

Normotansif ve hipertansif prostat hipertrofili hastalarda doksazosin tedavisi

Talat YURDAKUL*, Giray KARALEZLİ*, Bülent YİĞİT**

*S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı, KONYA, ** Haydarpaşa Numune Hastanesi Üroloji Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Benign prostat hipertrofisi (BPH) tanısı almış normotansif (grup I) (n=21) ve antihipertansif kullanan normotansif (grup II) (n=13) hastalarda, selektif bir alfa-1 bloker olan doksazosinin idrar akım hızları, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), rezidüel idrar miktarları ve kan basıncı üzerindeki etkileri araştırıldı. Hastalar 3 haftalık titrasyon periyodunu takiben 12 hafta süreyle günde 4 mg doksazosin ile tedavi edildi. Aradaki farklar bütün parametreler için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grupta da doksazosin, diastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı ama klinik olarak önemli olmayan düşmelere yol açtı. Tedaviye bağlı yan etkiler hastalar tarafından iyi bir şekilde tolere edildi. Normotansif ve farmakolojik olarak normotansif BPH 'lı hastalarda medikal tedavi düşünüldüğünde, doksazosin, kan basınçlarında önemli düşmelere neden olmadan kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Benign prostat hipertrofisi, doxazosin, alfa reseptör blokerleri

SUMMARY

Doxazosin treatment in normotensive and hypertensive patients with benign prostatic hyperplasia

Normotensive (group I) (n=21) and pharmacologically normotensive (group II) (n=13) patients with benign prostate hypertrophy (BPH) are included in a survey for efficacy of doxazosin, which is a selective alpha-1 blocker. The effects of doxazosin on urinary flow rates, International Prostate Symptom Score (IPSS), residual urine volume and blood pressure are evaluated. Doxazosin was given 4 mg for 12 weeks after a titration period of 3 weeks. Differences were found statistically significant in all parameters. In both groups, doxazosin caused a statistically significant reduction in diastolic blood pressure but this was clinically unimportant. Side effects were tolerated well by the patients. When medical treatment is indicated in normotensive and pharmacologically normotensive BPH patients, doxazosin can be used without significant blood pressure reduction.

Key Words : Benign prostate hypertrophy, doxazosin, alpha receptor blockers

Prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P), benign prostat hiperplazisinin (BPH) halen standart tedavisidir (1). BPH'de işeme semptomları, yaşlı erkekler arasında yaygındır ve bunların bir çoğu cerrahi endikasyon taşımamaktadır. Bu hasta grubunda alfa blokerler, 5 alfa-redüktaz inhibitörleri (finasterid) ile birlikte veya yalnız başına kullanılabilir öncelikli medikal tedavi seçenekleridir (2).

Prostattaki düz kasların kontraktıl özellikleri, inf-ravezikal obstrüksiyonun dinamik komponentinden sorumlu tutulmaktadır (3). Caine ve arkadaşları (4) ilk

olarak prostatik dokuda ve prostat kapsülünde (α -adrenerjik reseptörleri gösterdiler. Furuyo ve arkadaşları (5) alfa- adrenerjik blokaj ile total üretra kapanma basıncının %40'ından dinamik komponentin sorumlu olduğunu saptadılar. Lepor ve arkadaşları da (6) insan prostatının alfa-1 ve alfa-2 adreno-reseptörleri içerdiğini ve prostat adenomunun kontraktıl özelliklerinin öncelikle alfa-1 adreno-reseptörler aracılığı ile olduğunu gösterdiler.

Hipertansiyon ve BPH farklı hastalıklar olmakla birlikte, benzer mekanizmaları paylaşmaktadırlar.

Haberleşme Adresi: **Doç. Dr. Talat YURDAKUL**, S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı, KONYA

Esansiyel hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır. BPH orta yaşın üzerindeki erkekleri etkileyen en sık görülen hastalıktır. Uzun etkili selektif alfa-1 blokeri olan doxazosin, WHO tarafından da ilk basamak hipertansiyon tedavisinde kullanılması onaylanmış bir antihipertansiftir (7,8). Doksazosin aynı zamanda prostat dokusundaki predominant subtip olduğuna inanılan alfa-1 A (Clone IC)' yi de içeren bütün alfa-1 adrenerjik reseptör subtiplerinin selektif antagonistidir (9).

Bu prospektif randomize çalışmada, normotansif ve halen adrenerjik bloker dışında antihipertansif tedavi (ACE inhibitörü, Ca²⁺ kanal blokeri) alan normotansif BPH'lı hastalarda doksazosinin üriner akım hızları, semptom skorları, rezidüel idrar miktarları ve kan basıncı üzerindeki etkileri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Benign prostat hiperplazisine bağlı üriner şikayetleri olan 22 normotansif (grup 1) ve alfa bloker dışında antihipertansif kullanan (ACE inhibitörü veya Ca²⁺ kanal blokeri) normotansif durumda olan 15 hasta (grup II) iki grup halinde doksazosin tedavisine alındı.

Tedavinin ilk 2 haftasında 1. grupta 1, 2. grupta ise 2 hasta başdönmesi ve hipotansif etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve 1. grupta 21, 2. grupta ise 13 hasta tedaviyi tamamladı.

Tüm hastalar, anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri, intravenöz pyelografi ve miksiyon sonu sistografi, pelvik ve transrektal ultrasonografi ile değerlendirildi. Tedaviden önce ve hemen sonra maksimum ve ortalama akım hızları, miksiyon sonu rezidüel idrar miktarları ve uluslararası prostat semptom skorları (UPSS) (10) değerlendirilerek tedavinin etkinliği araştırıldı. Üroflowmetri Wiest Urocompact 6000 plus cihazı ile yapıldı. İşeme volümü 200 cc ve ortalama akım hızları 15 ml/sn'nin altında olanlar çalışma grubuna alındılar. Rezidüel idrar miktarları ultrasonografik olarak ölçüldü. 200 ml'nin üzerinde rezidüel idrarı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Diabetik olanlar, üriner enfeksiyonu olanlar, daha önce BPH nedeni ile medikal veya cerrahi tedavi uygulananlar, prostat kanseri şüphesi olanlar ve di-

astolik kan basınçları 95 mmHg üzerinde olanlar ile üriner şikayetleri BPH dışı bir nedene bağlı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalara 1. hafta 1 mg/gün, 2. hafta 2 mg/gün ve daha sonra maksimum doz olarak 4 mg/gün ile 12 hafta süreyle doksazosin tedavisi uygulandı. Hastalar yan etkiler ve kan basıncı kontrolleri için haftalık muayenelere çağırıldılar.

İstatiksel analizlerde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. P = 0.05 ve düşük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları grup I'de 62±6,8 (55-72), grup II'de 61±5,8 (54-67) yıl idi. Maksimum idrar akım hızları ortalaması grup I'de tedavi öncesi 10±2 ml/sn, tedavi sonrası 12.5±2 ml/sn, grup II'de tedavi öncesi 9.2±1.4 ml/sn, tedavi sonrası 12.3±1.8 idi. (P1=0.0001, P2=0.0015). Ortalama akım hızları ortalaması ise tedavi öncesi grup I'de 5±1.1 ml/sn, grup II'de 5.1±0.9 ml/sn iken tedavi sonrası sırayla 6.6±1.07 ve 6.5±1 ml/sn'ye yükseldi (P3=0.0002, P4=0.0033).

Semptom skorları ortalamaları, tedavi öncesi grup I'de 15.6±3.8, grup II'de 15±3.6 iken, tedavi sonrası sırayla 10.4±2.7 ve 9.9±2.2'ye geriledi (P5=0.001, P6=0.0015).

Rezidüel idrar miktarları istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Tedavi öncesi grup I'de 80.7±24.5 ml, grup II'de 69.6±18 ml iken, tedavi sonrası sırayla 64.7±28.3 ml ve 52.6±15.4 ml'ye düştü (P7=0.0012, P8=0.00015).

Grup I'de diastolik kan basınçları, ortalama 81.4±5 mmHg'dan 78.8±5.4 mmHg'ya düştü. (P9=0.0096). Grup II'de diastolik kan basınçları ortalaması, tedavi öncesi 90.8±4.5 mmHg'dan tedavi süresince 83.8±4.2 mmHg'ya düştü (P10=0.003). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu düşmeler hastalarda klinik olarak önemli bir etki yaratmadı.

İlacın yan etkileri değerlendirildiğinde, grup I'de 2 hastada baş dönmesi (% 9.5) 2 hastada halsizlik (% 9.5), 1 hastada baş ağrısı (% 4.7), grup II'de 1 hasta da baş dönmesi (% 7.6), 2 hastada belirgin halsizlik (% 15.3), 1 hastada baş ağrısı (% 7.6), ve 1 hastada

da ortostatik hipotansiyon (%7.6) belirlendi. Çalışmayı tamamlayan tüm olgular değerlendirildiğinde komplikasyon oranı % 29.4'dür. Bu etkiler hastalar tarafından iyi tolere edildi; hiçbir hastada tedaviyi kesmek gerekmedi. Her iki grupta da yan etkiler açısından fark görülmedi (Tablo 1-2).

Tablo 1. Normotansif grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler (Grup I)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Max. İdrar Akım Hızı (ml/sn)	10±2	12.5±2	0.0001
Ort.İdrar Akım Hızı (ml/sn)	5±1.1	6.6±1	0.0002
Semptom Skoru (UPSS)	15.6±3.8	10.4±2.7	0.0001
Residüel İdrar Miktarı (ml)	80.7±24.5	64.7±28.3	0.0012
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	81.4±5	78.8±4.2	0.0096

Tablo 2. Antihipertansif kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler (Grup II)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Max. İdrar Akım Hızı (ml/sn)	9.2±1.4	12.3±1.8	0.0015
Ort. İdrar Akım Hızı(ml/sn)	5.1±0.9	6.5±1	0.0033
Semptom Skoru (UPSS)	15±3.6	9.9±2.2	0.0015
Residüel İdrar Miktarı (ml)	69.6±4.5	83.8±4.2	0.0003
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	90.8±4.5	83.8±4.2	0.0003

Tedaviden yarar görmeyen grup I'de 2 hasta ile grup II'de 1 hastaya TUR-P uygulandı.

TARTIŞMA

Komplike BPH'nin standart tedavisi cerrahidir. Bununla birlikte hafif ve orta derecede semptomları olan birçok hasta medikal tedavilere yönelmektedir (9,11). Günümüzde öncelikli medikal tedaviler, selektif alfa-1 reseptör antagonistleri ve bir 5-alfa-redüktaz inhibitörü olan finasteriddir (9). Finasteridin prostat hacminde %30'a varan küçülmelere yol açtığı klinik çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen semptomlarda yeterli düzeyde düzelme olmamaktadır (12). Alfa-1 blokerler ise mesane boynu, prostat adenomu ve prostat kapsülünde bulunan düz kasların tonusunu azaltarak, mesane çıkışı obstrüksiyonunun dinamik componentini azaltmaktadır (2,3,5). Bu amaçla ilk kullanılan prazosin yarı ömrü kısa bir ajandır. Günde birden çok alınımı gerekmektedir (12). Doksazosin ise günde tek doz kullanılan uzun etkili bir alfa-1 blokerlerdir. Hayvan

çalışmalarında prazosinin doksazosine göre iki kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir(13). Prazosin ile doksazosinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda iki ilacın etkinliği arasında fark bulunmamıştır (14).

Çalışmamızda, selektif alfa-1 reseptör antagonisti olan doksazosin, her iki grup hastada hem maximum hemde ortalama idrar akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler sağlamıştır. (Tablo1-2). Bir çok plasebo kontrollü çalışmada benzer sonuçlar vurgulanmıştır (2,7-11). İdrar akım hızlarındaki bu yükselmelerin tedavinin ilk haftalarında başladığı gösterilmiştir (9,11).

Doksazosin ile yapılan bir çalışmada total semptom skorlarında % 38.7 oranında düzelme olduğu gösterilmiştir (2). Kaplan ve arkadaşları (7) normotansif ve farmakolojik olarak normotansif hastalarda BPH semptomlarında anlamlı düzelmeler bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, total semptom skorlarında her iki grupta da %30'luk bir gerileme gözlemlendi (Tablo 1 ve 2). Doksazosin tedavisinden sonra bizim çalışmamızdakine paralel olarak rezidüel idrar miktarlarında istatistiksel anlamlı azalmalar meydana geldiği diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (2,11).

Kirby (8), hipertansif hastalarda doksazosinin kan basıncında anlamlı düşmeler meydana getirdiğini, normotansif hastalarda ise kan basıncındaki düşmenin klinik olarak anlamlı olmadığını gösterdi. Gillenwater ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (9) BPH ve hipertansiyonun birlikte bulunduğu 248 hastayı içeren grup, plaseboyla karşılaştırıldığında kan basıncının bütün doksazosin dozlarında anlamlı olarak düştüğü gözlemlenmiştir. Normotansif hastalarda doksazosin tedavisi ile Fawzy ortalama kan basınçlarında 4-6 mm Hg düşme olduğunu (11), Kirby'de normotansiflerde görülen düşmelerin plasebodakine benzer olduğunu gösterdiler (8). Kaplan ve arkadaşları (7) ise normotansif grupta, kan basıncındaki düşmelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ama klinik olarak önemli olmadığını gözlediler. Tuzluoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da (12), normotansif hastalarda, doksazosine bağlı kan basıncı düşmelerinin plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Kaplan'ın çalışmalarında, hipertansiyon

nedeniyle alfa bloker dışında antihipertansif kullanan BPH'li hastalarda (farmakolojik olarak normotansif), doksazosin kullanımını takiben kan basınçlarında küçük miktarlarda azalma meydana geldiği ve bunun normotansif hastalardakine benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olsa bile klinik olarak önemli olmadığı gösterildi (7). Bizim çalışmalarımızda antihipertansif kullanan ve diastolik kan basınçları 95 mm hg ve altında olan 15 hastanın 2'si ve normotansif 22 hastanın 1'i hipotansif etkiler nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Tedaviyi tamamlayan antihipertansif kullanan 13 hastamızda diastolik kan basınçları 90.8±4.5 mmHg'den 83.8±4.2 mmHg'ya düştü. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, klinik olarak hastalarda önemli klinik etkisi gözlemlenmedi. Normotansif hastalarda diastolik kan basıncındaki düşme de aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı iken, önemli bir klinik sonuç yaratmadı (Tablo 1-2). Bu durumun, ilacın antihipertansif etkisinin periferik vasküler rezistansın patolojik olarak artmış olduğu durumlarda ortaya çıkması nedeniyle olduğu savunulmaktadır (7).

Doksazosin, genel olarak çalışmayı tamamlayan hastalar tarafından iyi tolere edildi. Total olarak hastalarımızın %29.4'ünde ilacın kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler gözlemlendi. İki grup birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen yan etkiler halsizlik (%11.7), baş dönmesi (%8.8) baş ağrısı (%5.8) ve ortostatik hipotansiyondur (%2.9). Yapılan çalışmalarda normotansif ve hipertansif hastalarda görülen yan etki oranlarının benzer olduğu (8) farmakolojik olarak normotansif olan hastalarda da bu oranların fizyolojik normotansif olanlardan farklı olmadığı bildirilmiştir (7).

Çalışmamızın sonucunda hem normotansif hem de antihipertansif kullanan normotansif hastalarda, selektif, uzun etkili alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri olan doksazosinin benign prostat hipertrofinin medikal tedavisinde tercih edilebilecek bir ilaç olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Aagaard J, Bruskewitz RC. Pathophysiology and medical management of benign prostatic hyperplasia: therapeutic alternatives in the management of benign prostatic hyperplasia. In: Castaneda F, Smith AB, Castaneda-Zuniga WR, editors. New York Thime Medical Publishers Inc;1993:p.151-5.
2. Eri ML, Tveter JK. Alfa blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;154: 923-34.
3. Shapiro E. Embriyologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol North Am 1990;17:487- 91.
4. Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenerjik and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Brit J Urol 1975; 47: 193.
5. Furuyo S, Kumamoto Y, Yokohama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alpha adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J Urol 1982;128:836-9.
6. Christensen MM, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention. Urol North Am 1990;17:509-17.
7. Kaplan SA, Meade- D'Alisera P, Quinones S, Soldo KA. Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1995;46:512-7.
8. Kirby SR. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effect on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. Urology 1995;46:182-6.
9. Gillenwater SY, Conn RL, Chryasant GS, Roy J, Gaffney M, Ice K, 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 1995;154:110-5.
10. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewicz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992;148:1558-63.
11. Fawzy A, Braun K, Lewis PG, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients (a multicenter study). J Urol 1995;154:105-9.
12. Tuzluoğlu D, Şengör F, Onus S. Benign prostat hiperplazili normotansif hastalarda doxazosin tedavisi. Üroloji Bülteni 1997;8:41-4.
13. Lepor H. Role of long acting selective alpha-1 blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;3:651-9.
14. Biri H, İnal D, Sınık Z, Akduman B, Karaca K, Bozkırlı İ. Benign prostat hipertrofilı olgularda doksazosin ve prazosin etkinliğinin karşılaştırılması: placebo kontrollü bir çalışma. Üroloji Bülteni 1998; 9:31-5.