

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ'NİN SEMPTOMATİK TEDAVİSİNDE TERAZOSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ (ÇİFT KÖR PLESEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMA)

Ahmet Kiper* ❖ M. Abdurrahim Imamoğlu* ❖ Can Tuygun* ❖ Adnan Gücük*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, benign prostat hiperplazisi nedeniyle gelişen üriner semptomaları tedavi etmek için bir alfa antagonist olan terazosinin etkinliğini ve yan etkilerini plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüktif şikayetleri olan 60 hastanın 30'una plasebo diğer 30'una selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokörü olan terazosin verilerek çift kör paralel bir çalışma yapıldı ve sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Terazosin verilen hastalarda maksimum ve ortalama idrar akım hızı istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi ($P<0.001$). Miksiyon süresi, maksimum akım hızına erişme süresi ve rezidüel idrar volümü parametrelerinde anlamlı oranda düzelleme görülürken, mesane kapasitesi ve prostat volüm değerlerinde anlamlı değişiklik oluşmadı. Klinik olarak irritatif ve obstrüktif prostatizm semptomlarının IPSS (International Prostate Symptom Score) yöntemine göre terazosin grubunda %65, plasebo grubunda %24 oranında düzeldiği saptandı. Yan etkiler terazosin grubunda %13 oranında tolere edilebilir düzeyde oluştu.

Yorum: Bu çalışma göstermektedir ki; selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokerleri idrar akım hızını artırmaktadır ve semptomların azaltılmasında etkili ilaçlardır. Uzun yarılanma ömrüne sahip olan ve akşamları yatmadan önce tek doz kullanılabilen terazosin benzeri ilaçlar yan etki bakımından daha güvenilir görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: BPH, Terazosin, Alfa Adrenerjik Bloker

SUMMARY

The Effectiveness and Safety of Terazosine For The Symptomatic Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (Double Blind controlled Study)

Aim: In this study, we aimed to compare effectiveness and side effects of terazosine versus placebo for treatment of urinary symptoms due to BPH.

Materials and Methods: 60 patients with infravesical obstructive complaints due to benign prostatic hyperplasia participated in this double-blind parallel study. 30 patients were randomized to placebo group and 30 patients to terazosine group, which is an alpha-1 adrenergic receptor blocker, and the results of both groups were compared.

Results: In the terazosine group, maximal and mean urinary flow rates increased significantly ($p<0.001$). Other parameters such as the 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 changes. When evaluated according to IPSS (International Prostate Symptom Score), the clinical improvement of the irritative and obstructive prostatism symptoms was 65% in the terazosine group and 25% in the placebo group. In the terazosine group, tolerable side effects occurred in 13% of the patients.

Conclusions: This study demonstrates that, selective alpha-1 blockers increase urinary flow rate and they are effective in alleviating the symptoms. Drugs that have long half-lives like terazosine can be administered once daily at nighttime and they seem to be safer for side effects.

Key Words: BPH, Terazosine, Alpha Adrenergic Blocker

Benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüksiyon genellikle orta ve ileri yaş grubu erkeklerin önemli sorunlarından birisidir. ABD'de yılda 168.000 (Sosyal güvenlik kapsamında) trans

üretral prostat rezeksiyonu ameliyatı yapılmakta buda ürolojik ameliyatların büyük bir kısmını oluşturmaktadır(1).

* SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Üroloji Kliniği.

Yine yapılan bir çok otopsi çalışmasında sekizinci dekattaki erkeklerin %90'ında BPH'nın varlığı ve buna bağlı sekonder problemlerin azımsanamayacak ölçüde olduğu bildirilmektedir (2,3).

Yıllardır, semptomların sadece prostattaki büyümenin mesane çıkımında oluşturduğu anatomik bir obstrüksiyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülmekteydi. Bu nedenle 1970'lere kadar BPH tedavisinde başlıca seçenek cerrahi yaklaşımdı. Ancak son yıllarda semptomların sadece statik prostatik obstrüksiyona bağlı olmadığı, dinamik obstrüksiyona yol açan prostat düz kas tonusunda etkili olduğu gösterilmiştir (4). Bununla beraber, semptomların yalnızca prostatın kitlesel büyüklüğü ile alakalı olmadığı ve cerrahi tedavi yapılan hastaların %30'unda semptomların tam düzelmediği ve önemli oranda morbidite geliştiği de gösterilmiştir (5). Bu da araştırmacıların dikkatini daha az invaziv tedavi metotları ve özellikle medikal tedaviler üzerine yoğunlaştırmıştır (6). Son yıllarda prostat dokusundaki sempatik innervasyonun daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, selektif alfa ve alfa1a adrenerjik reseptör blokörleri geliştirilmiştir(7). Bu ajanların da üzerinde yapılan araştırmalarda hastaların semptomlarında ve idrar akım hızlarında anlamlı bir düzelmeye ve yan etki profillerinde azalma olduğunu gösterilmiştir (8).

Biz bu araştırmada uzun yarılanma ömrüne sahip selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokörü olan terazosinin, plasebo ile kontrollü çift kör uygulamasının BPH semptomları üzerindeki etkisini araştırmayı ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi öncesi anemnez, fizik muayene, rutin idrar, İVP, post voiding sistogram, abdominal ultrason ile prostat ağırlığı ve PSA ölçümleri yapıldı. Tüm bu incelemelere ek olarak ürodinamik testler yapıldı. Tetkikler sonucunda pür benign prostat hiperplazi saptanan hastalara tedavi öncesi şikayetleri IPSS'na göre (International Prostate Symptom Score) puanlandı. Hastalar randomize olarak plasebo ve terazosin grubuna ayrıldılar. Terazosin kullanan hastalara üç gün akşamları 1 mg,

dördüncü günden birinci hafta sonuna kadar 2 mg, ikinci haftanın başından itibaren 32. haftanın sonuna kadar 5 mg olmak üzere yine akşamları tek doz olarak oral yoldan verildi. Hastalar her doz artırılışında kontrole çağrılarak ilacın etkinliği ve yan etkileri soruldu. Hastalar daha sonra dört haftada bir kontrollere çağrılarak aynı işlemler tekrarlandı. 32 haftalık tedavi sonunda hastalar 2.kez ürodinamik testlere tabi tutuldu ve semptomlar yine IPSS na göre yeniden skorlandı. İşlemler benzer tedavi protokolündeki plasebo grubunda uygulandı. Sonuçların istatistiki analizinde "t" testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılan toplam 88 hastanın 60'ında (30 terazosin, 30 plasebo) karşılaşma yapılabilecek düzeyde sonuç alındı. Çalışmadan çıkarılan 28 hastanın onbeşi tedaviyi bırakıp ameliyat olmak istediler. Oniki hasta kontrollere çağrıldıkları halde gelmediler. Bir hasta ise kardiyak nedenle ex oldu.

Terazosin ve plasebo grupları yaş, semptom skorları ve prostat ağırlığı yönünden uygun eşleşmişti (Tablo-1).

Her iki gruptaki üroflovetrik analizlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri başarı kriteri olarak ele alındı (Tablo-2).

Mesane kapasitesi her iki grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik göstermedi. Maksimum akım hızı ve ortalama akım hızı terazosin grubunda tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselirken, plasebo grubundaki değişiklikler anlamlı bulunmadı (P<0.001). Yine aynı şekilde maksimum akım hızına erişme süresi, miksiyon süresi ve rezidüel idrar volümü oranlarında tedavi öncesine göre terazosin grubunda belirgin bir düzelmeye gözlemlendi (p<0,001).

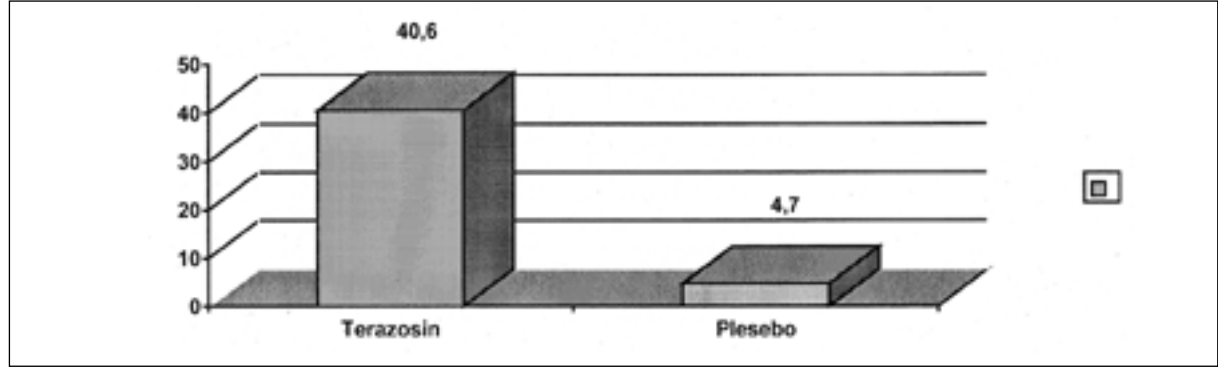
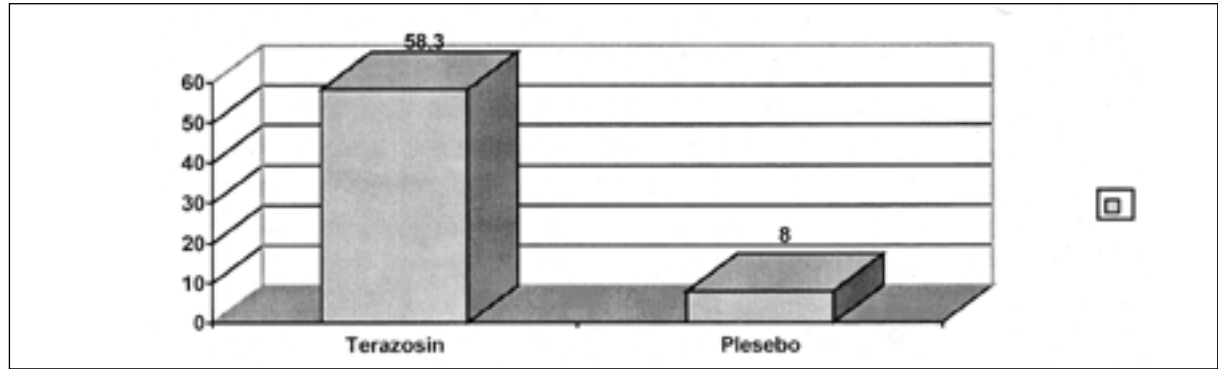
IPSS sonuçları tedavi öncesine göre her iki grupta da düzeldi. Bu oran terazosin grubunda

Tablo-1: Hastaların Yaş ve Prostat Ağırlık Ortalamaları

	Yaş Ortalaması	Prostatik Ağırlık
TERAZOSİN	61.5	33.5
PLASEBO	59.4	31.4

Tablo-2: *Tedavi Öncesi ve Sonrası Ürodinamik Analiz Sonuçları*

	TERAZOSİN			PLESEBO		
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası
Mesane Kapasitesi (ml)	390	0,2>P>0.1	360	367	P>0.5	354
Maksimum Akım Hızı (ml/sn)	9.6	P<0.001	13.5	12.7	P>0.5	13.3
Ortalama Akım Hızı (ml/sn)	5.2	P<0.001	7.2	4.4	0.5>P>0.2	4.08
Maksimum Akım Hızına Erişme Süresi (sn)	19.8	P<0.001	8.8	24.7	P>0.5	23.4
Miksiyon Süresi (sn)	61.5	0.05>P>0.02	52.2	67.6	P>0.5	68.3
Rezidüel Volüm (ml)	48	P<0.001	20	75	P>0.5	69

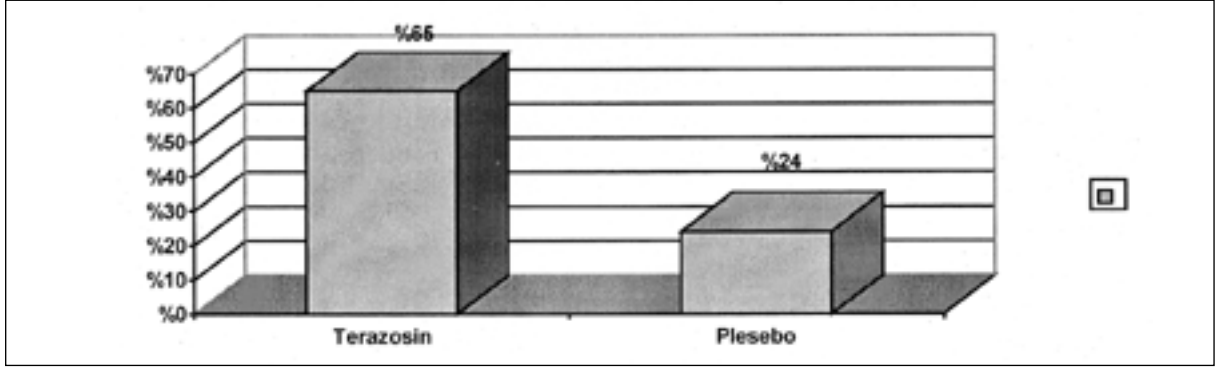
**Şekil-1:** Maksimum akım hızı düzelme oranları**Şekil-2:** Rezidüel İdrar Düzelme Oranları

%65 plasebo grubunda ise %24 olarak bulundu ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tedavi süresince terazosin grubunda 4 hastada halsizlik, başağrısı, baş dönmesi gibi hipotansiyona bağlı yan etkiler gözlemlendi. Bu hastalara semp-

Tablo-3: *IPSS Sonuçları*

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Düzelme Yüzdesi
TERAZOSİN	640	224	65
PLASEBO	696	521	24



Şekil-3: IPSS Düzeltme Yüzdeleri

tomatik tedavi uygulandı ve ilaca devam edildiğinde yan etkilerin tolere edildiği gözlemlendi. Hiçbir hasta yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda kalmadı.

Tartışma

Benign prostat hiperplazili hastalarda adenom dokusu, mesane boynu ve prostatik kapsülde yoğun biçimde alfa-adrenerjik reseptörler olduğu, toplam prostat volümünün yaklaşık %30-40'ının düz kas liflerinden oluştuğu gösterilmiştir. Bu nedenle de toplam üretral basıncın %40'ının alfa-adrenerjik tonusa bağlı olduğu bilinmektedir (9,10). Bununla beraber, alfa-1 reseptör blokajı yapan ilaçların kullanılmasıyla mesane çıkış obstrüksiyonu azaltıldığı uzun yıllardır bilinmektedir (10,11,12).

Prostat dokusunda hem alfa-1 reseptörlerin hemde alfa-2 reseptörlerin bulunmasına karşın düz kasların kasılmasında alfa-1 reseptörlerin sorumlu olduğu, alfa-2 reseptörlerin ise özellikle nor-adrenalin salgılanmasını kontrol eden feedback mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir (13,14,15). Selektif alfa-1 blokörlerinin kullanımı ise, prazosin ile yapılan deneylerden sonra yaygınlaşmıştır. Özellikle Hedlund, Martorana ve Kirby'nin bu konuda yaptıkları çalışmalar sonunda maksimum idrar akım hızının %40'lar düzeyinde arttığı gösterilmiştir (16,17,18).

Deneyisel araştırmalarda uzun yarılanma ömrüne sahip olan selektif Alfa-1 reseptör blokörlerinin bulunması ile hem kullanım kolaylığı, hem

de minimal de olsa yan etkilerinin ilacın akşam alındığında uyku perioduna denk gelmesi nedeni ile bu tür ilaçların daha güvenli olabileceği fikrini gündeme getirmiştir.

Terazosin yarı ömrü 12 saat olan selektif uzun etkili alfa-1 reseptör blokörüdür. Alfa-1: Alfa-2 seçiciliği 400:1'dir. Terazosin dozuyla ilgili olarak ilgili olarak çeşitli bildirimler bulunmaktadır. 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 diSilverio'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). Lloyd ise 86 olguda 8 haftalık terazosin (2-5-10 mg/gün) kullanımıyla plasebo düzeyinde bile maksimum idrar akım hızı sağlayamadığını ve semptomatik düzelenin de önceki seriler kadar önemli olmadığını bildirmiştir(21). Ancak Lloyd'un bu çalışmasında plaseboyla elde ettiği maksimum idrar akım hızı artışının çok yüksek olması dikkat çekicidir. Lepor 1989'da BPH'nin kronik ve ilerleme potansiyeli olan bir hastalık olduğunu göz önüne alarak, terazosinle elde edilen yanıtın uzun vadeli değerlendirilmesi amacı ile 23 merkezde 494 hastanın katıldığı bir çalışma başlatmıştır. 42 ay sonunda 102 hastanın değerlendirilebildiği ve günde 20 mg doza kadar terazosinin kullanıldığı bu çalışmada ortalama idrar akım hızı başlangıca

göre belirgin şekilde düzelmiştir. Maksimum idrar akım hızındaki artış 2,3-4,0 ml/sn (%20-54) bulunmuştur. Semptom skorlarında %77'e ulaşan azalma bildirmiştir. İzlem sırasında elde edilen düzelmelerin 42.aya kadar artarak sürdüğü, buna karşın uzun vadede yan etkilerde önemli artış saptanmadığı rapor edilmiştir (22). 1996 yılında New York Üniversitesi'nde yapılan 256 hastanın 1 yıllık takiplerini sunan çalışmada AUA'ye göre alınan semptom skorlarında %40, maksimum idrar akım hızında %30 gibi bir iyileşme saptanmıştır. Bu oranlar istatistiksel olarak plaseboya göre anlamlı bulunmuştur (23). Yine en son bildirimlerde terazosinin plaseboya göre daha yüksek idrar akım hızı ve daha düşük semptom skoru sağladığı gösterilmiştir (4,8).

Bizim çalışmamızda da terazosinin 5 mg idame dozu ile plaseboya göre, semptomları ve idrar akım hızlarını düzeltmede daha üstün olduğu, hastaların maksimum idrar akım hızında terazosin grubunda %40,6 plasebo grubunda ise %4.7 düzelme olduğu gözlemlendi. Bu oranlar ortalama idrar akım hızında terazosin için %38.4 oranında düzelme, plasebo için %9 oranında kötüleşme şeklinde görülmektedir (Şekil-1). Voiding time, maksimum akım hızına erişme süreleri ve rezidüel volümde terazosin grubunda plasebo grubuna göre belirgin bir azalma görülmektedir. Anılan çalışmalarda rezidüel idrar

miktarında azalma %20 ile %60 arasında değiştiği, bu oranın plasebo grubunda %7 olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oranlar terazosin grubunda %58.3 plasebo grubunda %8 olarak çıkmaktadır (Şekil-2).

IPSS ile hesaplanarak yapılan semptom puanlamasındaki düzelme terazosin grubunda %65, plasebo grubunda %24 olarak gerçekleşti (Şekil 3). Bu oranların literatürdeki diğer sonuçlarla uyumlu olduğu izlenmektedir.

Yapılan benzer çalışmalarda baş ağrısı, baş dönmesi, göz kararması, bulantı postüral hipotansiyon gibi yan etkilerin %8 ile %16 arasında değişen oranlarda görüldüğü belirtilmektedir. Bu yan etkilerden özellikle postural hipotansiyonun, kan basıncı değişikliğiyle ilgili olduğunu, ama buna rağmen hem normotansiflerde hem de hipertansiflerde güvenle kullanılabilir ilaç olduğunu bildirilmiştir (24,25). Bizim çalışmamızda %13 oranında terazosine bağlı yan etkiler gözlemlendi ve şiddeti hiçbir hastada ilacı kesmeyi gerektirecek ölçüde olmadı. Doz ayarlaması ile zaman içinde yan etkilerin ortadan kalktığı görüldü.

Sonuç olarak tek doz kullanılması ve ucuz olması göz önüne alındığında terazosini geçici süreli BPH semptomlarının tedavisinde ve durumu ameliyata uygun olmayan hastaların alternatif tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Abrams P. objective Evaluation of Bladder Outler Obstruction. Br J.Urol 1995; 76:11.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The Development Of Human Benign Prostatic Hyperplasia With Age. J Urol 1984; 132:474.
3. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and Disease Process of Benign Prostatic Hyperplasia. Prostate 1989; 2:33.
4. Mudiyalala R, Ahmed A. Effect of Terazosin on Clinical Benign Prostatic Hyperplasia in older adults. Division of Gerontology and Geriatric Medicine, School of Medicine , University of Alabama of Birmingham, USA. J Am Geriatr. Soc.2003; 51:424-6.
5. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and post-operati ve complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989; 141:243.
6. De Campos Feire G. BPH: The basis of pharmacological treatment. Non-Surgical Treatment of BPH (Fizpatrick JM, ed) London, Churchill Livingstone. 47, 1992.
7. Beduschi MC, Beduschi R, Oesterling JE. Alpha-blochade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective alpha-1a adrenergic antagonist. Urology 1998; 51:861-72.
8. Tanaka Y, Masumari N, Itoh N, Sato Y, Takahashi A, Ogura H, Furuya S, Tsukamoto T. Urodynamic effects of Terazosin treatment for japanase patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo Japan. J Urol.2002; 167:2492-5.
9. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterisation and localization of prostaic alphas adrenoceptors using radiologiand receptor binding on slide mounted tissue section. J Urol 1993; 150: 2002.
10. Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, et al. Bladder outflow obstruction: a cause of denervation supersensitivity. J Urol 1987; 138: 1461.
11. Boreham PF, Braithwaite P, Milewski P, Pearson H. Alpha-adrenergic blockers in prostatism. Br J Surg. 1977; 64:756.
12. Gerstenberg T, Blaabjerg J, Nielsen ML, Clausen S. Phenoxybenzamine reduces bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. A urodynamic investigation. Invest Urol 1980; 18:29.
13. Furuya S, Kumamota Y, Yokoyama E, et al. Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J Urol 1982; 128:836.
14. Chapple CR, Aubry ML, James S, et al. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localization. Br J Urol 1989; 63: 487.
15. Breslin D, Fields DW, Chou TC, et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: A canine model comparing the in vivo efficacy of alphas adrenergic antagonists in the prostate. J Urol 1993; 149: 395.
16. Hedlund H, Anderson KE. Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J Urol 1983; 130: 275-278.
17. Martorana G, Gilberti C, Damonte P, Ciprandi G, Dirienzo W, Giuliani L. The effects of prazosin in benign prostatic hypertrophy a placebo-controlled double-blind study. IRCS Med Sci 1984; 12:11-12.
18. Kirby RS, Coppinger SWC, Corcoran MO, Chapple CR, Flannigan M, Milroy EJG. Prazosin in the treatment of prostatic obstruction.: A placebo-controlled study. Br J Urol 1987; 60: 136-143.
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 1992; 148: 1467.
20. DiSilverio F. Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: experiences in Italy. Br J Urol 1992; 70(Suppl 1): 22.
21. Lloyd SN, Buckley JF, Chilton CP, et al. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicentre, placebo-controlled trial. Br J Urol 1992; 70 (Suppl 1): 17.
22. Lepor H. Long-term safety and effectiveness of terazosin for the treatment of BPH. Urology 1995; 45:406.
23. Lepor H, Williford WO. The efficacy of terazosin finasteride, or both in benign prostatic hiperpluzia. J Of Medicine 1996; 365: 533.
24. Lowe FC, Olson PJ, Padley RJ. Effects of Terazosin therapy on blood pressure in man with benign prostatic hyperplasia concurrently treated with other antihypertensive medications. Urology 1999; Jul 54:81-5.
25. Lepor H, Jones K, Willifard W . The mechanism adverse events associated with terazosin. J Urol 2000; 163:1134-7.