

DOKSAZOSİN İLE SEMPTOMATİK BPH TEDAVİSİNDE IPSS'E GÖRE HASTA SEÇİMİ GEREKLİ Mİ ?

IS IT NECESSARY LOOK FOR IPSS RESULT FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA WITH DOXAZOSIN ?

ÇİMEN, K., ÖZKÜRKÇÜĞİL, C., ÇULHA, M., DEMİRTAŞ, M., HAMŞİOĞLU, Z., GÖKALP, A.
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

ÖZET

Bu çalışmada; klinik olarak erken evre Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) kabul edilen olgularda, α -reseptör blokajının Uluslar Arası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ile olan ilişkisini araştırdık.

Yaşları 50 ile 73 arasında değişen (ortalama 63.03) 67 hastaya, 8-12 ay süresince 2mg/gün doksazosin verildi. Prostat kanseri olan veya tedavi gerektiren hipotansiyonu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar IPSS göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 guruba ayrıldı. Tüm olgular idrar tahlili, kan biokimyası PSA, ultrasonografi, direk üriner sistem grafisi, üroflowmetri ve kan basıncı yönüyle değerlendirildi.

Birinci grupta IPSS'de %32, ikinci grupta %32, üçüncü grupta %34 azalma tespit edildi. Rezüdüel idrarda, birinci grupta %26 ,ikinci grupta %26, üçüncü grupta %30 azalma tespit edildi. Maksimal idrar akım hızlarında, birinci grupta 3.41 ml/sn, ikinci grupta 3.59 ml/sn, üçüncü grupta 3.61ml/sn'lik artışlar tespit edildi. Tüm parametrelerdeki düzelme istatistiki anlamlılık gösterirken, gruplar arasında düzelme oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Ayrıca, düzelmenin en fazla 1 ve 6 numaralı sorulara verilen cevaplarda olduğu görüldü. Obstrüktif semptomların (%37.57) irritatif semptomlara (%26) göre daha fazla düzeldiği görüldü. Kan basıncı düşüklüğü ve halsizlik nedeniyle 4 hasta (%5.9) tedaviyi kesti.

IPSS göre yapılan hafif, orta, ciddi şeklindeki semptomatik bir ayrımın doksazosin tedavisinde hasta seçimi açısından gerekli olmadığı, ancak tedavinin etkinliğini takipte IPSS'nin önemli bir unsur olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Benign Prostatik Hiperplazi, Doksazosin, Uluslararası Prostat Semptom Skoru

ABSTRACT

The relation between alpha receptor antagonist and International Prostate Symptom Score was investigated in this study in patients with early staged benign prostatic hyperplasia.

67 men aged between 50 to 73 (mean 63.2) were treated with 2 mg/day Doksazosin for 8-12 months. Patients who had prostatic carcinoma and serious hypotensive attach, were excluded from the study. Patients divided in to three groups according to their IPSS, as, mild, moderate and severe. All cases were also evaluated with urine analysis, blood biochemistry, PSA, ultrasonography, uroflowmetry, X-ray and blood pressure.

IPSS was decreased 32% in the first and second and 34% in the third group. Mean residual urine was also decreased 26% in the first and second and 30% in the third group. The increase of Qmax was 3.41, 3.59 and 3.61ml/sec in the first, second, and third groups respectively. All parameters improved at a statistically significant degree but no significant difference was calculated between the improvement ratios of the three groups.

The most significant improvements were seen in the first and sixth questions of IPSS. Obstructive symptoms were improved (37.7%) more than irritative (26%) ones. Four patients (5.9%)were out of the study because of hypotension and fatigue.

In conclusion, the discrimination of the symptoms in IPSS such as mild, moderate and severe is not necessary for selection of the patients for the treatment of BPH with Doksazosin but we agree that IPSS is important for follow-up.

Key Words: Benign Prostatic Hyperplasia, Doxazosin, International Prostatic Symptom Score

GİRİŞ

BPH ileri yaş erkeklerde prostat dokusunun stromal ve glandüler elementlerinin hiperplazisi sonucu oluşan, infravezikal obstrüksiyona bağlı olarak yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) kullanılarak yapılan bir çalışmada, 40 yaş üzeri erkeklerin %12'sinin, 50 yaş üzerindekiilerin %17'sinin, 60 yaş üzerindekiilerin %23'ünün, IPSS'de 7 ve üstü skorlara sahip olduğu bildirilmiştir¹.

BPH nedeniyle mesane çıkışında gözlemlenen obstrüksiyonun iki bileşeni olduğuna inanılmaktadır. Bezdeki büyümeden kaynaklanan anatojik obstrüksiyonla ilgili statik bileşen ve mesane boynu, cerrahi kapsül ve fibromusküler stromadaki düz kas tonusuna bağlı olarak ortaya çıkan dinamik bileşendir. Selektif alfa 1 blokajı yapan ajanlar dinamik komponente etki ederek semptomlarda düzelme sağlamaktadır². Bu amaçla kullanılan ajanlardan biri doksazosin olup diğerlerine olan üstünlüğü, etkisinin iki üç saat içerisinde başlaması ve yarılanma ömrünün 22 saat olması sebebiyle günde tek dozun yeterli olmasıdır³⁻⁴.

Bu çalışmada, IPSS'ye göre hafif, orta ve şiddetli semptom skoru olan olgularda doksazosin ile tedavi etkinliği ve IPSS'e göre hasta seçiminin gerekliliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Polikliniğimize prostatizm semptomlarıyla başvuran 67 hasta çalışma kapsamına alınırken prostat kanseri veya tedavi gerektiren hipotansiyonu olan hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu.

Yaşları 50 ile 73 arasında değişen hastalar IPSS, fizik inceleme, postmiksiyonel rezüdüel

idrar (PMR) (işeme sonrası 10F kateterle), tam idrar tahlili (TİT), biyokimya, prostat spesifik antijen (PSA), yatarak direk batın grafisi, abdominopelvik ultrasonografi (USG) ve üroflovetri ile değerlendirildi.

Maksimal akım hızı 8 ml/sn ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilerek semptomlar IPSS'e göre Grup 1 (0-7), Grup 2 (7-22), Grup 3 (22 üstü) olarak üç kategoriye ayrıldı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de irdelenmiştir. Olgulara gece yatmadan önce doksazosin 2 mg/gün almaları önerildi.

Olgular ortalama 10 ay (8-12) sonra IPSS, PMR, PSA, USG ile tekrar değerlendirildi.

Gruplar kendi içlerinde düzelme oranları açısından student-t testiyle, gruplar arası düzelme oranları One way analysis of Variance - ANOVA ile irdelendi.

BULGULAR

Ortalama 10 aylık takip sonunda (8-12) birinci grupta IPSS'de %32, PMR'de %26 azalma tespit edilirken, ikinci grupta IPSS'de %32, PMR'de %26, üçüncü grupta IPSS'de %34, PMR'de %30 azalma tespit edildi. Üroflovetrilerde ise birinci grupta maksimal akım hızında (Qmax) 3.41 ml/sn, ikinci grupta 3.59 ml/sn, üçüncü grupta 3.61 ml/sn artış tespit edildi. Toplamda ise IPSS'de %33, PMR'de %28 azalma tespit edilirken, Qmax'ta 3.54 ml/sn artış tespit edildi. Tedavi sonuçları istatistiki olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). IPSS'e göre semptomatik düzelmenin en fazla (%36) 1 ve (%56) 6 numaralı sorulara verilen cevaplarda (işedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz ve idrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu) olduğu görüldü.

	YAŞ Min - Max Ort ± Sd	USG P.V. Min - Max Ort ± Sd	IPSS Min - Max Ort ± Sd	PMR Min - Max Ort ± Sd
GRUP 1 No:22	60 - 73 66.95 ± 3.69	20 - 77 44.95 ± 13.31	4 - 7 5.68 ± 1.44	10 - 55 36.05 ± 10.9
GRUP 2 No:22	50 - 70 63.91 ± 5.7	16 - 59 41.91 ± 12.63	8 - 20 14.18 ± 3.68	10 - 80 50.36 ± 14.59
GRUP 3 No:23	55 - 61 58.43 ± 1.91	25 - 58 43.35 ± 10.04	21 - 24 22.57 ± 1.01	20 - 95 53.04 ± 19.71
TOPLAM No:67	50 - 73 63.03 ± 5.38	16 - 77 43.40 ± 12.12	4 - 24 14.27 ± 7.28	10 - 95 46.58 ± 17.26

TABLO 1: Hastaların gruplara göre tedavi öncesi özellikleri. Prostat Volümü (P.V.)

	IPSS % DÜZELME Min – Max Ort ± Sd (p)	PMR. % AZALMA Min – Max Ort ± Sd (p)	Qmax ARTIŞI ml/sn Min – Max Ort ± Sd (p)
Grup 1	0 – 83 32 ± 22 (p<0.0001)	0 – 57 26 ± 16 (p=0.001)	1 – 6 3.41 ± 1.3 (p<0.0001)
Grup 2	18 – 42 32 ± 7 (p<0.0001)	0 – 50 26 ± 11 (p=0.0029)	2 – 5 3.59 ± 1.07 (p<0.0001)
Grup 3	23 – 43 34 ± 6 (p<0.0001)	0 – 50 30 ± 13 (p=0.0017)	2 – 5 3.61 ± 0.82 (p<0.0001)
Toplam	0 – 83 33 ± 14 (p<0.0001)	0 – 57 28 ± 13 (p=0.0015)	1 – 6 3.54 ± 1.08 (p<0.0001)

TABLO 2: Tedavi sonuçlarının gruplara göre dağılımları ve istatistiki analiz sonuçları. Student-t testi kullanılmıştır. (p < 0.05 anlamlıdır).

Ayrıca obstrüktif semptomlarda (%37.57) olan düzelmenin, irritatif semptomlara (%26) göre daha iyi olduğu gözlemlendi.

Gruplar, kullanılan parametreler açısından karşılaştırıldıklarında tedavi oranları yönünden istatistiki anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo 3).

	IPSS DÜZELME ORANLARI	PMR AZALMA ORANLARI	Qmax ARTIŞ MİKTARLARI
P	0.7881	0.5326	0.8303

TABLO 3: Grupların tedavi sonuçlarının Anova testiyle karşılaştırılması. (p < 0.05 anlamlıdır.)

Dört hasta (%5.9), kan basıncında düşme, halsizlik, yorgunluk sebebiyle ilacı bıraktığını ifade etti.

TARTIŞMA

BPH'da medikal tedavi, operasyonu kabul etmeyen, medikal problemler nedeniyle opere edilemeyen hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla hem androjen süprese edici ajanlar hem de alfa reseptör antagonistleri kullanılmaktadır⁵.

Alfa blokerler obstrüksiyonun dinamik komponenti üzerine etkili olup prostat, üretra ve mesane boynundaki düz kasları gevşeterek kısa

sürelili tedaviyi takiben semptomlarda hızlı düzelme sağlamaktadır. Bu ajanların prostat ağırlığını azaltıcı etkileri gösterilememiştir. Bu amaçla ilk olarak mikst alfa 1-2 antagonistleri olan fenoksibenzamin kullanılmış olup prazosin, alfuzosin, terazosin, doksazosin ve tamsulosin kullanılan diğer alfa blokerlerdir. Bir diğer ajan olan finasterid (potent 5 alfa redüktaz inhibitörü) ise benign prostatik obstrüksiyonda statik komponente etki ederek prostat boyutlarını azaltmaktadır⁶.

Alfa blokerlerin BPH'daki etkileri alfa 1 blokajına bağlı iken, yan etkiler alfa 2 blokajına bağlıdır. Baş dönmesi, senkop, postural hipotansiyon, halsizlik, baş ağrısı, grip benzeri sendrom, nazal konjesyon, akomodasyon bozukluğu alfa blokerlerde plaseboya göre daha sık rastlanırken, gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem muskuloskeletal sistem yan etkileri plaseboya eşit oranda rastlanmaktadır^{7,8,9}. Doksazosinle yapılan çalışmalarda gözlenen yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik ve dispnedir. Bununla beraber 341 kişide yapılan bir çalışmada doksazosinin genç veya yaşlı ve normotansif veya hipertansif olgularda iyi tolere edildiğini göstermiştir¹⁰. Bizim olgularımızın dördünde baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon görüldü. Yapılan çok merkezli iki çalışmada, 2-12 mg dozlar kullanılmış olup anlamlı etkinin 4 mg/gün'de olduğu ve maksimal etkinin 8 mg/gün dozda görüldüğü tespit edilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda, verilen 2 mg/gün doksazosin sonuçlarının literatürdeki 8 mg/gün doksazosin sonuçlarına yakın olması dikkat çekicidir.

Doksazosinle yapılan çalışmalarda IPSS'de %5-51, AR de%13-45 lik azalmalar, Qmax'ta ortalama 2.28 ml/sn artış bildirilmiştir^{3,8,9,12}. Bizim çalışmamızda ise tüm hastaların toplam IPSS inde %33, PMR'sinde %28 azalına olurken, Qmax'ta 3.54 ml/sn artış tespit edildi. Ayrıca alfa blokerlerle yapılan çalışmalarda, obstrüktif semptomlarda irritatif semptomlara göre daha hızlı ve çok düzelme gözlenmiştir^{13,14}. Bizde çalışmamızda obstrüktif semptomlarda irritatif semptomlara göre daha anlamlı düzelme elde ettik. Alfa blokerlerle yapılan bazı çalışmalarda etkinin tam anlamıyla ortaya çıkması için 4 haftalık sürenin geçmesi gerektiği bildirilmiştir¹⁵. Biz hastalarımızın sorgulamasında etkinin 8-15 günler arasında başladığını tespit ettik.

Bu çalışmanın plasebo kontrollü olmaması, yan etkilerin ve ilacın etkinliğini tespit etmek yönüyle güvenilirliğini azaltmaktadır. Ancak bu çalışmada amaç, ilacın etkinliğini yada yan etkisini tespit etmekten çok, alfa reseptör blokajının IPSS'e göre gruplanmış hastalar arasında tedavi etkinliği yönüyle fark olup olmadığını araştırmaktır. Yapılan bazı çalışmalarda alfa bloker tedavisinin IPSS'si yüksek olan grupta, bazı çalışmalarda ise IPSS'i özellikle 1-19 arası olan hastalarda daha etkin bildirilmişse de biz gruplar arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik^{14,15}. Daha yüksek dozlarda bu etkide farklılık olup olmayacağı tartışmaya açıktır. Bununla birlikte, doksaazosin tedavisi planlanan hastalarda, IPSS kullanılarak hasta seçimi yerine tedavinin etkinliğini takipte üroflovetri ve PMR ile birlikte IPPS kullanılması gerektiği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1- **Chute CG, Panser LA, Girman GG, et al.:** The prevalence of prostatism: A population based survey of urinary symptoms. *J Urol*, 150: 85, 1993.
- 2- **De Campas Feire G.:** BPH, The basis pharmacological treatment: Non Surgical Treatment of BPH (Fitzpatrick JM) London Churchill Livingstone. 47, 1992.
- 3- **Restoric JM, Mundy AR.:** The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptor in the normal and hyperreflexic detrusor. *Br J Urol*, 63: 32, 1989.
- 4- **Janknegt RA, Chaple CR.:** Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 24: 31, 1993.
- 5- **Tammela T.:** Benign prostatic hyperplasia. Practical treatment guidelines. *Drugs Aging*, 10 (5): 349, 1997.
- 6- **Chaple CR.:** Medical therapy and quality of life. *Eur Urol*, 34 Suppl 2: 10, 1998.
- 7- **DiSilverio F.:** Use of terazosin in medical treatment of BPH: Experiences in Italy *Br J Urol*, 70 (Suppl): 22, 1992.
- 8- **Forray C, Bard JA, Wetzel JM, Chiu G, et al.:** The alpha 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of cloned human $\alpha 1c$ subtype. *Mol Pharmacol*, 45: 703-708, 1994a.
- 9- **Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al.:** Characterisation and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide mounted tissue section. *J Urol*, 150: 2002, 1993.
- 10- **Kaplan SA, D'Alisera PM.:** Tolerability of alpha-blockade with doxazosin as a therapeutic option for symptomatic benign prostatic hyperplasia in elderly patient: a pooled analysis of seven double-blind, placebo-controlled studies. *J Gerontol A Biol Sci Med sci*, 53: M201, 1998.
- 11- **Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al.:** Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: A double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol*, 154: 110, 1995.
- 12- **Tsuji T, Azuma H, Yamaguchi T, et al.:** A possible role of decreased relaxation mediated by beta-adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. *Br J Pharmacol*, 107: 803, 1992.
- 13- **Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, Dias N.:** Doxazosin For the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Multicenter study. *J Urol*, 154: 110, 1995.
- 14- **Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N.:** Doxazosin In The Treatment Of Benign Prostatic Hyperplasia In Normotensive Patient: A Multicenter Study. *J Urol*, 154: 105, 1995.
- 15- **Lepor H.:** Alpha blockade for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin Nort Am*, 22: 75, 1995.