churchill Livingstone. Edinburg pp: 177-197, 1993.
- 9) **Hedlung, H., Anderson, K.:** Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J. Urol. 130. 275-278, 1983.
- 10) **Martarona, G., Gibert, C, Damonte, P.:** The effect of prazosin in benign prostatic hypertropy: a placebo-controlled double-blind study. IRCS Med Sci 12:11-12, 1984.
- 11) **Chappie , C.R., Christmans, T.J., Milroy, E.R.J.:** A twelve-week placebo controlled of prazosin in the threatment of prostatic obstruction Urol Int. 45(suppl): 45-47, 1990.
- 12) **Christensen, M.M., Holme, L.B., Rasmussen, P.C.:** Doksozosin treatment in patients with prostatic obstruction: S J. Urol. 27 39-44, 1993.
- 13) **Chappie, C.R., Carter, P., Christmas, T.J.:** A 3 month double-blind placebo controlled study of doxazosin as treatment for benign prostatic outlet obstruction. J. Urol. 147. 366A, 1992.