



Benign Prostat Hiperplazisinin Semptomatik Tedavisinde Doksazosin ve Terazosinin Etkinlik ve Yan Etki Karşılaştırması

Ufuk Öztürk*, Muzaffer Eroğlu*, Can Tuysun*, M. Abdurrahim İmamoğlu*,
Ahmet Kiper*

*SSK Eğitim Hastanesi I. Üroloji Kliniği, Ankara

#####

Amaç: Benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüktif şikayetleri olan hastalarda doksazosin ve terazosini etkinlik ve yan etki yönünden ürodinamik parametreler eşliğinde karşılaştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: 6 ay süreyle 90 hastanın 30'una doksazosin , 30'una terazosin, 30'una da plasebo verilerek plasebo kontrollü, çift merkezli bir çalışma yapıldı ve sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hem doksazosin hem terazosin grubunda maksimum ve ortalama akım hızı istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken ($p < 0.001$), plasebo grubundaki düzelmeler anlamlı bulunmadı. Her iki grupta da miksiyon süresi, maksimum akıma erişme süresi ve rezidüel volüm parametrelerinde anlamlı oranda düzelmeye görülürken, mesane kapasitesi ve prostat volüm değerlerinde değişiklik oluşmadı. İnfravezikal obstrüksiyona bağlı semptomların IPSS yöntemine göre doksazosin grubunda %63, terazosin grubunda %65, plasebo grubunda ise %23 oranında düzeldiği görüldü. Doksazosin grubunda yaklaşık %13 oranında, terazosin grubunda ise %10 oranında tolere edilebilir düzeyde yan etkiler oluştu.

Sonuç: Bu çalışma selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokerleri olan doksazosin ve terazosinin benign prostat hiperplazisi semptomlarının giderilmesinde aynı oranda etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Anahtar Kelimeler: BPH , Doksazosin , Terazosin.

Doxazosin Versus Terazosin : Efficacy And Side Effect in Treatment of Benign Prostate Hyperplasia

Purpose : We compared effectiveness and side effects of doxazosin and terazosin based upon urodynamic parameters, in patients with infravesical obstructive complaints due to benign prostatic hyperplasia.

Materials and Methods : Ninety patients were treated by doxazosin, terazosin or placebo, each groups containing 30 patients. The duration of the study was six months.

Results : Maximal and mean urinary flow rates increased significantly ($p < 0.001$) in the doxazosin and terazosin groups but there was no significant increase in the placebo group. In doxazosin and terazosin groups, other parameters such as duration of micturition, time to reach peak urinary flow and residual urine volume also improved, however, bladder capacity and prostatic volume did not show any significant change. When evaluated according to IPSS (International Prostate Symptom Score), clinical improvement of the irritative and obstructive prostatism symptoms was 63% in the doksazosin group, 66% in the terazosine group and 23% in the placebo group. Tolerable side effects occurred in 13% of the patients in the doksazosin group and 10% in the terazosin group.

Conclusions : This study demonstrates that, selective alpha-1 blockers ; doxazosin and terazosin increase urinary flow rate and they are effective in alleviating the symptoms. Both drugs have similar effectiveness and safety. Our results were similar with the literature.

Key Words : Benign prostatic hyperplasia , Doxazosin , Terazosin.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) prevalansı 4. dekattan itibaren artmaya başlamakta ve 9. dekatta %90 düzeyine erişmektedir.¹ BPH nedeni ile uygulanan cerrahi yöntem sıklığı katarakt ameliyatından sonra ikinci sıradadır. Yıllardır semptomların sadece prostat kitlesine bağlı anatomik bir obstrüksiyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülmekteydi. Bu

#

nedenle 1970'lere kadar BPH tedavisinde başlıca seçenek cerrahi yaklaşımdı. Ancak son yıllarda gerek klinik gerekse laboratuvar çalışmalarıyla olayın sadece anatomik obstrüksiyonla izah edilemeyeceği, etiyojide ve patofizyolojide daha birçok etkenin birlikte rol oynadığı anlaşılmıştır. Bir çalışmada prostatizm semptomlarının sadece BPH'ne spesifik olmadığı, prostata spesifik olan semptomların şiddetinin de prostat büyüklüğü ile paralel olmadığı ve cerrahi tedavi yapılan hastaların % 30'unda semptomların tam düzelmediği bildirilmiştir.² Bu sonuçlar bazı araştırmacıların dikkatini daha az invaziv tedavi metotları ve özellikle medikal tedaviler üzerine yoğunlaştırmıştır.³ İlk kez Caine 1976'da BPH'lı hastaların tedavisinde alfa-adrenerjik reseptör blokörlerini kullanmıştır.⁴ Önceleri non selektif alfa-adrenerjik reseptör blokörleri, daha sonra selektif alfa-1-adrenerjik reseptör blokörleri ile yapılan araştırmalar obstrüktif ve iritatif semptomlarda kısmi bir düzelmeye olduğunu göstermiştir.⁵⁻⁶

Bu çalışmada uzun yaralanma ömrüne sahip selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokörleri olan doksazosin ve terazosin tedavisinin BPH semptomları üzerindeki etkisinin araştırılması, bu iki ilacın birbirleri ile ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize prostatizm yakınmaları ile müracaat eden hastalardan dijital rektal muayene ile BPH tespit edilen, ilave üriner (daimi sonda, ürolitiazis, mesane tm, prostat ca, şüpheli infeksiyon, vb) ve nörolojik patolojisi olmayan, kendilerine uygulanacak tedaviyi onaylayan olgular araştırma gruplarına alındı.

Tüm hastalara tedavi öncesi rutin idrar ve kan analizleri, İVP, post voiding sistogram, transabdominal ultrasonografik prostat ağırlığı ve PSA ölçümleri yapıldı. Tüm bu tetkikleri normal olan hastalara ürodinamik testler yapıldı ve tedavi öncesi şikayetleri IPSS (International Prostate Symptom Score) yöntemi ile puanlandı. Hastalar tesadüfi olarak doksazosin, terazosin ve plasebo gruplarına ayrıldılar. Terazosin hastalara üç gün akşamları 1 mg, dördüncü günden birinci hafta sonuna kadar 2 mg, ikinci haftanın başından itibaren 24.haftanın sonuna kadar 5 mg olmak üzere yine akşamları tek doz olarak oral yoldan verildi. Doksazosin ise 1. hafta akşamları 1mg, 2.hafta 2mg ve 3. haftadan itibaren yine akşamları 4 mg 24 hafta verildi. Hastalar her doz artırılışında kontrole çağrılarak ilacın

etkinliği ve yan etkileri soruldu, arteriyel kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Hastalar daha sonra dört haftada bir kontrollere çağrılarak aynı işlemler tekrarlandı. 24 haftalık tedavi sonunda hastalar 2.kez üroflovetrik teste tabi tutuldu ve semptomlar yine IPSS na göre yeniden skorlandı. PSA ölçümleri tekrarlandı. Sonuçların istatistiksel analizinde "paired t" testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan üç grup arasında yaş, semptom skorları ve prostat ağırlığı yönünden fark yoktu (Tablo-1). Tablo 2 de ise her üç gruptaki üroflovetrik analizlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri verilmiştir. Hastaların hiçbirinde mesane kapasitesi tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik göstermedi. Maksimum akım hızı ve ortalama akım hızı doksazosin ve terazosin gruplarında tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı (P<0.001) oranda yükselirken plasebo grubundaki değişiklikler anlamlı bulunmadı. Yine aynı şekilde maksimum akım hızına erişme süresi, miksiyon süresi ve rezidüel idrar volümü oranlarında tedavi öncesine göre doksazosin ve terazosin gruplarında belirgin bir düzelmeye gözlemlendi.

Tablo 1:Hastaların yaş ve prostat ağırlık ortalamaları:

	Yaş Ortalaması	Prostatik ağırlık
Doksazosin	59.7	32.4
Terazosin	60.5	33.6
Plasebo	59.9	31.9

Tablo-2: Tedavi Öncesi ve Sonrası Üroflovetrik Analiz Sonuçları

	Doksazosin		Terazosin		Plasebo	
	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
Mesane kapasitesi (ml)	367	356	385	365	369	363
	p>0.05		p>0.05		p>0.5	
Maksimum akım hızı(ml/sn)	9.5	13.5	9.3	13.4	10.8	13.3
	p<0.001		p<0.001		p>0.5	
Ort.akım hızı(ml/sn)	5.2	7.18	5.3	7.4	4.3	4.7
	p<0.001		p<0.001		p>0.05	
Maksimum akım hızına Erişme süresi	17.1	9.04	18.8	8.9	25.1	23.6
	p<0.001		p<0.001		p>0.5	
Miksiyon süresi(sn)	61.5	50.7	62.4	51.7	67.4	65.1
	P<0.02		p<0.02		p>0.5	
Rezidüel volüm(ml)	45	19	49	22	53	47
	p<0.001		p<0.001		p>0.5	

(TÖ :Tedavi öncesi , TS : Tedavi sonrası)

IPSS sonuçları tedavi öncesine göre her iki grupta da düzeldi. Bu oran terazosin grubunda %66, doksazosin

#

#

grubunda %63, plasebo grubunda ise %23 olarak bulundu .

Tedavi süresince terazosin grubunda üç hastada halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi gibi hipotansiyona bağlı yan etkiler gözlemlendi. Bu hastalara semptomatik tedavi uygulandı ve ilaca devam edildiğinde yan etkilerin tolere edildiği gözlemlendi. Hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle ile tedaviyi bırakmak zorunda kalmadı . Doksazosin grubunda ise dört hastada hafif hipotansiyon ve baş dönmesi oldu, bu hastalarda tedaviye 2mg ile devam edildi, ilacı kesmek gerekmedi.

TARTIŞMA

Prostat bezi , üretra ve mesane boynu sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilmektedir. Ancak sempatik sinir sistemi ile işleme fizyolojisi arasındaki ilişki çok yakın zamanda gösterilebilmiştir.

Learmonth deneysel olarak hipogastrik sinirin uyarılmasının mesane tabanında kontraksiyona yol açtığını göstermiştir.⁷ Buna paralel olarak non selektif alfa-reseptör blokörleri ile yapılan çalışmalar sonunda istirahat halindeki üretra basıncının düşürüldüğü gözlemlenmiştir.⁸⁻¹⁰

Prostat dokusunda hem alfa-1 reseptörlerin hem de alfa-2 reseptörlerin bulunmasına karşın düz kasların kasılmasından alfa-1 reseptörlerin sorumlu olduğu, alfa-2 reseptörlerin ise özellikle nor-adrenalin salgılanmasını kontrol eden feed-back mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir.¹¹⁻¹⁶ Non selektif alfa-reseptör blokörlerinin kullanımı ile bu mekanizma ortadan kalkmakta, katekolamin deşarjına bağlı olarak ortostatik hipotansiyon ve taşikardi gibi istenmeyen yan etkiler oluşabilmektedir.

Danimarka, İngiltere, Hollanda, Kanada ve ABD’de yapılan beş ayrı çalışmanın derlendiği ve ortak sonuçların bildirildiği çalışmada maksimum akım hızındaki düzelmeye %4.4 ile %28.6 arasında, baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı gibi yan etkilerin oranı ise %7.7 ile %15.3 arasında bildirilmiştir.¹⁷

Fawzy doksazosin ile yaptığı çalışmada maksimum akım hızında %40, semptom skorunda % 39 düzelmeye görmüş ve bu oranların plaseboya göre anlamlı olduğunu belirtmiştir.¹⁸

Terazosin ile ilgili Lepor’un 285 hastayı değerlendirdiği 12 haftalık çalışmasında 2-5 ve 10 mg terazosinin,

semptom skoru, ortalama ve maksimum idrar akım hızı açısından plaseboya anlamlı şekilde üstün olduğu, önemli farkların yüksek dozda saptandığını bildirmiştir.¹⁹ Buna karşın Di Silverio’nun 137 vakalık serisinde semptom skoru ve idrar akım çalışmalarında terazosinin plasebodan daha iyi etkisi olsa da elde edilen sonuçların istatistiksel öneme ulaşmadığı bildirilmiştir.²⁰

Özbey ve ark. Doksazosin ile yaptıkları 57 hastalık çalışmada tüm ürodinamik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye olduğunu , Şamlı ve ark. ise yaptıkları 50 hastayı kapsayan çalışmada hem terazosin hem doksazosin ile Qmax ‘ da artma, IPSS ‘ de azalma bulmuşlardır.^{21,22}

Bizim çalışmamızda hastaların maksimum akım hızında doksazosin grubunda %42 , terazosin grubunda %44 düzelmeye gözlemlendi. Bu oranlar ortalama akım hızında %38 ile %39 olarak görülmektedir. Miksiyon süresi , maksimum akım hızına erişme sürelerinde hem doksazosin hem terazosin grubunda düzelmeye saptadık. Rezidüel volüm doksazosin grubunda %57,terazosin grubunda %55 oranında düzeldi.

IPSS ile hesaplanarak yapılan semptom puanlamasındaki düzelmeye doksazosin grubunda %63, terazosin grubunda %66 olarak gerçekleşti . Plasebo kullanılan hastalarda ise;maksimum akım hızında %8.5, ortalama akım hızında %8, rezidüel volümde %11,semptom skorunda %23 düzelmeye gözlemlendi. Doksazosin ve terazosin kullanılan hastalardaki düzelmeye oranlarının istatistiksel olarak anlamlı ve literatürdeki diğer sonuçlarla uyumlu olduğu izlenmektedir.

Kirby ve ark. yaptığı 204 vakalık çalışmada ; doksazosinin kan basıncını normotansiflerde 6/4, hipertansiflerde 19/11 mmHg düşürdüğünü bildirmişlerdir.²³

Lloyd yaptığı çalışmada terazosinin yan etkilerinin plasebo düzeyinde kaldığını belirtmiştir.²⁴

Bizim çalışmamızda ise ; doksazosin grubunda dört hastada (%13) zamanla tolere edilebilen yan etkiler olurken bu oran terazosin grubunda üç hastada (%10) görüldü.Ancak hiçbir hastada ilaç kesilmesine gerek kalmadı.

Her iki ilacın da BPH semptomatik tedavisinde aynı derecede etkinlik ve güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

#

#

KAYNAKLAR

1. Berry S.J, Coffey DS, Walsh PC, et al: The Development Of Human Benign Prostatic Hyperplasia With Age. J Urol, 132:474, 1984.
2. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. J.Urol, 141:243, 1989.
3. De Campos Feire G: BPH: The basis of pharmacological treatment. Non-Surgical Treatment of BPH (Fitzpatrick JM, ed) London, Churchill Livingstone. 47, 1992.
4. Caine M: Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North A, 17:641, 1990.
5. Abrams P.H, Shah P.J.R., Stone R., Choa R.G.: Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine, Br.J.Urol.: 54: 527-530 :1982.
6. Caine M., Perlberg S., Shapiro A.: Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction ; Review of 200 cases : Urology 1981; 17:542-546.
7. Learmonth K.R.: A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. Brain 1931; 54: 147-176.
8. Borcham P.F., Braithwaite P., Milewski P., Pearson H.: Alpha-adrenergic blockers in prostatism. Br.J. Surg. 1977, 64:756.
9. Gerstenberg T., Blaabjerg J., Nielsen M.L., Clausen S.: Phenoxybenzamine reduces bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. A urodynamic investigation. Invest. Urol. 1980, 18:29.
10. Furuya S., Kumamoto Y., Yokoyama E. et al; Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J.Urol. 1982, 128:836.
11. Chapple CR, Aubry ML, James S, et al: Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. Br J Urol, 63: 487, 1989.
12. Tsujii T, Azuma H, Yamaguchi T, et al: A possible role of decreased relaxation mediated by alpha-adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. Br J Pharmacol, 107:803, 1992.
13. Andersson KE, Fovaeus M, Hedlund H: Urogenital muscarinic receptors and drug effects. Ann Clin Res, 20:356, 1988.
14. Lepor H, Tang R, Shapiro E, et al: Location of the alpha adrenoceptor subtypes in human prostate. J Urol, 151: 381A, 1994.
15. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al: Identification of an alpha adrenergic receptor cDNA. Mol Pharmacol, 40: 876, 1991.
16. Breslin D, Fields DW, Chou TC, et al: Medical management of benign prostatic hyperplasia: A canine model comparing the in vivo efficacy of alpha adrenergic antagonists in the prostate. J Urol, 149: 395, 1993.
17. Jangnest RA, Chapple CR: For the doxazosin study groups: Efficacy and safety of the alpha-blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia (analysis of 5 studies). Eur Urol 1993, 24: 319-326
18. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney K, Ice K, Dias N: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: A multicenter study. J.Urol 1995;154:105-109.
19. 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.
20. Di Silverio F: Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: experiences in Italy. Br J Urol, 70(Suppl 1): 22, 1992.
21. Özbey I, Aksoy Y, Polat O : Effects of doxazosin in man with benign prostatic hyperplasia : Int Urol Nephrol.1999 ; 31 (4):471-9.
22. Samlı MM, Dınçel C.:Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH : results of a randomized study with crossover in non-responders.:Urol Int.2004; 73 (2):125-9.
23. Kirby RS, Chapple CR,Christmas TJ : Doxazosin :minimal blood pressure effects in normotensive males. J.Urol 149 (suppl) :434A,1993.
24. Lloyd SN, Buckley JF, Chilton CP : Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia.Br J Urol, 70(suppl 1):17, 1992.

Yazışma Adresi:

Dr. M.Abdurrahim İmamoğlu
Bayındır 2 Sokak 58/5
06650 Kızılay-Ankara
Tel : 312 418 2878
E-Posta : mai2603@superonline.com

#

#