

ORTA ŞİDDETLİ SEMPTOMATİK BPH'DA SELEKTİF α 1-BLOKER İLE TEDAVİ: 12 HAFTALIK PROSPEKTİF DOKSAZOSİN ÇALIŞMASI

SELECTIVE α 1-BLOCKER THERAPY FOR MODERATELY SYMPTOMATIC BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: TWELVE-WEEK PROSPECTIVE DOXAZOSIN STUDY

TEKİN, A.¹, ÖZEN, H.¹, ÇALIŞIR, V.², GÜREL, G.³, MİROĞLU, C.⁴, ÖZGÜR, G.K.⁵, SOLOK, V.⁶, ŞİMŞEK, Ü.⁷, TÜRKYILMAZ, R.⁸, YILDIZ, S.⁹, ZORLU, F.¹⁰

ÖZET

Bu çalışmada semptomatik benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde uzun etkili bir α 1-bloker ajan olan doksaazosin, etkinlik ve yan etkiler açısından değerlendirildi.

12 haftalık karşılaştırmalı prospektif çok merkezli çalışmaya yaşları 46-79 arasında (ortalama 61.2), belirli koşulları sağlayan 173 BPH hastası alındı. İki haftalık plasebo uygulamasını takiben 2 mg/gün başlanan doksaazosin dozu, yan etki görülmemesi koşuluyla aşamalı olarak 8 mg/gün'e yükseltildi. Çalışma boyunca arteriyel kan basıncı (KB) ve Qmax ölçümleri, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), yaşam kalitesi skorlaması (QLS) ve yan etki değerlendirmesi yapıldı.

Ortalama Qmax 9.9 ml/sn'den 15.2 ml/sn düzeyine yükseldi. Artış miktarı hastalardan %67.1'inde >3 ml/sn idi. Ortalama IPSS 14.5'ten 6.0'ya geriledi. Hastaların %68'inde IPSS'teki düzelme >5 ünite idi. Obstrüktif ve irritatif yakınmalardaki düzelme ayrı ayrı önemli bulundu. Ortalama QLS, 3.7'den 1.8'e geriledi. Klinik önemi olan hipotansiyon gözlenmedi. IPSS ve Qmax cevabı, hasta yaşından ve KB düşmemesinden olumsuz etkilenmedi. Hastaların %32.9'unda çoğu kendiliğinden kaybolan yan etkiler gözlemlendi. Sadece %4.4 hastada tedaviyi sonlandırmak gerekti. Birinde priapizm, diğerinde retrograd ejakülasyon olmak üzere iki hastada cinsel işlev bozukluğu kaydedildi.

Bu sonuçlar, doksaazosinin orta şiddette semptomları olan BPH hastalarında üriner yakınmaları gidermede etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir. Tedavi etkinliği hasta yaşı ve KB değişiminden bağımsız bulunmuştur.

ABSTRACT

This study evaluates safety and efficacy of doxazosin-a selective α 1blocker, with long half life-in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH).

In a multicenter twelve-week prospective study, 173 patients (age range 46-79), having certain inclusion criteria, were enrolled. After two week-run-in period with placebo, doxazosin given in a precise dose schema. Effects on blood pressure (BP), Qmax, symptom score (International Prostate Symptom Score (IPSS)), and quality of life score (QLS) were assessed. Adverse events were monitored.

The mean Qmax increased from 9.9 ml/sec to 15.2 ml/sec, (>3 ml/sec in 67.1 %). The mean IPSS was decreased from 14.5 to 6 (>5 units in 68 %). Improvement in both irritative and obstructive complaints were significant. The mean QLS was reduced from 3.7 to 1.8. The decrease in BP was clinically insignificant. The Qmax improvement was not adversely affected by the BP response pattern, and by the patient age. Overall, adverse events were reported in 32.9 % of patients, being mild and transient in the majority, and led to the drug cessation in only 4.4%. In two cases, retrograde ejaculation and priapism were recorded.

Our results show that, doxazosin treatment, was efficacious and safe in the treatment of BPH. In addition, favorable results were independent from the BP changes, and the patient age.

ANAHTAR KELİMELE: BPH, Selektif, tedavi, α 1-bloker, doksaazosin

KEY WORDS: BPH, treatment, selective, α 1-blocking, doxazosin

Dergiye geliş tarihi: 20.02.1998

Yayına kabul tarihi: 13.05.1998

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Ankara, ² Taksim Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği İstanbul, ³ İzmir Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir, ⁴ Şişli Etfal Hastanesi Üroloji Kliniği İstanbul, ⁵ Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Trabzon, ⁶ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı İstanbul, ⁷ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Bursa, ⁸ Çukurova Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Adana, ⁹ 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Samsun, ¹⁰ SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği İzmir, (Çok Merkezli Doksaazosin Çalışma Grubu)

GİRİŞ

BPH, yaşlı erkek popülasyonunu yüksek oranlarda etkileyen bir bozukluktur.¹ Prevalans, 60-70 yaşları arasında %50, yaş ≥ 80 ise %80 olarak hesaplanmıştır.² Semptomatik BPH tedavisinde altın standart yöntem transüretral prostat rezeksiyonudur (TURP).³ Ancak erken ve geç postoperatif komplikasyonların sık görülmesi ve ciddi olması, başarısız tedavi riski ve yüksek reoperasyon sıklığı gözardı edilemez.^{4,5,6,7} Üstelik, TURP'nun semptomları şiddetli olmayan hasta grubunda daha az yararlı olduğu bildirilmiştir.⁶ Özellikle semptomları şiddetli olmayan hastaların tedavisinde invazif olmayan cerrahi dışı tedavi yöntemleri son yıllarda daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır.

α -bloker tedavinin, BPH'ya bağlı mesane çıkışı obstrüktif semptomları gidermede etkin olduğu Caine'in 1976'da yayınladığı çalışmadan beri bilinmektedir.⁸ İlk örnek olan ve sadece parenteral yoldan uygulanan fenoksibenzamin, $\alpha 1$ adrenoreseptör blokajı yanında $\alpha 2$ -reseptör inhibisyonu yapması nedeniyle ciddi kardiyovasküler ve diğer yan etkilere yol açmıştır.^{9,10,11} Obstrüksiyon yaratan prostat düz kas tonüsünün $\alpha 1$ reseptör aracılığıyla gerçekleşmesi, bunun yanında istenmeyen etkilerin önemli bir kısmından üriner sistem dışı $\alpha 2$ -adrenoreseptör inhibisyonunun sorumlu tutulması, selektif $\alpha 1$ reseptör blokajı için yeni ajanların sentezlenmesini gerekli kılmıştır.^{11,12} Selektif $\alpha 1$ -adrenoreseptör blokerlerinden yaygın klinik uygulama şansı bulan ilk oral farmakolojik ajan prazosindir. Ancak zamanla, prazosinde olduğu gibi kısa plazma yarılanma ömürlü ajanların sık uygulama gereği doğurmalari da, hasta uyuncunu olumsuz etkileyen bir faktör olmuştur.

Doksazosin bir kinazolin türevi olan, uzun plazma yarı ömrüne sahip (22 saat) olması nedeniyle günde tek doz uygulaması mümkün olan, klinik BPH tedavisinde etkinliği gösterilmiş selektif bir $\alpha 1$ -bloker ajandır.^{13,14,15,16} Bu çalışma, doksazosinin orta şiddette semptomları olan BPH hastalarının tedavisinde etkinlik, tolerabilite ve yan etki profilini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu prospektif 12 haftalık açık karşılaştırmaz çok merkezli çalışma, Aralık 1995 ile Temmuz 96 arasında toplam 10 merkezde yürütüldü (alfabetik sırayla; Çukurova Üniversitesi, Hacettepe Üniver-

sitesi, İstanbul Üniversitesi, İzmir Devlet Hastanesi, İzmir SSK Hastanesi, Karadeniz Üniversitesi, 19 Mayıs Üniversitesi, Şişli Eftal Hastanesi, Taksim Devlet Hastanesi, Uludağ Üniversitesi). Yaş ortalaması 61.2 (46-79) olan, orta derecede semptomatik (IPSS 8-19) ve Qmax < 15 ml/sn olan 173 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalar için, toplam 6 kez değerlendirme viziti yapıldı. Bilinçli muvafakat alındıktan sonra üriner sistem enfeksiyonu olmayan, işeme sonrası rezidüel idrar < 200 cc, prostat kanseri ve mesane tümörü şüphesi bulunmayan (makroskopik ve mikroskopik hematürisi olmayan, rektal muayenede prostatta benign büyüme saptanmış, prostat spesifik antijen < 4 ng/ml), mutlak cerrahi indikasyonları bulunmayan, daha önce BPH için tedavi almamış, BPH dışı infravezikal obstrüksiyonu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Semptomatik hipotansiyon, anstabil angina pectoris, alt üriner traktus fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç alımı, hepatik disfonksiyon (serum transaminaz düzeyleri $>$ laboratuvar normal üst sınırı), kardiyak yetmezlik, nörolojik veya psikiyatrik bozukluk, alkolizm, diyabetes mellitus veya böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin $>$ laboratuvar üst sınırı) varlığında hasta çalışma dışı bırakıldı.

Birinci vizitte öykü ve ürolojik değerlendirme yapıldı. Çalışmanın başında, iki haftalık plasebo uygulamasını takiben, günde tek doz 2 mg doxazosin başlanarak, yan etki ortaya çıkmaması koşuluyla, iki haftada bir doz yükseltilerek 8 mg'a titre edildi. İlacın, günde bir kez akşam uykudan hemen önce alınması önerildi. Her vizitte nabız, sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı ve Qmax ölçümü, semptom skoru ve üriner semptomlara göre yaşam kalitesi belirlenmesi ve yan etki değerlendirmesi yapıldı (Tablo 1). Prostatizm semptomlarının nicel değerlendirmesi için Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) kullanıldı.^{17,18} İrritatif ve obstrüktif semptomların tedavi sonrası değişiminin istatistik olarak önemli olup olmadığı ayrı ayrı test edildi. Çalışma boyunca doksazosin kullanımına bağlı yan etkiler hafif (hiçbirşey yapılmadan kendiliğinden geçen), orta (doz azaltılmasıyla iyileşen) ve ağır (tedaviyi sonlandırmayı gerektiren) olmak üzere üç kategoriye ayrıldı. Çalışma ilacının etkinliğini değerlendirmek için yapılan işlemler, çalışmayı tamamlayan hastalara ait sonuçlarla gerçekleştirildi. Yan etkiler ise hastaların izlenebildiği sürece yapılan kayıtlara dayanarak değerlendirildi.

Tablo I. Çalışma programı

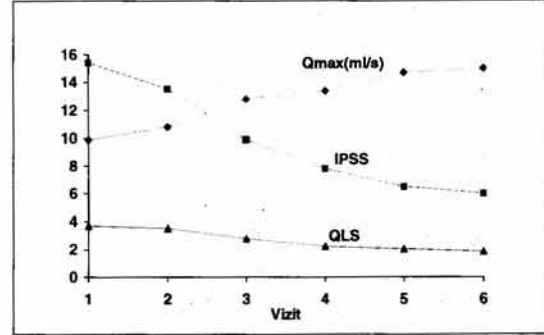
Hafta	0	2	4	6	8	12
Vizit	1	2	3	4	5	6
Çalışma ilacı						
dozu	Plasebo	2 mg*	4 mg*	8 mg*	8 mg*	8 mg*
Fizik inceleme ve serum biyokimyası	X					
PSA	X					
Rezidüel idrar ölçümü	X					
Uyuncu değerlendirilmesi	X	X	X	X	X	
Kan basıncı ve nabız ölçümü	X	X	X	X	X	X
I-PSS	X	X	X	X	X	X
QLS	X	X	X	X	X	X
Qmax	X	X	X	X	X	X
Yan etki değerlendirilmesi	X	X	X	X	X	
Genel değerlendirme						X
(*) doksazosin						

İstatistik değerlendirme: Çalışma başlangıcı ve sonunda elde edilen değerlerin merkezi ölçütlerinin hesaplanması için ortalama ve ortanca, dağılım ölçütü olarak standart sapma kullanıldı. Değişken ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla bağımlı değişkenler için student t testi, ortanca farklarının önemlilik testi Mann-Whitney U-Wilcoxon rank sum W test ile yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmayı 155 hasta tamamladı (% 89.6). 18 hasta, araştırmacının kararıyla veya başka nedenlerle çalışmayı terkettti (%10.4). Çalışmayı yarım bırakma nedeni sadece beş hastada (%28) ilaca bağlı yan etkiler idi. 98 hastada doksazosin dozu 8 mg uygulama mümkün oldu (%63). Ortalama Qmax, çalışma başlangıcındaki 9.9 ml/sn düzeyinden çalışma sonunda 15.2 ml/s düzeyine yükseldi (Tablo 2, şekil 1). Bu fark, istatistik olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Ortalama IPSS ise 14.5'ten 6.0'ya geriledi ($p < 0.05$) (tablo 2, şekil

Şekil 1: Tedavi parametrelerinin çalışma boyunca değişimi



1). Semptom skorundaki düzelme, hem obstrüktif hem de irritatif bülbenler için anlamlı idi ($p < 0.05$). Ortalama QLS, 3.7 den 1.8 düzeyine geriledi ($p < 0.05$) (Tablo 2, şekil 1). Ortalama nabız ölçümünde çalışma öncesi ve sonrası önemli bir değişiklik saptanmadı. Ortalama sistolik kan basıncı 134 mm Hg'dan 123 mm Hg düzeyine, ortalama diastolik kan basıncı ise 83 mm Hg'dan 78 mm Hg düzeyine geriledi ($p < 0.05$). Kan basıncında düşüş gözlenen ve gözlenmeyen hasta alt grupları arasında semptom skoru ve Qmax değişimi açısından önemli bir fark yoktu. Benzer şekilde, 60 yaşından genç ve 60 yaş üstündeki hastalarda; tedavi sonunda Qmax, IPSS ve yaşam kalitesi skoru değişimi bakımından önemli bir fark yoktu ($p > 0.05$). Aynı yaş kategorisine göre, kan basıncı değişim miktarları da benzer idi. Yani, 3 aylık doksazosin tedavisi sonunda, 60 yaş altındaki ve üstündeki hastalarda BPH tedavi parametreleri ve hemodinamik sonuçlar bakımından anlamlı bir farklılık gösterilemedi.

Çalışma sonunda yapılan genel emniyet değerlendirmelerinde % 67,1 hastada hiç yan etki gözlenmedi. İstenmeyen reaksiyonlar %32.9 hastada gözlemlendi. Yan etkilerden %87.5'i çalışma ilacına bağlandı. Bunların %52.8'i hafif, %32.6'sı orta şiddetli reaksiyon olarak değerlendirildi. Sadece %13.2'si ağır yan etki olarak nitelendirildi. Sadece %4,4 hastada doksazosin yan etkileri nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Klinik olarak ciddi sayılabilecek hipotansif reaksiyon hiçbir hastada gözlenmedi. Cinsel işlev sorunlarıyla iki hastada karşılaşıldı. Birinde ejakülasyon kaybı ortaya çıktı. Cinsel ilişki sonrası idrar örneğinde çok sayıda sperm hücresi gözlemlendi ve retrograd ejakülasyon

Tablo II. Çalışma öncesi ve doksazosin tedavisi sonrası tedavi Parametreleri

Tedavi Parametreleri	Ortalama Değerler $\pm$ SD	
	başlangıç	tedavi sonrası
Qmax (ml/s)	9.9 $\pm$ 2.03	15.0 $\pm$ 4.31*
IPSS	14.5 $\pm$ 3.16	6.0 $\pm$ 2.63*
QLS	3.7 $\pm$ 0.98	1.8 $\pm$ 0.94*
(*) $p < 0.05$		

Tablo III. Çalışma Süresince Görülen Yan Etkiler

YAN ETKİ	Hasta sayısı (n)	Görülme yüzdesi
Baş dönmesi, göz kararması	21	13,1
Hipotansiyon	8	5,0
Bulantı kusma	5	3,1
Halsizlik, ellerde titreme, yorgunluk	4	2,5
Baş ağrısı	3	1,9
El ve ayakta uyuşma, karıncalanma	2	1,3
Priapizm	1	0,6
Ejeksiyon yetersizliği	1	0,6
Sol omuz ağrısı, göğüs ağrısı	1	0,6
Ateş	1	0,6
Kafada uyuşma	1	0,6
Ağız kuruluğu	1	0,6
Pretibial ödem	1	0,6
Çarpıntı, tremor	1	0,6
Senkop	1	0,6
Kulak çınlaması	1	0,6
Toplam	53	32,9

olarak değerlendirildi. Diğer bir hastada priapizm saptandı (Tablo 3).

Konservatif yaklaşımlara cevap vermeyen bu hastada tedavi için, Winter tekniğiyle kaverno-spongiozal şant yapmak gerekti.⁵⁰ Priapizm dışındaki yan etkilerin tedavisinde invazif girişim gerekmemiş, doksazosin dozunu azaltmak veya tedaviyi sonlandırmak yeterli olmuştur (Tablo 4).

TARTIŞMA

α -bloker ajanlar, özellikle son yıllarda BPH'nın medikal tedavisinde daha fazla kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.^{11,19,20} Son 15 yıldır yapılan çok sayıda klinik çalışmanın sonuçları, bu ilaçların BPH'ne bağlı yakınmaları azaltmada etkin olduklarını göstermiştir.¹¹ Ancak, selektif olmayan türevlerin daha çok α_2 reseptör blokajına bağlı istenmeyen etkilere neden olması, bu ilaçların klinik kullanımını kısıtlamıştır.^{9,10,11} Selektif α_1 bloker ajanlar, BPH tedavisinde etkin olmaları yanında az sayıda yan

etkilere neden olması gibi özellikleri daha fazla tercih edilmelerine neden olmuştur.^{11,16} Benzer tedavi etkinliklerine sahip bu ilaçların farklı farmakokinetik özellikleri, hasta uyuncunu etkilemektedir. Örneğin prazosin plazma yarılanma ömrü 2-3 saat olması, günde en az iki kez uygulamayı zorunlu kılmaktadır.¹¹ Uzun plazma yarılanma ömrüne (t_{1/2}) sahip olanlarda ise doz aralığı daha geniş tutulmaktadır. Örneğin doksazosin için plazma t_{1/2} = 22 saat olması, günde tek doz uygulama avantajı kazandırmaktadır.^{15,21}

α -blokerler ile yapılan klinik çalışmaların bir çoğunda ortalama Qmax artışı istatistik olarak önemli bulunmuştur.¹¹ Buna ilişkin literatür bilgilerinin gözden geçirildiği bir makalede, α -bloker tedavisine bağlı ortalama Qmax artışı 2.28 ml/s olarak hesaplanmıştır. Ancak, yazarların da belirttiği gibi, hesaplama dahil edilen çalışmaların birçoğunda ilaç dozları düşük kalmıştır.¹¹ BPH'da α -bloker tedavinin etkinliği doza bağımlı olarak artış göstermektedir.³ Lepor, BPH'nın terazosin ile tedavisinde doz ile Qmax artışı arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuş ve etkinin doza bağımlı olabileceği sonucuna varmıştır.³ Bizim saptadığımız 5.12 ml/s ortalama Qmax artışı, diğer çalışmalara göre yüksek sayılabilir. İlk 2 hafta uygulanan placebo etkisinden arındırılırsa, artış 4.2 ml/s olarak kalır. Hastaların %69'unda 8 mg doksazosin dozuna ulaşıldığı da hesaba katılırsa, bu yüksek ortalama Qmax değişiminde ilaç dozunun yüksek tutulmasının önemli payı olduğu kabul edilmelidir.

Semptom skorunu düzeltmede, α -blokerler bir çok araştırmada başarılı bulunmuştur.^{3,16,21,22} İdrar akımındaki artışın çok hafif olduğu veya hiç olmadığı bazı çalışmalarda bile, semptom skoru ve hayat kalitesindeki düzelmenin belirgin olması ilginçtir.^{23,24,25} Hastaların çoğunda gözlenen mesane instabilitesine artmış detrüör α_1 adreno-reseptör aktivitesinin yolaçtığı kaydedilmiştir.^{26,27,28} Abrams, prostatizme ikincil mesane çıkımı obstrüksiyonunda detrüör instabilitesinin %50-80 oranında saptamış, obstrüksiyonun giderilmesiyle de instabilitenin %45-100 oranında düzeldiğini belirtmiştir.²⁹ Hayat kalitesinin olumsuz etkilenmesinde irritatif mi yoksa obstrüktif yakınmaların mı daha ağırlıklı rol oynadığı sorusuna, literatür bilgilerine dayanarak yanıt bulmak çok zordur. Bizim çalışmamızda, total semptom sko-

Tablo IV. Çalışma Süresince Görülen Yan Etkiler İçin Yapılan İşlemler

YAPILAN İŞLEM	Hasta sayısı (n)	Görülme yüzdesi
Hiç bir işlem yapılmadı	28	52,8
Doz azaltıldı	17	32,6
Tedavi kesildi	6	11,6
Tedavi kesildi + Cerrahi	1	2,3
Diğer	1	2,3
Toplam	53	100

runda olduğu gibi, irritatif ve obstüktif bileşenlerde de düzelme belirgindi. Bu nedenle, hastaların hayat kalitesini hangi yakınmaların daha fazla etkilediği bizim sonuçlarımızdan çıkartmak mümkün değildir.

BPH'nde tedavi parametrelerinde ne kadarlık bir düzelmenin başarılı sayılması gerektiği önemli bir sorudur. Barry ve arkadaşlarına göre, BPH hastaları AUA (Amerikan Üroloji Birliği) semptom skorunda >5 ünite düşüş olunca orta derece veya belirgin bir semptomatik iyileşme algılanmaktadır.³⁰ Semptom skorunda en az 5 ünite düşüş olması, tedavi başarısı için sınır kabul edilirse, bizim hastalarımızın üçte ikisinde önemli subjektif düzelme elde edilmiştir. Benzer bir mantıkla, Qmax'ta >3 ml/sn yükselme sınır alınınca da, %67 hastada maksimum idrar akımında önemli bir düzelme sağlanmıştır.

Doksazosin, bütün $\alpha 1$ reseptör altgrupları üzerinde inhibitör etkiye sahiptir.^{31,32} Primer hipertansiyon tedavisi için iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir.^{32,33,34} Primer hipertansiyon gibi, BPH da bir ileri yaş hastalığıdır.³⁵ Bu iki klinik durum, 60 yaşın üstündeki erkeklerin 1/8'inde birlikte bulunduğu için, doksazosin ile birden tedavisi, önerilen bir yöntemdir.³⁶ Bunun yanında, KB normal olan hastalarda ve doksazosin tedavisi sırasında KB düşmeyenlerde, BPH tedavisinin aynı derecede başarılı olduğu da bilinmektedir. Bu çalışmada hastalar KB'na göre sınıflanmış olmakla birlikte, tedavi sırasında KB'nda düşüş gözlenen ve gözlenmeyenlerde, BPH tedavisi parametrelerindeki düzelmeler benzer bulundu. Bizim sonuçlarımız da hemodinamik ve ürolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

α -bloker tedavi başladıktan sonra, obstrüktif semptomların azalması kısa sürede başlamakla birlikte, etkinliğin değerlendirilmesi için en az 4 hafta geçmesi gerektiği, maksimum etkiye 8-12 hafta arasında ulaşılabilceği kaydedilmiştir.^{22,37,38} Biz, tedavi parametrelerinin çalışma boyunca düzelmeye devam ettiğini gördük. 12 hafta sonunda IPSS ve Qmax'taki düzelme henüz plato düzeyine ulaşmamış idi. α -blokerlerin BPH tedavisinde uzun süreli etkinliği ve tedaviye tolerans gelişmesi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmekle birlikte, tedavinin altıncı ayında idrar akımındaki artışın durduğu çoğunlukla kabul edil-

mektedir¹¹ Semptomlardaki düzelmenin, idrar akımına göre daha süregelen olduğunu kaydeden araştırmacılar da vardır.^{22,39,40}

Doksazosinin tedavi edici etkisi ilacın sabah veya gece alınmasıyla değişmemekle birlikte, gece alınmasıyla hipotansif etkinin bir miktar azaldığı bildirilmiştir.^{41,42} Bu çalışmada ilacın alınma zamanı randomize edilmediği için karşılaştırma olanağı olmamakla birlikte, yan etkilerin az gözlenmesinde ilacı gece uygulamanın payı olduğunu düşünüyoruz.

Eri ve Tveter'in BPH tedavisinde α -bloker kullanımına ilişkin 29 çalışmaya ait sonuçları derledikleri makalede, hastalardan %83'ünün çalışmayı tamamladığı belirlenmiştir (ortalama 13.3 hafta).¹¹ Çalışmayı yarım bırakma nedeni olarak çoğunlukla çalışma ilacına bağlı yan etkiler değil, bu çalışmada olduğu gibi eşlik eden hastalık ve diğer başka faktörler kaydedilmiştir. Bir kısmında başarısız tedavinin payı olması mümkündür.

Fenoksibenzamin tedavisi sırasında hastaların %30'unda yan etki ortaya çıktığı, üçte birinde bu istenmeyen reaksiyonların ağır seyrettiği ve ilacın kesilmesini gerektirdiği bildirilmiştir.⁹ $\alpha 2$ -adrenoreseptör inhibisyonuna bağlı ortaya çıkan bu üriner sistem dışı yan etkiler, ilacın kullanım dışı kalmasında önemli rol oynamıştır.^{10,22} Selektif $\alpha 1$ -reseptör antagonistlerinin kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin sıklığı, yayınlanan birçok seride oldukça değişkenlik göstermiştir.^{24,25,43,44,46} Araştırmacının yan etkiyi tanımlaması ve sorgulamada ne kadar ayrıntıya girdiği, rakamların değişkenliğinde önemli iki belirleyici olarak belirlenmiştir.¹¹ Biz, doksazosin tedavisi sırasında sadece %4.4 hastada (n=7) ilacın kesilmesini gerektiren reaksiyonlar ile karşılaştık. $\alpha 1$ -reseptör bloker ajanların cinsel işlevler üzerinde nasıl bir etki yarattığı tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda az sayıda yayınlanan çalışmalarda, doksazosinin cinsel fonksiyonlara olumsuz etkisi olmadığı veya diğer antihipertansif ilaçlara göre daha az olduğu kaydedilmiştir.^{21,47,48} Hatta, olumlu bir etkisi olabileceği de iddia edilmiştir.⁴⁷ Çok merkezli plasebo kontrollü 5 ayrı antihipertansif ajanın randomize edildiği bir çalışmada, 24 ay sonunda doksazosin alan hastalarda diğer aktif ilaçlara ve plaseboya göre empotans sıklığı daha az bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise, plasebodan farksız bulunmuştur.⁴⁸ Doksazosin kullanımına bağlı priapizm

reaksiyonu daha önce bildirilmemiştir. Ancak, arteriyel damarlarda $\alpha 1$ reseptör aktivitesini inhibe ederek vazodilatasyon yaptığı için nadir de olsa priapizme yol açması mümkün görünmektedir. Priapizm, arteriyel vazodilatör ajanlarla ortaya çıkabilen, son yıllarda test veya tedavi amacıyla daha sık yapılan intrakavernozal uygulama nedeniyle daha sık karşılaşılan bir reaksiyondur.⁴⁹ Vazodilatör ilaç uygulanmasına sekonder ortaya çıkan priapizm reaksiyonu tedavisinde, intrakavernozal semptomimetik uygulaması, etkin bir konservatif yaklaşımdır.⁴⁹ Penil arterde yaratılan lokal vazokonstriktör etki ile korpus kavernozumlara yeni kan girişi engellenerek priapizmin çözülmesi beklenir. Ancak, bizim çalışmamızda karşılaşılan priapizm olgusunda ne yazık ki konservatif tedavi başarılı olmadı.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, doksazosinin BPH'ya bağlı yakınmaları ve azalmış idrar akımını düzeltmede etkin olduğunu düşündürmektedir. Hastaların %95'inden fazlasında ağır yan etki sayılabilecek reaksiyon gözlenmemiştir. Yan etkiler hiç bir hastada kalıcı bozukluğa neden olmamıştır. Sonuç olarak, orta şiddette semptomları olan BPH hastalarının tedavisinde doksazosin, etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. Ancak, bu bulgular doksazosinin BPH tedavisinde etkin ve güvenli olduğunu telkin etmekle birlikte, daha kesin sonuçlara ulaşmak için uzun süreli çift kör plasebo kontrollü çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Daneshgari, F, Crawford, E D : Benign prostatic disease. A growing challenge in the 1990s. *Postgrad. Med.* 93: 84, 1993.
2. Berry, S J, Coffey, D S, Walsh, P C, and Ewing, L L : The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urol.* 132: 474, 1984.
3. Lepor, H, Auerbach, S, Puras-Baez, A, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 148: 1467, 1992.
4. Holtgrewe, H L, Mebust, W K, Dowd, J B, et al. Transurethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American urology. *J. Urol.* 141: 248, 1989.
5. Mebust, W K, Holtgrewe, H L, Cockett, A T K, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J. Urol.* 141: 243, 1989.
6. Lepor, H, Rigaud, G. The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. *J. Urol.* 143: 533, 1990.
7. Wennberg, J E, Roos, N, Sola, L, et al. Use of claims data systems to evaluate health care outcomes. Mortality and reoperation following prostatectomy. *J.A.M.A.* 257: 933, 1987.
8. Caine, M, Pfau, A, Perlberg, S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Brit. J. Urol.* 48: 255, 1976.
9. Caine, M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 136: 1, 1986.
10. Shapiro, A, Mazouz, B, Caine, M. The alpha-adrenergic blocking effect of prazosin on the human prostate. *Urol. Res.* 9: 17, 1981.
11. Eri, L M, Tveter, K J. α -blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.* 154: 923, 1995.
12. Chapple C R, Aubry M L, Greengrass P, et al. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. *Brit. J. Urol.* 63: 487, 1989.
13. Alabaster V A, Davey M J. The alpha 1-adrenoceptor antagonist profile of doxazosin: pre-clinical pharmacology. *Brit. J. Clin. Pharmacol. suppl.* 21: 9S, 1986.
14. Singleton W, Saxton C A, Hernandez J, et al. Postjunctional selectivity of alpha-blockade with prazosin, trimazosin and UK-33,274 in man. *J. Cardiovasc. Pharmacol. suppl.* 4: S145, 1982.
15. Elliott H L, Meredith P A, Reid J L. Pharmacokinetic overview of doxazosin. *Amer. j. Cardiol.* 59: 78G, 1987.
16. Fawzy A, Braun K, Lewis P G, et al. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J. Urol.* 154: 105, 1995.
17. Barry M J, Fowler F J Jr., O'leary M P, et al. A. T. K. and the Measurement Committee of the American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 148: 1549, 1992.
18. O'leary M P. What is the AUA symptom index for BPH, and how is used? *Contemp. Urol.* 6: 17, 1994.
19. Lepor H. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 42: 483, 1993.
20. Janler M, Riehmman M, Bruskewitz R C. Benign prostatic hyperplasia. Current pharmacological treatment. *Drugs.* 47: 66, 1994.
21. Chapple C R, Carter T J, Christmas R S, et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Brit. J. Urol.* 74: 50, 1994.
22. Brawer M K, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch. Fam. Med.* 2: 929, 1993.
23. Lloyd S N, Buckley J F, Chilton, CP, et al. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicenter, placebo-controlled trial. *Brit. J. Urol., suppl.* 70: 17, 1992.
24. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier M C, et al. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. BPH-ALF Group. *Lancet.* 337: 1457, 1991.
25. Carbin B E, Bauer P, Friskand M, et al. Efficacy of alfuzosin (an alpha-1 blocking drug) in benign hyperplasia of the prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol., suppl.* 138: 73, 1991.
26. Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder

- muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology*, 20: 524, 1982.
27. Restorick J M, Mundy A R. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyper-reflexic human detrusor. *Brit. J. Urol.* 63: 32, 1989.
28. Reuther K, Aagaard J. α -Adrenergic blockade in the diagnosis of detrusor instability secondary to infravesical obstruction. *Urol. Int.* 39: 312, 1984.
29. Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurourol. Urodyn.* 4: 317, 1985.
30. Michael J B, William O W, Yuchiao C, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: How much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J. Urol.* 154: 1770, 1995.
31. Marshall I, Burt R P, Andersson P O, et al. Human (1C)-adrenoceptor: functional characterization in prostate. *Brit. J. Pharmacol.* 107: 327P, 1992.
32. Lepor H, Kaplan S A, Klimberg I, et al. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *J. Urol.* 157: 525, 1997.
33. Huyduk K. Efficacy and safety of doxazosin in hypertension therapy. *Amer. J. Cardiol.* 59: 40G, 1987.
34. Rosenthal J. A multicenter trial of doxazosin in West Germany. *Amer. J. Cardiol.* 59: 40G, 1987.
35. Poulter N R. Risk factors for cardiovascular disease: "clustering" in the older hypertensive man. *Brit. J. Clin. Pract.*, suppl. 74: 4, 1994.
36. Boyle P. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: risk factors and concomitance with hypertension. *Brit. J. Clin. Pract.*, suppl. 74: 18, 1994.
37. Mobley D F, and the Doxazosin Study Group: Doxazosin therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). A multicenter study. *J. Urol.*, part 2. 151: 267A, abstract 160, 1994.
38. Milroy E. Clinical overview of prazosin in the treatment of prostatic obstruction. *Urol. Int.* suppl. 1. 45: 1, 1990.
39. Ahsan Z, English P, Bailey M, et al. Efficacy of indoramin in the long term treatment of benign prostatic hyperplasia. Proceedings of the 23rd Congress of the Societe Internationale d'Urologie, Sydney, Australia, p.100, abstract 97, 1994.
40. Lepor H, Meretyk S, Knapp-Maloney G. The safety, efficacy and compliance of terazosin therapy for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 147: 1554, 1992.
41. Kaplan S A, Soldo K A, Olsson C A. Effect of dosing regimen on efficacy and safety of doxazosin in normotensive men with symptomatic prostatism: a pilot study. *Urology*. 44: 348, 1994.
42. Kaplan S A, Meade-d'Alisera P, Quinones S, et al. Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 46: 512, 1995.
43. Kawabe K, Tsuchida S, Shimazaki J, et al. Effect of urapidil on benign prostatic hypertrophy: a multicenter, double-blind study. *Urol. Int.* 50: 27, 1993.
44. Hedlund H, Andersson K E. Effects of prazosin and carbachol in patients with benign prostatic obstruction. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 22: 19, 1988.
45. Martorana G, Giberty G, Damonte P, et al. The effect of prazosin in benign prostatic hypertrophy, a placebo controlled double-blind study. *I.R.C.S. Med. Sci.* 12: 11, 1984.
46. Stott M A, Abrams P. Indoramin in the treatment of prostatic bladder outflow obstruction. *Brit. J. Urol.* 67: 499, 1991.
47. Grimm R H, Neaton J D, Stamler J, et al. Results of 24 months treatment of mild hypertension. The TO.HMS study. Scientific Exhibit. 1991.
48. Kirby R S. Doxazosin: Safety relative to other medical therapies for benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* suppl.1. 29: 24, 1996.
49. Lue T F, Tanagho E A. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J. Urol.* 137: 829, 1987.
50. Winter C C. Priapism; in Glenn J F. (ed): *Urologic surgery* fourth ed., 845-853, 1991.