

ALFA BLOKER TEDAVİNİN BAŞARISI İLE GÖZLENEN YAN ETKİLER ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?

IS THERE RELATION BETWEEN SIDE EFFECTS AND SUCCESS OF ALPHA BLOCKER THERAPY?

ERDEM E., ACAR D., AKBAY E., ÇAYAN S., BOZLU M., DORUK E.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, MERSİN

ÖZET

Alfa adrenerjik antagonistler alt üriner sistem semptomları ile başvuran hastalarda yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Kullanım amacı prostatik düz kas kontraksiyonlarını inhibe etmeleri esasına dayanmaktadır. Alfa reseptörlerin 1a alt grubuna etki etseler bile, reseptörlerin vücuttaki dağılımına paralel olarak yan etkiler gözlenmektedir. Çalışmanın amacı alt üriner sistem semptomları nedeniyle alfa reseptör antagonisti kullanan erkeklerde yan etkiler ile tedavinin etkinliği arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmaya alt üriner sistem semptomları ile başvuran, yapılan değerlendirme sonucunda alfa bloker tedavi başlanan ve ortalama yaşı 58 (42-83) olan 415 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, tedavinin 3. ayındaki yaşam kalitesi, maksimum akım hızı ve Uluslararası Prostat Semptom Skorunda saptanan değişim yüzdesi ile değerlendirilmişlerdir. Tedavi ile oluşan yan etkiler empotans, retrograd ejakülasyon, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon olarak tek tek olduğu gibi sistemik (başdönmesi ve/veya ortostatik hipotansiyon) ve lokal (empotans ve/veya retrograd ejakülasyon) olarak iki ana başlık altında da incelenmiştir.

Baş dönmesi empotans ve ortostatik hipotansiyon'un yaşam kalitesi, maksimum akım hızı ve IPSS değişimi ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak retrograd ejakülasyonu olan grupta yaşam kalitesi ile maksimum akım hızında değişim olmadığı yada bozulma olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$), IPSS'de ise aynı etki istatistiksel olarak zayıf da olsa belirlenmiştir ($p=0.77$). Yan etkilerin sistemik, lokal, sistemik ve lokal yan etki gözlenen, yan etki gözlenmeyen olarak gruplandırılarak yapılan incelemede 3 parametrenin hiçbirisiyle ilişki saptanmamıştır.

Retrograd ejakülasyon saptanan grupta başarının saptanamayanlara göre daha düşük olması nedeniyle retrograd ejakülasyon varlığının tedavi başarısı ile ters ilişkili olduğu ve başarı göstergesi olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: AÜSS, alfa bloker tedavi, yan etkiler

ABSTRACT

Alpha-blockers are commonly used in the treatment of men with lower urinary tract symptoms. The rationale of the usage of these drugs depends on the blockade of the alpha-receptors in prostatic stroma, which results in decreasing the muscle tone at the prostate and bladder neck. Although they are selective to alpha 1a, side effects have been observed due to the distribution of the alpha-receptors. The aim of the study is to determine the relationship between the side effects and the success of the therapy in men who were treated with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms.

415 patients, aged between 42 to 83 years (mean 58), with lower urinary tract symptoms, were enrolled in the study. Patients were evaluated with International Prostate Symptom Score (IPSS) and uroflowmetry at the third month of the therapy. Side effects were grouped as erectile disfunction, retrograde ejaculation, orthostatic hypotension, dizziness and as also systemic (orthostatic hypotension, and/or dizziness) and local (erectile disfunction and/or retrograde ejaculation).

No correlation was observed between dizziness, orthostatic hypotension, erectile disfunction and impotence with percentage changes in the life quality score, IPSS and maximum flow rate ($p>0.05$). There was no correlation between grouped side effects (systemic, local, both and none) and 3 success criteria (% change in Life Quality, Maximum Flow Rate and IPSS). Improvement in MFR as %, reduction in life quality score was not observed in the group of patients with retrograde ejaculation. Same correlation was observed with a p value of 0,77 between IPSS and retrograde ejaculation.

Because of the adverse correlation between retrograde ejaculation and success criteria, it was shown that retrograde ejaculation couldn't be a predictive criterion of success.

Key Words: LUTS, alpha antagonists, side effects

GİRİŞ

Alfa-1 adrenerjik antagonistler alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir¹. Bu grup hastada semptomların etiolojisinde bezdeki büyümeden kaynaklanan anatomik obstrüksiyonla ilgili statik bileşen ve mesane boynu, cerrahi kapsül, fibromusküler stromadaki düz kas tonusu ile ortaya çıkan dinamik bileşenden oluşan 2 neden olduğuna inanılmaktadır². Alfa-blokerlerin kullanım esası prostatik düz kas kontraksiyonlarının alfa reseptörler aracılığıyla gerçekleşen sempatik aktiviteye bağlı olması temeline dayanmaktadır³. Öncelikle selektif olmayan alfa-reseptör antagonistleri denenmiş ancak yüksek yan etkileri nedeniyle günlük kullanımda çok pay alamamışlardır. Çalışmalarda, prostat dokusunda alfa reseptörlerin alfa1 alt grubunun daha yüksek oranda bulunduğu saptanmış ve medikal tedavide alfa1-reseptör antagonistlerinin kullanımı ön plana çıkmıştır. Alfa-1 reseptörlerin alt gruplarının bulunması ve bunların doku dağılımlarının incelenmesi ile prostat dokusundaki alfa reseptörlerin %70'inin alfa-1a alt grubu olduğu ortaya konmuştur⁴. Ancak alfa-1a alt grubu bile sadece prostatta değil daha az oranda olsa bile damar duvarları da dahil olmak üzere diğer düz kaslarda da bulunmaktadır. Dolayısıyla AÜSS nedeni ile alfa bloker kullanımı baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon gibi sistemik; retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon gibi lokal olarak değerlendirilebilecek yan etkilere yol açmaktadır.

Çalışmanın amacı AÜSS nedeniyle alfa 1 reseptör antagonisti kullanan erkeklerde yan etkiler ile alfa bloker tedavinin etkinliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1999-2001 yılları arasında kliniğimize alt üriner sistem semptomları nedeniyle alfa bloker tedavi başlanan 415 hasta dahil edildi. Ortalama yaşı 58.7 (42-83) olan hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında Türk Prostat Sağlık Konseyi'nin Türkçe'ye uyarladığı Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), maksimum akım hızı (MAH) ile değerlendirildiler. Tedavi öncesinde yapılan değerlendirmede cinsel fonksiyon bozukluğu, impotans, ortostatik hipotansiyon, başdönmesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Yan etkiler hasta ile yapılan görüşmede

sorgulama, retrograd ejakülasyon (RE) ise öyküsü pozitif olan hastalarda mastürbasyon sonrası idrar analizinde sperm hücresi görülmesi ile saptandı. Alfa bloker tedavide kullanılan ajanlar tablo 1'de özetlendi.

	Hasta Sayısı	RE	
		Sayı	%
TERAZOSİN Hytrin®, Abbott	165	17	10.3
TAMSULOSİN Flomax MR®, Boehringer-Ingelheim	111	12	10.8
DOKSAZOSİN Cardura®, Pfizer	106	7	6.6
ALFUZOSİN Xantral®, Sanofi-Synthelabo	34	2	5.9

Tablo 1. Kullanılan alfa bloker ilaçların dağılımı.

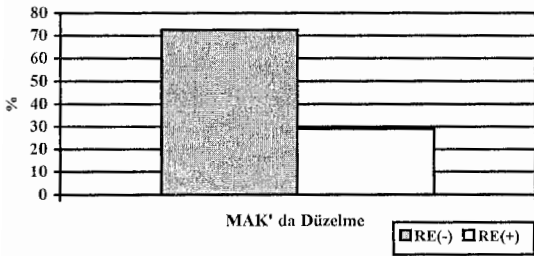
Yan etkilerin dördünün tedavi başarısı açısından tek tek incelenmesinin yanı sıra hastalar lokal yan etki gözlenenler (retrograd ejakülasyon ve/veya impotans), sistemik yan etki gözlenenler (ortostatik hipotansiyon ve/veya baş dönmesi), aynı anda her iki yan etkiyi de gösterenler ve hiçbir yan etki göstermeyenler olarak da 4 grupta incelendi. Birden fazla yan etkiyi aynı anda gösteren hastalar her yan etki grubunda ayrı olgu olarak kabul edildiler. Başarı kriteri olarak MAH'da artış, yaşam kalitesine (YK) azalma ve IPSS'de azalma kullanıldı. Bu kriterlerde değişim olmayan hastalar tedaviye olumsuz yanıt veren grup olarak kabul edildiler.

4 Farklı yan etkinin tek tek istatistiksel olarak değerlendirmesi için Mann Whitney-U, gruplandırılmış yan etkilerin değerlendirilmesinde basit varyans analizi tekniği kullanıldı.

BULGULAR

Baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyonun IPSS'de, MAH'de ve YK'daki yüzde değişimi ile ilişkisi saptanmadı. RE olan hastaların MAH değerlerinde ve YK değerlerinde, RE olmayan hastalara göre bozulma ya da değişiklik olmaması durumunun daha fazla olduğu gözlemlendi ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). RE gözlenmeyen 377 hastanın 146'sında (%38.7) hayat kalite-

sinde bozulma olduğu ya da farklılık olmadığı saptandı ancak RE gözlenen 38 hastada bu oran %55.7 olarak bulunmuştu (38 hastanın 21'inde ($p<0.05$). Hastaların MAH'daki değişimleri değerlendirildiğinde RE gözlenen hastaların %71'inde (27 hasta) MAH'nın değişmediği yada sabit kaldığı gözlenmişken RE gözlenmeyenlerin sadece %28.6'sı (108 hasta) bu durumdadır ($p<0.05$). RE grubundaki hastaların %42.1'inde (21 hasta) IPSS değerlerinde olumsuz etki saptandı, diğer grupta ise oran %28.4 (107 hasta) bulundu. Ancak IPSS ve başarı kriterleri arasında istatistiksel olarak daha zayıf ilişki olduğu gözlemlendi ($p=0.77$). RE varlığının 3 başarı kriteri ile ilişkisi şekil 1 ve 2'de gösterildi. RE ile başarı kriterlerindeki bu ilişki diğer yan etkilerin varlığından etkilenmemektedir. 415 hastanın 4 ayrı ilacı kullanması nedeniyle RE gösteren ve göstermeyen hasta gruplarının yapılan analizinde ilaç dağılımı açısından benzer yapıda oldukları da belirlendi ($p<0.05$, $r=+0.949$) (Tablo 1).

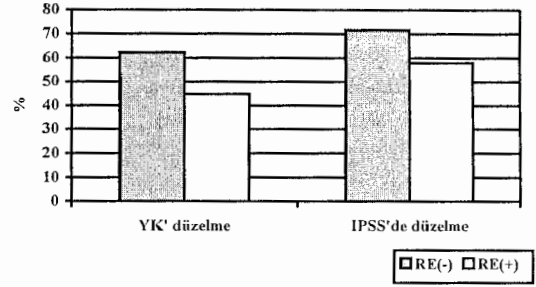


Şekil 1. Her iki grubun gözlenen maksimal akım değerlerindeki (MAH) düzeltme açısından karşılaştırılması.

Lokal, sistemik, lokal ve sistemik yan etkilerin birlikte bulunduğu ve yan etki gözlenmeyen 4 grubun incelenmesinde ise MAH, YK ve IPSS'deki yüzde değişim ile ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Yan etki grubu	MAH'da Düzeltme		IPSS Gerileme		YK'da düzeltme	
	n	%	n	%	n	%
Sistemik	15	28.8	29	46.8	34	59.6
Lokal	28	25.9	61	48.3	80	63.5
Hepsi	18	29	43	57.3	43	58.9
Hiçbiri	41	31.8	72	48	91	60.2
p değeri	p>0.05		p>0.05		p>0.05	

Tablo 2. Gruplandırılmış yan etkilerde başarının karşılaştırılması



Şekil 2. Her iki grubun gözlenen uluslararası semptom skoru (IPSS) ve yaşam kalitesi (YK) skorlarındaki düzeltme açısından karşılaştırılması

TARTIŞMA

Alfa reseptör antagonistleri AÜSS ile başvuran hastalarda önemli tedavi seçeneğidir⁵. Alfa reseptörler ve özellikle bu grup reseptörün la alt tipi mesane boynu, prostatik kapsül ve prostat dokusunda yüksek oranda bulunmaktadır¹. Dolayısıyla alfa reseptör blokajı düz kas kasılmasını inhibe etmekte ve prostattaki kas tonusunu düşürmektedir. Sonuçta üretral basınç ve direnç düşerek mesane çıkım obstrüksiyonu bulguları gerilemektedir⁶. Ancak alfa reseptörlerin daha düşük oranlarda sistemik düz kaslarda da (örneğin vasküler endotel) bulunduğu gösterilmiştir³. Bu bulgu aynı ilacı kullanan hasta gruplarında gözlenen yan etkilerin hastadaki ilaç etkinliğinin göstergesi olup olmayacağı düşüncesini de doğrulamaktadır. Ancak hastalarda gözlenen yan etkilerin lokal, sistemik olarak sınıflandırılması ile yapılan incelemede başarı kriterleri ile ilişki gözlenmemiştir.

Diğer yan etkilerden farklı olarak retrograd ejakülasyon varlığının YK, MAK'da başarısızlık ile birlikte olduğu gözlenmiş, IPSS'de ise bu bulgunun istatistiksel olarak daha zayıf olarak da olsa saptanmıştır. Çalışmada aynı ilacın bütün hastalar için kullanılmamış olması RE ve başarı ilişkisinde verilen etken maddenin rolü olup olmayacağı sorusunu da gündeme getirmektedir. Ancak RE'si olan ve olmayan grupların ilaç dağılımı açısından karşılaştırılmasında farklılık olmadığı gözlenmiştir. Erkeklerde "preprostatik sfinkler" olarak adlandırılan mesane boynunu dairel olarak saran alfa adrenerjik inervasyona sahip düz kas lifleri bulunmaktadır. Cinsel ilişki sırasında bu sfinkler kasılarak retrograd ejakülasyon

yonu önlemektedir⁷. Kullanılan alfa bloker ilaçlar bu kas tonusunda da azalmaya sebep olarak retrograd ejakülasyona neden olmaktadır. Ancak AÜSS semptomları ile başvuran hastada beklenen etki sadece preprostatik sfinkler gevşemesi ile gerçekleşmemektedir. Bu etkinin yanı sıra üretral basıncın düşmesi prostatik stromal ve kapsüller alfa reseptörlerinde blokajına bağlıdır. Aynı zamanda prostat büyümesinden kaynaklanan anatomik obstrüksiyonda devam etmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda da gösterildiği şekilde RE varlığı ile tedavi başarısı arasında ilişki kurmak mümkün değildir.

Yukarıdaki mekanizma nedeniyle beklenen tersine retrograd ejakülasyonun varlığı ilacın hastadaki etkinliğinin göstergesi değildir, aksine bu grup hastada başarı daha da düşük olmaktadır. Ancak diğer yan etkilerin varlığı başarı göstergesi olarak değerlendirilemez..

KAYNAKLAR

- 1- Boyle O, Robertson C, Manski R, et al: Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the

treatment of benign prostatic hiperplasia. Urology. 58: 717-722. 2001

- 2- Çimen K, Özkürkçügil C, Çulha M: Doksazosin ile semptomatik BPH tedavisinde IPSS'e göre hasta seçimi gerekli mi? Türk Üroloji Dergisi 26: 104-107, 2000.
- 3- Narayan P, Ashutosh T: Overview of alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. Urology, 51: Suppl 4A, 1998.
- 4- Kenny BA, Miller AM, Williamson IJ, et al: Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha 1 antagonists at prostatic alpha 1 adrenoreceptors: Binding, functional and in vivo studies. Br J Pharmacol. 118: 871-878, 1996.
- 5- Clifford GM, Farmer RD: Medical therapy for benign prostatic hiperplasia: A review of literature. Eur Urol. 38: 2-19, 2000.
- 6- Lepor H: Alpha Blockade for treatment of benign prostatic hiperplasia. Urol Clin North Am. 22:375-386, 1995.
- 7- George NJR: Bladder and Urethra: Function and Disfunction; in Weiss RW, George NJR, O'Reilly PH (eds): Comprehensive Urology. 67-79, 2001.