

BPH TEDAVİSİNDE FİNASTERİD KULLANIMININ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Abdurrahim İmamoğlu* • Hasan Bakırtaş** • Levent Sağnak*
Orhan Yiğitbaşı*

ÖZET

Finasterid prostatik epitelyal hücrelerde dihidrotestesteronun testesterona dönüşümünü sağlayan 5-alfa Redüktaz enzimini inhibe etmektedir. Bu etkisi nedeniyle ilacın, hücre atrofisine neden olarak prostat volümünü küçülttüğü düşünülmektedir.

Kliniğimizde 62 BPH'lı hastada finasteridin etkinliği 12 aylık klinik bir çalışmada plasebo kontrollü olarak değerlendirildi. 1 yıl sonunda başlangıç değerlerine göre finasterid grubunda prostat hacminde %27 oranında küçülme, prostat spesifik antijen (PSA) değerinde %52 azalma, MFR düzeyinde ise %27'lik bir artış kaydedildi. Aynı şekilde, rezidüel volüm ve semptom skorlarında ise sırasıyla %41 ve %33 oranlarında düzelmeler gözlemlendi. Tüm bulgular plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Yan etkiler ise tolerabl düzeydeydi.

Sonuç olarak seçilmiş hasta grubunda, operasyon düşünülmeyen olgularda finasterid'in etkin bir tedavi alternatifini sağladığına karar verildi.

Anahtar Kelimeler: BPH, Finasterid

SUMMARY

Effectivity and Safety of Finasteride in BPH Treatment

Finasteride inhibits 5 alpha reductase which turns dihydrotestosterone into testosterone in prostatic epithelial cells, anal prostatic volume decreases by cell atrophy.

We evaluated 62 patients with BPH for effectivity of finasteride in placebo controlled study 12 months in our clinic. At the end of 1 year we found 27% reduction in prostate volume, 52% decrease in prostate specific antigen (PSA) value and 27% increase in MFR level in finasteride group comparing to the beginning. We also observed improvement in residual volume and symptom scores by 41 and 33% in order. All of the data were statistically significant in comparison to placebo group and side effects were tolerable.

As a result we concluded that in patients who do not need surgery finasteride is an effective treatment alternative.

Keywords: BPH, Finasteride

BPH erkeklerde yaşlanma olgusunun bir sonucu olarak ortaya çıkan prostat bezinin ilerleyici büyümesi ile karakterize bir hastalıktır. Altmış yaşındaki erkeklerin yaklaşık yarısında, seksen yaşında ise hemen tümünde görülmektedir (1). BPH tedavisinde, günümüzde birçok yeni metodlar popülerize olmakla birlikte (prostatın transuretral insizyonu, transuretral laser prostatektomi, balon dilatasyonları, intraprostatik stentler, krioterapi, hipertermi vb.) TUR prostatektomi hala en yaygın tedavi yöntemidir. Bununla birlikte durumu ameliyata uygun olmayan veya medikal tedavi alternatifini aranan hastalarda çeşitli sistemlere etki eden terapötik ajanlar kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları selektif alfa-1 reseptör blokerleri, aromataz enzim in-

hibitörleri, 5-alfa redüktaz enzim inhibitörü (finasteride) ve fitoterapötikleridir (2).

Bu makalede çalışmamıza temel teşkil eden finasterid, bir 4-azosteroid olup testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünü sağlayan bir hücre içi enzim olan steroid yapıdaki 5- α redüktazın güçlü ve spesifik bir inhibitörüdür. DHT düzeyi düşük olan erkeklerde testesteron düzeyi normal veya yüksek olmakla birlikte atrofik prostat bezi görüldüğü bilinmektedir (3)

Bu çalışmanın amacı, BPH'lı hastalarda 5- α redüktaz inhibitörü finasteride kullanarak prostat hacmini azaltmak, idrar akışını hızlandırmak, rezidüel idrarı düşürmek ve semptomları düzelterek hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik bir tedavi planı oluşturmaktır.

* SSK Ankara Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Uzman Doktor

** SSK Etlik İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği, Uzman Doktor

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan 1995 ve Ağustos 1996 tarihleri arasında Kliniğimiz Polikliniğine başvuran gönüllü hastalar üzerinde, plasebo kontrollü bir araştırma olarak planlanmıştır, 12 aylık bir sürecin sonuçlarını kapsamaktadır. Finasteridin etkinliği PSA düzeyi, prostat hacmi, maksimum idrar akım hızı, rezidüel volum ve semptom skorundaki değişiklikler göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Prostat hacmi transrektal ultrasonu ile ölçülmüştür. Semptom skorlaması ise IPSS indexine göre hekim tarafından hastanın sorulara verdiği cevaba göre kaydedilmiştir.

Hastaların yaşı 50-75 arasında değişmekte olup ortalama 65'dir. Çalışmaya alınan hastalar fiziksel ve mental açıdan sağlıklı, prostatizm semptomları olan, kronik prostatit, prostat kanseri ve geçirilmiş BPH müdahalesi olmayan, mesane fonksiyonları üzerine etkili ilaç kullanmamış, nörolojik bozukluğu olmayan ve böbrek fonksiyonları normal olan bireyler arasından seçilmişlerdir.

12 aylık tedavi süresince randomize gruplara ayrılan hastaların bir grubuna günde 5 mg finasteride, diğer grubuna plasebo uygulanmış ve tedaviyi tamamlayabilen hastalara aynı işlemler yeniden uygulanarak karşılaştırma yapılabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçların yorumunda t istatistiksel analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Randomize gruplara ayrılan hastalardan finasterid grubundan 32, plasebo grubundan 30 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Toplam 27 hasta çeşitli nedenlerle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç parametreleri Tablo 2'de, 6. ve 12. ayın sonundaki sonuçlar ve istatistiksel yorumu Tablo 3'de özetlenmektedir.

Tablolarda da görüldüğü gibi her iki grubun yaş ortalaması birbirine oldukça yakındır ($p>0.05$). Prostat hacminin 6 ve 12 aylık tedavi süresi sonunda değişiklikleri plasebo grubunda önemli bir farklılık göstermezken, finasterid grubunda 6. ayda ortalama 6.53 gr., 12.ay sonunda ise ortalama 12.85 gr. azalma izlenmiştir ($p<0.001$)

Serum PSA düzeyi finasterid grubunda 6. ay sonunda 1.62 ng/ml, 12. ay sonunda ise 1.85 ng/ml azalmış, plasebo grubunda ise bu değerlerde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. ($p<0.001$) Finasterid grubunda 12. ay sonunda MFR'de oransal olarak yaklaşık

Tablo 1: Hastaların Tedaviyi Bırakma Nedenleri

	İlaç	Plasebo
Klinik yan etki	-	1
Cinsel yan etki	3	-
Cevap alınamama veya kötüleşme	4	7
Kontrolde gelmeme	6	5
Diğer		1
Toplam	13	14

%27.7, rezidüel volumda ise yaklaşık %41 iyileşme görülürken, aynı oranlar plasebo grubunda sırasıyla %7.8 ve %18.6 olarak kalmıştır. Toplam semptom skoru değerlendirmelerinde 12. ay sonunda finasterid grubunda ortalama 5.5 puanlık bir iyileşmeye karşın plasebo grubunda bu değer 1.1 olarak izlenmektedir ($p<0.001$)

Finasterid'in 12 aylık kullanımı boyunca hastaların bildirdiği yan etkiler ise Tablo 4'de özetlenmektedir. Bu tabloda yer alan yan etkiler 12 aylık tedavi süresince gözlenmesine rağmen tedaviyi bırakmayan, hastaların sayısını ve oranını belirtmektedir. Tedaviyi bırakan hastalarda finasterid verilen 3 kişide impotans en önemli yakınma olarak gözlenmiştir. 4 hastada ise tedavinin ilk 3 ayında başka nedenlerden dolayı tam obstruksiyon oluşması sonucunda operasyona karar verilmiştir.

TARTIŞMA

BPH'nin farmakolojik tedavisi, hastalığın obstruktif semptomlarını oluşturan iki komponentine yöneliktir. Bunlar prostatın kitlesel büyüklüğünü meydana getiren statik komponent ve alfa adrenerjik tonisite ile ilgili olan dinamik komponentdir. Selektif alfa-1 reseptör

Tablo 2: Değerlendirilmeye Alınan Parametrelerde Hastaların İlaç Öncesi Başlangıç Bulguları

	Plasebo	İlaç	P
Yaş Ortalaması	64	65	$p>0.05$
Prostat Hacmi (cm ³ -ortalama)	44.8	43.25	$p>0.05$
PSA Düzeyi (ng/ml-ortalama)	3.6	3.51	$p>0.05$
Ort. Max. İdrar Akım Hızı(ml/sn)	8.9	9.95	$p>0.05$
Ort.Rezidüel Volum (ml)	75	77.5	$p>0.05$
Ort.Semptom Skoru (IPSS)	18.2	16.78	$p>0.05$

Tablo 3: Yan Etkiler

	İlaç	Plasebo
Diyare	1	—
Baş ağrısı	2	1
Baş dönmesi	1	1
Libido azalması	3	1
Ejakülasyon bozuklukları	3	—
İmpotans	3	1

tör blokerleri dinamik komponentin tedavisine yönelik olarak başarı ile kullanılmaktadır.(4, 5). Statik komponentin yani prostatın kitlesel büyüklüğünün tedavisi BPH etyolojisinde en önemli faktör olan androjenin ablasyonu ile sağlanabilmektedir (6).

Finasterid testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünün katalize eden 5- α redüktaz enzimini bloke eder. Plazma testesteronunu genellikle normal fizyolojik sınırlar içinde tutması nedeniyle sexual yan etkiler diğer antiandrojen tedavilere oranla daha az görülmektedir (7).

Finasteridin etkinliği ve güvenilirliği konusunda çok merkezli, geniş hasta gruplarını içine alan çalışmalar bildirilmektedir. Finasterid çalışma grubunun 12 aylık bir süre sonunda, 750 hasta üzerinde uyguladıkları günde 5mg'lık finasterid tedavisi sonunda plaseboya göre PSA düzeyinde %46'lık bir azalma, prostat volümünde %22'lik bir küçülme gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada MFR düzeyi finasterid grubunda 1.7 ml/sn. plasebo grubunda 0.4ml/sn ortalama bir düzelme göstermiş, total üriner semptomlarda finasterid grubunda 3.3, plasebo grubunda 2 puanlık bir azalma tespit edilmiştir (8).

Finasterid'le ilgili sonuçların 36 aylık değerlendirildiği başka bir makalede ise prostat hacminin başlangıç değerine göre %27 azaldığı, MFR 'deki artışın ortalama 2.3 ml/sn'ye yükseldiği, semptom skorundaki düzelmenin ise ortalama 3.6 puan düştüğü bildirilmiştir (9).

Yan etkiler her iki çalışmada da tolere edilebilir düzeyde gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise tedaviyi tamamlayabilen toplam 62 hasta karşılaştırıldığında, finasterid grubunda prostat volüm değerleri 12 ay sonunda ortalama %27 azalırken, PSA değerleri ortalama %52 oranında düşme göstermiştir. Plasebo grubunda önemli bir değişiklik oluşmamıştır. Reziduel volüm değerleri 12 ay sonunda finasterid grubunda %41, plasebo grubunda %18.6 oranında düzelme göstermiştir. MFR finasterid grubunda 12 ay sonunda ortalama 2.76 ml/sn, plasebo grubunda ortalama 0.7ml/sn'lik bir iyileşme, total semptom skorunda ise finasterid grubunda ortalama 5.5 puan, plasebo grubunda da 1.1 puanlık bir düşüş kaydedilmiştir. Bu değerlerden de görüldüğü gibi tüm bulgular daha önce finasterid yapılmış diğer geniş serilerle oldukça benzerlik göstermektedir.

Finasterid'in prostat histomorfolojisi üzerine etkilerini incelemek için birçok hayvan deneyleri yapılmıştır. Ratlarda ve köpeklerde uzun süreli finasterid kullanımının prostat hacminde azalmaya neden olduğunu biliyoruz. Işık mikroskop incelemelerinde de prostatik atrofi kanıtları bulunmuştur. Morfometrik analizlerde prostatın glanduler ve stromal kompartmanlarında belirgin bir gerileme olduğu gözlenmiştir. Bu durum stromal komponentlerde yaklaşık %57, glanduler komponentlerde ise %65'e kadar çıkabilmektedir (10). Total epitelyal ve stromal hücre sayısına bakıldığında

Tablo 4: Parametrelerdeki 6. Ve 12. Ay Değişkenliklerinin İlaç- Plasebo Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

	6 Ay			12 Ay		
	Plasebo	İlaç	P	Plasebo	İlaç	P
Prostat Hacmi (cm ³)	43.2	36.7	0.005<p<0.001	46.4	31.4	P<0.001
PSA (ng/ml)	3.4	1.89	p<0.001	3.7	1.66	P<0.001
MFR (ml/sn)	9.3	12.52	p<0.001	9.6	12.71	0.005<p<0.001
Reziduel Volüm (ml)	69	49.5	p<0.001	61	45	0.001<p<0.005
Semptom Skoru (IPSS)	17.4	10.62	p<0.001	17.1	11.2	p<0.001

da finasterid tedavisi alan hayvanlarda epitelyal hücrelerde %69.8, Stromal hücrelerde ise %50.6 oranında azalma olduğu tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak benign prostat hipertrofinin hormonal etyolojisine yönelik finasterid tedavisi semptomla-

rın giderilmesinde cerrahi ve diğer medikal tedavilere alternatif bir yöntemdir. Mükemmel güvenilirlik profili ve düşük yan etki insidansı, BPH tedavisinde finasterid'in fayda/risk oranını son derece olumlu kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berry SJ, Coffey D.S., Walsh PC. And Ewing L.L: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J.Urol 132:474-479, 1984
2. Roehborn CG, Mc Connell JD, and Eddy DM; Outcome analysis after treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH) by various modalities: confidence profile analysis. J. Urol (Abstr. 606), 145:364A-1991.
3. Imperato-Mc Ginley J, Guerrero L, Gautier T. And Peterson RE: Steroid 5 α reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudo hermaphroditism, Science 1986:1213-1215, 1974.
4. Lepor H, Shapiro E.: This month in investigative urology: Alpha adrenergic innervation of the prostate: Insights into pharmacotherapy of BPH. J. Urol 143:590-591, 1991
5. Lepor H: Non operative management of BPH. J Urol 141:1283-1289, 1989
6. Mc Connell J.D.: Androgen ablation and blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol. Clin. North. Am 17 (3):661-670, 1990
7. Geller J.: Pathogenesis and medical treatment of BPH. Prostate (Suppl) 2:95-104, 1989.
8. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Finasteride Study Group. Prostate 22:291-299, 1993.
9. Stoner E.: Three year safety and efficiency data on the use of finasteride in the treatment of BPH. Urology 43(3):284-291, 1994.
10. Laroque PA, Prahalada S, Gordon LR: Effect of chronic oral administration of an selective 5 α reductase inhibitor finasteride on the dog prostate. Prostate 1994, 24: 93-100.