

DOKSAZOSİN VE FİNASTERİD KULLANIMININ BENİĞN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS ON BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA OF USING DOXAZOSIN AND FINASTERIDE

KİLCİLER M., TAHMAZ L., ÖZGÖK Y., GÖKTAŞ S., TAN Ö., ERDURAN D.

ÖZET

Bu çalışma GATA Üroloji A.B.D.'da 105 olgu üzerinde çalışılmıştır. Finasteridin, doksazosinin veya her ikisinin kombine kullanımının BPH'lı olguların objektif ve subjektif prostatizm semptomları üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada 105 olgu 4 gruba ayrıldı. Günde 4 mg. doksazosin alan 30 olgulu 1.grup, günde 8 mg. doksazosin alan 30 olgulu 2.grup, günde 8 mg. doksazosin ve 5 mg. finasterid alan 30 olgulu 3.grup ve plasebo verilen 15 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Her 4 gruba da tedavi öncesi tedavinin 6. ayında ve 12. ayında objektif kriterler için üroflowmetri, rezidüel idrar ve prostat hacmi, subjektif kriterler için Uluslararası Prostat Semptom Skoru'na (IPSS) ayrıca PSA'larına bakıldı.

Sadece doksazosin kullanan 1. ve 2. grupta PSA ve prostat ağırlıkları hariç tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler meydana gelmiştir. 3.grupta ise tüm parametrelerde 1.ve 2.gruba göre istatistiksel olarak çok daha anlamlı düzelmeler meydana gelmiştir. Kontrol grubunda ise bu parametrelerin hiçbirisinde anlamlı değişiklik meydana gelmemiştir.

BPH'nın medikal tedavisinde doksazosin ve finasterid kombine kullanımı tek tek kullanımlarına göre daha etkilidir.

ABSTRACT

This study was carried out on 105 patients in the Urology Department of GMMA. The effect of finasteride, doxazosin or the combined administration of both on the objective and subjective prostatism symptoms of the BPH cases were researched.

In our study, 105 cases were separated into 4 groups. The first group of 30 with a daily doxazosin intake of 4 mg., the second group of 30 with a daily doxazosin intake of 8 mg., the third group of 30 with a daily doxazosin intake of 8 mg. and with a daily finasteride intake of 5 mg. and the control group of 15 with plasebo intake were constituted. In the 6th and 12th months of the therapy, prior to the study, uroflowmetry, residual urine end prostate volume for objective criteria and I-PSS as well as PSA for subjective criteria were examined.

Statistically significant improvements were observed in all parameters except prostate weights and PSA values of the first and second groups having only doxazosin. All the parameters of the third group had more significant statistical improvements in comparison with the first and second groups. None of these parameters improved remarkably in the control group.

In the treatment of BPH, the combined administration of doxazosin and finasteride is more effective then separate administration.

ANAHTAR KELİMELEER: BPH, Doksazosin, Finasterid.

KEY WORDS: BPH, Doxazosin, Finasteride.

Dergiye geliş tarihi: 4.12.1998

Yayına kabul tarihi: 23.3.1999

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

BPH, yaşlanma ile prostattaki epitelyal ve stromal elemanların hiperplazisi neticesinde mesane çıkım obstrüksiyonu ile sonuçlanan bir hastalıktır.¹ BPH tedavisinde birçok farmakolojik ajanlar araştırılmıştır. Prostat ve mesane boyunun invazyonlarının detaylı incelemeleri neticesinde alfa 1 reseptörlerin burada çok önemli rolleri olduğu anlaşıldıktan sonra çalışmalar alfa reseptör inhibitörlerinin kullanımı üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu grup ilaçlardan ilk kullanılanı fenoksibenzamindir.² Daha sonra prazosin, indoramin, terazosin ve alfuzosin kullanılmıştır. Doksazosin de bu grup ilaçlardan birisidir.^{3,4}

Günümüzde selektif Alfa adrenoreseptör inhibitörü olan doksazosin hipertansiyon tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.^{5,6}

BPH tedavisinde kullanılan medikal ajanlardan diğer grup antiandrojen ilaçlardır. Özellikle BPH gelişiminde androjenlerin mevcudiyetinin gerekli olduğu anlaşıldıktan sonra GnRH agonistleri, progestasyonel antiandrojenler, flutamid gibi çeşitli antiandrojen etki gösteren ilaçlar tedavide kullanılmıştır. Fakat antiandrojen ilaçların yan etkilerinin fazla olmasından dolayı kullanımı terk edilmiştir. Son yıllarda BPH gelişimine neden olan esas androjenin dihidrotestosteron (DHT) olduğunun anlaşılmasından sonra çalışmalar DHT üzerinde yoğunlaşmıştır. Burada önemli olan BPH gelişimi için periferik DHT değil, prostatta 5 alfa redüktaz enzimi ile testosterondan meydana gelen DHT'dur. 5 alfa redüktaz enzim inhibitörü finasterid bu amaçla geliştirilmiş ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.^{7, 8, 9}

MATERYAL ve METOD

Çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Ana Bilim Dalında yaşları 50 ile 73 (ortalama 64) arasında olan toplam 105 hasta üzerinde Şubat 1996, Şubat 1998 tarihleri arasında yapılmıştır.

Olgular BPH'si I-PSS'e göre hafif semptomatik olan ve genel durumu veya kardiyopulmoner sistemi genel anestezi altında bir cerrahi girişim açısından riskli bulunan hastalardan seçildi. Seçim kriterleri olarak prostat hacmi 25-50 cc

arasında olan, 150 ml. miksiyonda maksimal akım hızının 8-15 ml/sn, ortalama akım hızının 4-7 ml/sn arasında olması, rezidüel idrarlarının ise 100 ml'nin altında olması, prostatına daha önceden herhangi bir operasyon yapılmamış olması, ürodinamik tetkiklerinde nörojenik mesane hastalığı olmaması, hastanın şimdiki hormonal durumunu etkileyecek herhangi bir testis cerrahisi geçirmemiş olması, çalışmamızı etkileyebilecek metabolik ve endokrin bir rahatsızlığı bulunmaması olgularda aradığımız özelliklerdi.

Çalışmamızı oluşturan toplam 105 olgunun, 30 tanesine günde 4 mg dozunda doksazosin (1.grup), 30 tanesine günde 8 mg dozunda doksazosin (2.grup), 30 tanesine günde hem 8 mg dozunda doksazosin hem de 5 mg dozunda finasterid (3.grup) verilerek 3 çalışma grubu oluşturuldu. Kalan 15 olguya ise plasebo verilerek kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmamızda 105 olgunun hepsine çalışmadan önce, 6.ve 12.aylarda TRUS yapılarak prostat ağırlığı, üroflovetri, rezidüel idrar miktarı, PSA ve I-PSS'lerine bakıldı.

Olgularda çalışma sonucunu etkilememesi için her olguya çalışmaya başlamadan önce sistometri yapılarak nörojenik mesane olduğu tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca her olguya çalışmaya başlamadan önce üretra darlığı gibi infravezikal obstrüksiyon yapan diğer sebepleri ekarte etmek için panendoskopi yapıldı. Gene her olgunun üst üriner sistemi hakkında bilgi sahibi olmak için IVP, rutin kan tahlilleri, tam idrar tahlili ve idrar kültürü antibiyogramı yapıldı. İdrar tahlillerinde enfeksiyonu olanlar ise tedavileri yapıldıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. TRUS'da nodülü olan hastalar TRUS eşliğinde nodülden biyopsi yapılarak prostat adenokarsinomu da ekarte edildi.

Olguların çalışmaya başlamadan önceki 6. ve 12. aydaki alınan sonuçlarının ortalamalarının istatistiksel anlamlı olup olmadıkları tek yanlı varyans analizi yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki olgulardan günde 4 mg ve 8 mg doksazosin kullanan olguların çalışmaya

başlamadan önceki, 6.ve 12.aydaki maksimum akım hızları ve ortalama akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı artma, rezidüel idrar ve I-PSS'lerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmiştir ($p=0$). PSA ve TRUS'da hesaplanan prostat ağırlıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Günde 8 mg. doksazosin ve 5 mg. finasterid kullanan olguların ise çalışmadan önceki, 6. ve 12. aydaki maksimum akım hızları, ortalama akım hızları, rezidüel idrarları, I-PSS'leri ve PSA ve TRUS'da hesaplanan prostat ağırlıklarının ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler meydana gelmiştir ($p=0$). Bu değişiklikler BPH tedavisi açısından düşünüldüğünde olumlu değişikliklerdir. Kontrol grubunda ise ele alınan parametrelerin ortalamalarının çalışmaya başlamadan önceki, 6. ve 12. aydaki ortalamaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin olmadığı görüldü.

Çalışmamızda günde 4 mg. doksazosin, 8 mg.doksazosin ve 8 mg. doksazosin +5 mg. finasterid kullanan 3 grupta çalışmaya başlamadan önceki değerlerin ortalamalarına göre 6. ve 12. aydaki değerlerinin ortalamalarında meydana gelen değişiklikler tablo -1'de görülmektedir. 1. ve 2. grubun doksazosin tedavisi ile PSA ve

prostat ağırlıklarında değişme olmadığı için tablodaki yerleri boş bırakılmıştır.

TARTIŞMA

Benign prostat hiperplazisinin farmakoterapisi, prostat ve mesane boynunda bulunan düz kas hücrelerindeki alfa reseptörlerin gösterilmesi neticesinde alfa reseptör blokörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla yeni bir boyut kazanmıştır.^{3,4,10} Ayrıca androjenlerin özellikle de dihidrotestosteronun BPH'daki rolünün daha iyi anlaşılmasından sonra bu boyuta 5 alfa redüktaz enzim inhibitörü olan finasterid de katılmıştır.^{7,8,9,10}

BPH'li olgularda obstrüktif ve irritatif prostatizm semptomlarının % 50'sinden sempatik sistemin alfa 1 reseptörler üzerine yaptığı etki ile meydana gelen dinamik komponent; % 50'sinden ise üretranın içinden geçtiği prostatın hacimsel olarak büyümesine bağlı meydana gelen statik komponent sorumludur. Alfa 1 reseptör antagonistlerinden yarı ömrü en uzun, en az yan etki olan ve terapotik etkisi en fazla olan doksazosin ile bu semptomların sebebinin ancak dinamik sebebi ortadan kaldırılabilir.^{3,12,13} Statik kompo-

Tablo 1: Çalışma gruplarının çalışmaya başlamadan önceki değerlerinin ortalamalarına göre 6. ve 12. aydaki değerlerinin ortalamalarında meydana gelen değişiklikler:

		Qmax	.Qort	R	I-PSS	PSA	Apros
1.grup	6.ay	0.827 ml/sn	0.585 ml/sn	% 18	1.402		
1.grup	12.ay	1.215 ml/sn	0.725 ml/sn	% 32	2.900		
2.grup	6.ay	1.127 ml/sn	0.705 ml/sn	% 25	1.923		
2.grup	12.ay	1.980 ml/sn	1.185 ml/sn	% 43	3.802		
3.grup	6.ay	1.806 ml/sn	0.935 ml/sn	% 40.3	2.803	% 33.615	% 7.29
3.grup	12.ay	2.80 ml/sn	1.905 ml/sn	% 70.2	4.502	% 55.48	% 16.34

Qmax: Maksimum akım hızlarının ortalamasının çalışmaya başlamadan öncekine göre artış miktarı.

Qort: Ortalama akım hızlarının ortalamasının çalışmaya başlamadan öncekine göre artış miktarı

R: Rezidüel idrarların ortalamalarının çalışmaya başlamadan öncekine göre azalma yüzdesi.

I-PSS: Uluslararası prostat semptom skorlarının ortalamalarının çalışmaya başlamadan öncekine göre azalma miktarı.

PSA: PSA ortalamalarının çalışmaya başlamadan önceki değerlerinin ortalamalarına göre azalma yüzdesi.

Apros: Prostat ağırlıklarının ortalamalarının çalışmaya başlamadan önceki değerine göre azalma yüzdesi.

nent için ise 5 alfa redüktaz inhibitörlerinden finasterid kullanılabilir. İşte bu mantıkla çalışmamızdaki 3.gruba hem doksazosini hem de finasteridi beraber kullandık.

Dinamik komponent, alfa adrenoreseptörler aracılığı ile sempatik tonusu artırarak etki eder. Sempatik sistemin etkisinin gün içinde değişmesi BPH semptomlarının spontan olarak dalgalanma göstermelerine ve kısmen de olsa benign prostat hiperplazisiyle ilgili birçok çalışmadaki plasebo etkisinin yüksek çıkmasına bir açıklama olabilir.^{14,15}

Daha iyi alfa reseptör blokajı ile neticede daha iyi yüksek akış miktarı elde edebilmek için doksazosinin günde 4 mg. dan fazla vermek gerektiğini çalışmamız göstermiştir.

Düzelme daha çok obstrüktif semptomlarda olmaktadır. BPH'nin irritatif semptomlarının patogenezi tamamen anlaşılamamıştır. Normal detrüörde alfa adrenoreseptörler az, beta adrenoreseptörler fazla bulunur. Sempatik uyarım geldiğinde beta reseptörlerle mesanede relaksasyon sağlanır köpeklerin detrüör kas liflerinde yapılan invitro çalışmalarda deneysel olarak mesane çıkışında obstrüksiyon yaratılmış ve bir süre sonra köpeklerin bazılarında detrüör kasının noradrenaline yanıtında gevşeme gözlenmesi gerekirken kasılma gözlenmiştir. Irritatif semptomlara neden olan infravezikal obstrüksiyonda bu değişim, beta adrenoreseptörlerin ters çalışması ve/veya beta adrenoreseptörün alfa adrenoreseptöre dönüşmesi neden olabilir.¹⁵

BPH tedavisinde alfa 1 adrenoreseptör inhibitörleri ile yapılmış olan plasebo kontrollü başka bir çalışma ile bizim çalışmamız kıyaslandığında, bizim çalışmamızda yan etkiler düşüktü. Non selektif alfa adrenoreseptör blokerleri ile yapılan tedavi esnasında yan etkilerin yüksek insidansda olması, alfa 2 adrenoreseptör blokajının sistemik etkileri nedeniyle olabilir.

BPH'de özellikle ilacın verildiği hasta grubunun yaşlı kişilerden oluştuğu ve büyük bir ihtimalle başka ilaçları da bir arada kullandıkları göz önünde bulundurulursa; alfa 1 adrenerjik blokerlerin tolere edilebilirliği ve kan basıncına olan etkisine çok dikkat edilmelidir. Doksazosin iyi to-

lere edildi ve yan etkiler, dozaj ile ilgili diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, onlarla sıklık ve tipi bakımından uyumlu olduğu gözlemlendi.¹⁶

Başka bir selektif alfa 1 adrenoreseptör antagonist olan terazosinin akşam kullanılması tavsiye olunmasına rağmen, doksazosinin akşam kullanılması mutlaka gerekmemektedir. Terazosinin akşam tavsiye edilmesinin nedeni senkop ve ileri derecede hipotansiyon risklerini en aza indirme düşüncesidir.¹⁷ Fakat doksazosinin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle sabah ya da akşam verilen doksazosinin aynı derecede başarı ile tolere edildiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada senkop ve ileri derecede hipotansiyon gelişmemiştir.

Doksazosin veya diğer alfa reseptör blokerlerinin kullanılması neticesinde olgularda ortostatik hipotansiyon meydana gelebilmektedir. BPH'li olgularda genelde noktürinin de bulunması tedaviye başlanan olgularda gece idrara kalkılması durumunda ortostatik hipotansiyona karşı dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir.¹⁶ Bizim çalışmamızda da hastalarda ortostatik hipotansiyon gelişmiş ama bu hiçbir hastada ciddi problemler yaratmamıştır.

Normotansif ve hipertansif olgularda doksazosinin üriner sistem üzerine etkisi aynıdır. Tek medikal ajanla BPH ve hipertansiyon gibi iki hastalığı tedavi edebilme şansı olduğundan doksazosinin kullanılabileceği en güzel hasta grubu hipertansif BPH'li hastalardır.¹⁴

Alfa reseptör antagonistlerinin yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik olduğu bildirilmiştir.^{14,16} Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada baş ağrısı şikayeti görülmemiş fakat baş dönmesi ve halsizlik 1.grupta 2 olguda, 2.grupta ise 8 olguda görülmüştür. Fakat bu şikayetlere rağmen olgular üriner sistemdeki semptomların düzelmesi nedeniyle ilaca devam etmeyi istemişlerdir.

Finasterid ve doksazosin'in kombine kullanımının neticesinde bulduğumuz sonuçlar hastanın aşağıdaki durumlarına göre değişiklik göstermektedir. Bunlar:

1. Mesane boynu ve prostat içerisindeki düz kaslarda bulunan alfa 1 adrenerjik reseptörlerin miktarının hastaya göre değişmesi,

2. Bu reseptörler üzerinden etki eden sempatik sistemin şiddetinin her hastada farklı olması,

3. Prostattaki epitelyal/stromal oranının her hastada farklı olması, finasteridin sadece epitelyal elemanlar üzerine etkili olması,

4. 5 Alfa redüktaz enziminin tip 1 ve tip 2 olarak iki izoenziminin bulunması, finasteridin ise sadece tip 2'ye etkili olması,

5. Uzun süre infravezikal obstrüksiyonla yaşayanların bir kısmının mesanelerinde inhibisyonluz kontraksiyonların meydana gelmesi ve bu olguların infravezikal obstrüksiyon giderildikten sonra yarısının mesanelerinin normale dönmesi, kalan yarısında ise mesane fonksiyonları düzelmediği için tedaviden önceki infravezikal obstrüksiyon şikayetlerinin devam etmesi,

6. Prostat büyüklüğü hesaplanırken prostatın tümünün bu hesaba katılması, BPH'nın ise genelde transizyonel zondan kaynaklanması,

Nedeniyle finasterid ve doksazosin'in kombine tedavisi her hastada aynı sonucu vermektedir.

BPH günümüzde hayatı nadiren tehdit etmesi nedeniyle, invaziv tedaviden sakınmak yada geciktirebilmek veya hasta ameliyat için sıra beklerken selektif alfa 1 adrenoreseptör inhibitörü doksazosin özellikle de hipertansif BPH'li olguların tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Sonuç olarak, BPH'li hastalarda semptomların ortadan kaldırılabilmesinde doksazosin tedavisi güvenli ve etkilidir. Çalışmamızın sonucunda da görüldüğü gibi infravezikal obstrüksiyon semptomlarının statik ve dinamik sebeplerinin olduğu göz önünde bulundurulursa BPH tedavisinde doksazosin ve finasteridi kombine kullanmanın hastaya daha fazla avantaj vereceği bir gerçektir. Bu tedavi hastaların bazılarında operatif tedaviye alternatif olarak sunulabilir. Fakat BPH tedavisinde doksazosin ve finasterid dahil hiçbir medikal ajan veya diğer hiçbir tedavi şekli TURP'nin gold standart olmasını değiştirememiştir.

KAYNAKLAR

1- Walsh PC.: Benign Prostatic Hyperplasia. Campbell's Urology (Walsh PC., Retik AB., Stamey

TA., Vaughan ED Jr. Ed) Sixth edition. Philadelphia, Saunders. Voll, 1009-1027, 1992.

- 2- Caine M., Perlberg S., Meretyk.: A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Br. J. Urol. 50, 551-554, 1978.
- 3- Janknegt RA., Chapple CR.: Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. Eur. Urol. 24(3): 319-326, 1993.
- 4- Holme JB., Christensen MM., Rasmussen PC.: 29 week doxazosin treatment in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia-a double-blind placebo-controlled study. Scand. J. Urol. Nephrol. 28: 77-82, 1992.
- 5- Garraway WM., Russell EB., Lee RJ., Collins GN., Mc. Kelvie GB., Hehir M., Rogers AC. And Simpson RJ.: Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on daily activities of middle-aged and elderly men. Br. J. Gen Pract. 43: 318-321, 1993.
- 6- Sever P., Beevers G., Bulpitt C., Lever A., Ramsay L., Reid J. And Swales J: Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. Br. Med J. 306: 983-987, 1993.
- 7- Weisser H., Tunn S., Debus M., Krieg M.: 5 alpha reductase inhibition by finasteride in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. Steroids. 59(11): 616-620, 1994.
- 8- Grino P., Stoner E.: Finasteride for the treatment and control of benign prostatic hyperplasia. Summary of phase III controlled studies. The Finasteride Study Group. Eur. Urol. 25 (Suppl 1): 24-28, 1994.
- 9- Kılıçler M., Özgök Y., Dayanç M., Göktaş S., Peker AF., Erduran D.: 5 alfa redüktaz enzim inhibitörü finasteridin benign prostat hiperplazisi üzerine etkileri. GATA Bülteni. 39: xx,yy, 1997.
- 10- Magoha GA.: Medical management of benign prostatic hyperplasia. A review. East. Afr. Med. J. 73(7): 453-456, 1996.
- 11- Hedlung H., Anderson K.: Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J. Urol. 130: 275-278, 1983.
- 12- Schmidbauer CP., Madersbacher S.: Current drug therapy of benign prostatic hyperplasia. Wien. Med. Wochenschr. 146(8): 161-164, 1996.
- 13- Steers WD., Zorn B.: Benign prostatic hyperplasia. Dis. Mon. 41(7): 437-497, 1995.

DOKSAZOSİN VE FİNASTERİD KULLANIMIN BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

- 14- Kirby RS.: Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: Effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology* 46(2): 182-186, 1995.
- 15- Christensen MM., Holme JB., Rasmussen PC., Jacobsen F.: Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. *Scand J. Urol Nephrol.* 27: 39-44, 1993.
- 16- Kaplan SA., Soldo KA., Olsson CA.: Effect of dosing regimen on efficacy and safety of doxazosin in normotensive men with symptomatic prostatism: a pilot study. *Urology* 44(3): 348-352, 1994.
- 17- Dunzendorfer U.: Clinical experience: symptomatic management of BPH with terazosin. *Urology* 32 (suppl) 27-31, 1988.