

# İnvaziv Girişim Uygulanamayacak Semptomatik BPH'lı Hastaların Tedavisinde Finasterid-Doxazosin Kombinasyonunun Etkinliği

*Effectiveness of Finasterid-Doxazosin Combination to treat patients with Symptomatic BPH on whom the Invasive Intervention can not be applied*

Muammer KENDİRCİ, Süleyman ÖZÜPEKÇE, Eyüp GÜMÜŞ, Kaya HORASANLI, Olcay ÇİÇEKLER, Cengiz MIROĞLU,

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

## ÖZET

**AMAÇ:** Dahili hastalığı nedeniyle performans statüsü cerrahi tedaviye uygun olmayan ya da anestezi açısından ASA 4 risk grubuna giren semptomatik BPH'lı hastalarda finasterid-doxazosin kombinasyonunun klinik etkinliğini araştırmak.

**HASTALAR ve METOD:** IPSS'i 7'nin üzerinde olan, MFR'si 10 ml/sn'nin ve/veya AFR'si 8ml/sn'nin altında olan BPH'lı toplam 63 hasta çalışmaya alındı. Doxazosin 4 mg 1x1, finasterid ise 5 mg 1x1 olarak tatbik edildi. Takipte 30 hasta kontrollere düzenli olarak geldi. Sondalı hastalarda tedaviye başlanıp, 3 gün sonra sonda alındığında postmiksiyonel rezidü (PMR) 150 ml' nin üzerinde ise sistostomi tüpü ile takip edilmesi planlandı. Kontroller 3. ay, 6. ay ve 1. yıl sonunda yapıldı. Kontrollerde klinik muayene, IPSS, uroflowmetri, PSA ve ultrasonografik tetkikler yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya yaş ortalaması 73 olan ve ortalama prostat volümü 51.8 olan toplam 63 hasta alındı. Bunlardan 11'i sondalı idi. Sondası alınan sadece 1 hasta işeyemeyerek globa girdi ve sistostomize edildi. Geri kalan 10 olgunun 3. gün kontrollerinde PMR 150 ml altında idi.

30 olgunun 3. aydaki MFR'deki %30.3, AFR'de ise %29.5' luk bir artış, IPSS obstrüktif semptomlarda %48.7, irritatif semptomlarda ise %40.5 azalma, PMR'de ise %39.1 azalma tespit edildi. 6.ayda PSA'da %69 azalma, MFR'de %23, AFR'de %20.57 artış, IPSS obstrüktif semptomlarda %41.02, irritatif semptomlarda %27.38 azalma, prostat volümünde %32.69 azalma tespit edildi. 1.yıl kontrolünde PSA'da %59 azalma, MFR'de %6.7, AFR'de %20.57 artış, IPSS obstrüktif semptomlarda %63.72, irritatif semptomlarda %44.48 azalma, prostat volümünde %29.83 azalma tespit edildi.

**SONUÇ:** Bu veriler kliniğimizce sadece Doxazosin tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere planlanan prospektif çalışmamızla uyumlu gözükmektedir. buradan da finasterid'in bu kombinasyonda etkinliğini sorgulamamız gerektiği ortaya çıkar. Ancak bu konuda kesin hüküm geniş hasta serilerinin izlenmesi sonrasında elde edilebileceği kanaatindeyiz.

**ANAHTAR KELİMELEER:** BPH, Prostat, Finasterid, Doksazosin

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Research for the clinical effectiveness of Finasterid- Doxazosin combination on patients with symptomatic BPH who are unsuitable to performance statue surgical treatment due to internal disease or included in ASA 4 risk group with regard to anesty.

**MATERIAL METHOD:** Total of 63 patients with symptomatic BPH who have IPSS over 7, below MFR: 10 ml/ sec. and/ or below AFR: 8 ml/ sec. participated in this research. They have been cured with Doxazosin 4 mg 1x1, finasterid 5 mg 1x1. Thirty of them have come for the controls regularly in our following protocol. The medication had been started and 3days later urethral catheter has been removed. It had planned to follow with cystostomi tube if post miksiyonel rezidü (PMR) became over 150 ml. Controls has been done at the end of 3rd month, 6th month and 12th month. Clinical inspection, IPSS, uroflowmetri, PSA, ultrasonography has been performed in controls.

**RESULTS:** This research has been conducted on the total of 63 patients whose average age 73 and average prostate volume 51.8 11 patients had urethral catheter, just 1 patient couldn't urinate so this patient was followed via cystostomy. PMR were below 150 ml. In the rest 10 patients on the 3rd day. On the thirty patients, 30.3 % increase in MFR, 29.5 % reduction in AFR, 48.7 % reduction in IPSS obstructive symptoms, 40.5 % decrease in irritative symptoms and 39.1 % reduction in PMR, in 3rd month. In 6th month, 69 % reduction in PSA and MFR 23.0 %, AFR 20.57 % increased, Obstructive IPSS symptoms 41.02 % irritative 27.38 % decrease in prostate volume has been determined. After 1 year control, PSA 59 % decreased, MFR 6.7 % increased, AFR 20.57 % increased, obstructive IPSS symptoms 63.72 %, irritative 44.48 % and prostate volume 29.83 % decrease has been determined.

**CONCLUSION:** These results seems to similar with our prospective study which planned to investigate the effect of doxazocin treatment. It needs that finasterid should be discussed in that combination. But, we believe that the final conclusion on that issue may be provided with follow-up of comprehensive patient group.

**KEY WORDS:** BPH, Prostate, Finasteride, doxazosin

## Yazışma Adresi:

Eyüp GÜMÜŞ  
Şişli Etfal Hastanesi 2. Üroloji Kliniği  
Tel: 05323141489

## GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat yapısındaki elemanların hiperplazisi sonucunda ortaya çıkan ve prostatın benign karakterde büyümesi ile kendini gösteren bir hastalıktır.

Benign prostat hiperplazisi ileri yaş grubundaki erkekler için önemli bir sorun teşkil etmektedir. BPH yaşlı erkeklerde en sık rastlanılan benign tümoral patolojisidir. Otopsi çalışmalarında 60 yaşını geçen erkeklerin % 50'sinde BPH'ya bağlı histolojik değişiklikler olduğu ve 80 yaşın üzerinde ise % 80 olarak bulunmuştur (1). BPH prostat bezinin hem stromal hemde glandüler elemanlarının proliferasyonu sonucu oluşur ve klinik olarak üriner obstrüksiyon bulguları verir. BPH'de hiperplazik dokunun %20-30'u epitel, %70-80'i ise stromadan oluşur ve stromanın yaklaşık %40'ını da düz kas lifleri oluşturur. Prostat kapsülünde önemli oranda düz kas lifleride bulunur. BPH semptomları statik (direkt mekanik obstrüksiyon), dinamik (mesane boylu düz kas tonusu ve mesane kontraktilide azalma) komponentlerinin birleşimi ile olur (2,3). Prostat dokusu içinde hem adrenerjik hemde kolinerjik sinirler olduğu ve de kolinerjik sinirlerin glandüler doku içinde yerleşip sekretuar ağırlıklı olarak görev yaptığı, adrenerjik liflerinde alfa-1 ve alfa-2 uyarıcısı olan noradrenalin salgıladığı düşünülmektedir. Prostat glandüler yapıda olmasına rağmen yapısında düz kas liflerinin olduğu ve bu liflerin BPH ile arttığı gösterilmiştir (4,5). Bu düz kasların kontraksiyonunda alfa 1 reseptörlerin, alfa 2 reseptörlerden daha etkin olduğu gösterilmiştir (5). Kongenital 5 alfa redüktaz eksikliği bulunanlarda prostat bezinin büyümediğinin ve sekonder seks karakterlerinin normal olduğunun bildirilmesi çalışmaları 5 alfa redüktaz inhibitörleri üzerine yoğunlaştırmıştır. 4 - azasteroid 5 alfa redüktaz inhibitörü olarak MK- 906 (finasterid) bulunmuş ve BPH tedavisinde kullanılmıştır (6). İleri yaş grubunda çoğunluğunu primer hipertansiyonun (HT) oluşturduğu yüksek tansiyon insidansı 50-59 yaş arasında %44, 60-69 yaş arasında %54, 70-79 yaş arasında ise %64 oranında bildirilmektedir.(7). Dolayısıyla BPH'lı erkeklerin önemli bir kısmında aynı zamanda birlikte HT'da mevcuttur. Medikal tedavide kullanılan alfa blokörler BPH'nın dinamik komponentine etkili iken, 5 alfa redüktaz inhibitörü statik komponentine etkilidir. Doxzasosin'in hipertansif hastalarda kan basıncını normale düşürdüğü oysa normotansif kişilerde minimal bir düşüş veya değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (2). Yaşlanma ile beraber plazma testesteron seviyesinde düşme olmasına rağmen prostat dihidrotesteron (DHT) seviyesi normal sınırlarda kalmaktadır.

Finasterid DHT oluşumunu engelleyerek prostat büyümesini önlemektedir. Çalışmamızda amacımız, dahili hastalığı nedeniyle performans statüsü cerrahi tedaviye uygun olmayan ya da anestezi açısından ASA 4 risk grubuna giren semptomatik BPH'lı hastalarda finasterid- doksazosin kombinasyonunun klinik etkinliğini araştırmaktır.

## MATERYAL METOD

Çalışmaya; IPSS'i 7 nin üzerinde olan, MFR'si 10 ml/sn'nin altında ve/veya AFR'si 8ml/sn'nin altında olan BPH'lı toplam 63 hasta alındı. Doxzasosin 4 mg 1x1 ve finasterid 5 mg 1x1 ile tedaviye başlandı. Takipte sadece 30 hasta kontrollere düzenli olarak geldi. Prostat Ca tanısı konanlar,nörojenik mesane şüphesi olanlar, diabetes mellitus, geçirilmiş üretra veya mesane boynu operasyonu olanlar, BPH nedeniyle başka tedavi görenler çalışmaya dahil edilmedi. Prostat Ca şüphesi olanlar biyopsi ile malignite ekarte edildikten sonra çalışmaya alındı. Doksazosin kullanımının sakıncalı olduğu ciddi kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı olanlar, karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek başına finasterid kullanılarak çalışma dışı bırakıldı. Sondalı hastalarda tedaviye başlanıp, 3 gün sonra sonda alındığında post miksiyonel rezidü 150 ml' nin üzerinde ise sistostomi tüpü ile takip edilmesi planlandı. Kontroller 3. ay, 6. ay ve 1.yıl sonunda yapıldı. Her kontrolde; hastanın şikayetleri, ilaca bağlı olabilecek yan etkiler ve cinsel fonksiyon durumu sorgulandı. Kan basıncı, semptom skoru (IPSS), üroflow, postmiksiyonel rezidü verileri kaydedildi. 6. ve 12. ayda ayrıca ultrasonografik prostat volümü, prostat spesifik antijen, digital rektal muayene ve rutin biyokimya bakıldı. Üroflowmetrik değerlendirmeler UROFLOW COMPACT 27200 STORZ marka alet ile yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, yüzdelik ve eşli t testi kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 63 hastadan kontrollere düzenli olarak gelen 30 hastanın yaş ortalaması 73.3 idi. Bunlardan 11'i sondalı idi. Sondası alınan sadece 1 hasta işeyemeyip globa girdi ve sistostomize edildi. Geri kalan 10 olgunun 3. gün kontrollerinde PMR 150 ml altında idi. Düzenli olarak kontrollere gelen 30 olgunun; 3. aydaki MFR'deki artışı % 30.3, AFR'de ki artışı % 29.5, IPSS obstrüktif semptomlarda % 48.7 azalma, IPSS irritatif semptomlarda %40.5 azalma, PMR'de %39.1 azalma, TA'de % 5 düşme tespit edildi. 6. aydaki PSA'da %69 azalma, MFR'de %23.0 artış,

AFR'de %20.57 artış, IPSS obstrüktif Semptomlarda %41.02, iritatif semptomlarda % 27.38 azalma, prostat volümünde % 32.69 azalma, TA'de % 6.43 düşme tespit edildi. 1.yıl kontrolünde PSA'da %59 azalma, MFR'de %6.7artış, AFR'da %20.57 artış, IPSS obstrüktif Semptomlarda %63.72 azalma, iritatif semptomlarda %44.48 azalma, prostat volümünde %29.83 azalma, sistolik TA'de %6.43 düşme tespit

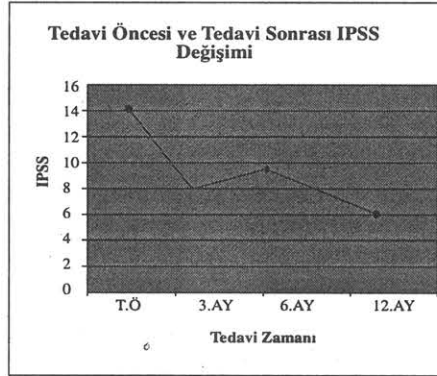
edildi.(Tablo-1)

IPSS değerleri açısından başlangıçtaki skor ile diğer tüm kontrol değerleri arasında (3.ay p< 0.01; 6.ay p< 0.05; 12. ay p< 0.001) anlamlı farklar saptanmıştır (şekil-1)

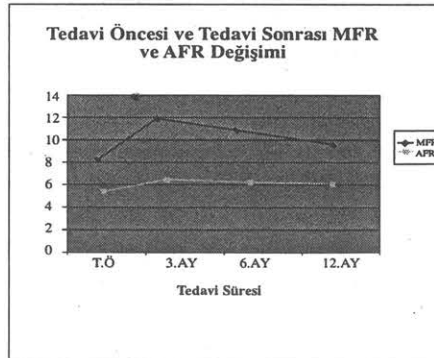
MFR değerleri açısından bakıldığında 3.ayda ve 6. aydaki farklar anlamlı (p< 0.01; p 0.001) iken 12. ayda anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05) (şekil-2)

	PS A ng/ ml	MER ml/sn	AFR ml/sn ± sd	IPSS toplam ± sd	IPSS Obstrükti ± sd	IPSS İritatif ± sd	PMR ± sd	Pros. Vol ± sd	Sistolik TA mmHg
Başlangıç	5.41 1	8.94 1.29	5.25 1.48	14.41 5.83	7.8 3.75	6.61 2.85	61.8 33.49	58.6 ± 26.84	14.0
3.ay		11.6 2.69	6.8 1.79	9.93 3.53	4.0 2.36	5.93 2.01	37.6 20.02	±	13.3
6.ay	1.6 4	6.33 1.52	11.0 1.87	9.44 3.53	4.6 2.59	4.8 2.01	79.3 40.50	38.4 ± 24.92	13.1
1.yıl	2.1 8	6.33 ±2 2.59	9.5 3.45	6.50 3.08	2.83 1.81	3.67 2.01	52.5 38.44	40.16 ± 24.22	13.1

**TABLO 1:** Finasterid-doksazosin kombine tedavisinde elde edilen veriler.



**Şekil -1:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3,6 ve 12. aylardaki IPSS değişimi



**Şekil -2:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3,6 ve 12. aylardaki MFR ve AFR değişimi

AFR değerleri açısından 3., 6. ve 12. aylardaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.05$ ;  $p < 0.05$ ). (Şekil-2) PmR değerleri açısından hiçbir kontrolde anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

BPH günümüzde hala yaşlı erkek popülasyonunun en önemli sağlık sorunlarından biri olup yüzyıllardır çeşitli medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri denenmiştir. Ancak BPH'lı olgularda minimal invaziv ve non invaziv tedavi arayışları sürmektedir. Medikal tedavi alternatifleri bu grupta önemli bir yer tutmaktadır. BPH oluşabilmesi için testiküler androjenler ile yaşlanmanın bir arada olması gereklidir. 50 yaş ve üzeri erkeklerde semptomatik BPH oranının % 50-70 arasında olduğu ve bunların %29'unun prostatektomiye gerek duyduğu yayınlanmıştır (8,9). Semptomatik BPH'lı olgularda finasterid tedavisinin amacı, hiperplazik prostat bezinin hacmini azaltmak, MFR'yi arttırmak, mesane boynu obstrüksiyonuna bağlı semptomları düzeltmek ve hastalığın ilerlemesini önlemektir. Tedaviye doksazosin eklememizin amacı ise alt üriner sistemde asıl sorumlu olan ve daha çok trigon, mesane boynu, prostatik üretra ve prostat stromasındaki düz kas liflerinde yaygın olarak bulunan alfa-1 reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan mesane boynu ve prostatik üretradaki basıncı azaltmaktır. Günümüzde hala altın standart tedavi yöntemi olarak TUR-P görülmektedir.

Prostat dokusu içindeki düz kasların kontraksiyonunda alfa-1 reseptörlerin, alfa-2'lerden daha önemli rol oynadığı çeşitli yollarla gösterilmiştir (5). Buradan yola çıkarak selektif alfa 1 reseptör blokörü olarak hem yanılanma ömrü 22 saat gibi uzun hem de yan etkisinin daha az olması nedeni ile doksazosinin tedavide kullanılması daha mantıklı gibi gözükmektedir (2). Ayrıca ilacın günde tek doz kullanımı da bir avantajdır. İlk kullanılan alfa reseptör blokerlerinden fenoksibenzamin nonselektif blokaj yaptığı için yan etkileri fazla olmuştur. Cain, BPH'lı olgularda fenoksibenzamin ile yaptığı bir çalışmada semptomatik iyileşme ile birlikte % 30 hipotansiyon, kulak çınlaması, baş dönmesi, halsizlik ve taşikardi gibi yan etkiler görmüştür (10). Selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin sistemik yan etkilerinin daha az olması nedeniyle BPH'nın semptomatik tedavisinde kullanılması daha avantajlıdır (2). BPH'da alfa bloker tedavinin etkinliği doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Selektif alfa-1 reseptör blokerleri içinde ilk kullanılan prozosindir. Plasebo kontrollü çalışmalarda MFR'de ortalama 3.23 ml/sn artış sağladığı ancak etkisinin hızlı başlaması nedeni ile ortostatik ve buna bağlı semptomların daha

sık görüldüğü bildirilmiştir (11). Ayrıca prozosin plazma yarılanma ömrü 2-3 saat olması, günde en az iki kez uygulamayı zorunlu kılmaktadır, bu da hasta uyuncunu etkilemektedir. Alfa blokerlerin MFR üzerine yaptığı artışa ilişkin literatür bilgilerinin gözden geçirildiği bir makalede, alfa bloker tedavisine bağlı ortalama MFR artışı 2.28 ml/s olarak hesaplanmıştır (12). Bizim çalışmamızda ise 3. ayda MFR'de artış 2.66 ml/s, 6. ayda 2.06 ml/s, 12. ayda ise 0.56 ml/s olarak bulunmuştur. Doksazosin tedavisi ile IPSS'de literatürde değişik düzelme görülmüştür. Kaplan ve Meade-D'Alisera semptom skorlarında %40 düzelme elde etmişlerdir (13). Diğer bazı çalışmalarda ise MFR'de % 23-58 arasında, IPSS'de % 5- 51 arasında düzelme olduğu bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda ise 12. ayda MFR'de % 6.7, IPSS'de % 63.72, IPSS irr.'de %44.48 düzelme kaydedildi literatüre göre 12.aydaki MFR'deki düzelme daha az gibi görülmüşse de 3. ve 6. aydaki MFR'deki (% 30.3 ve % 23) düzelme ile uyumlu gözükmektedir. Ayrıca 12. ay sonundaki IPSS değerleri ve AFR değeri 3 ve 6. aya göre daha fazla iyileşme olduğu görülmüştür. Doksazosinin normotensif kişilerde hipotansiyon, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi yan etkilerinin diğer alfa-1 reseptör blokerlerinden daha az olduğu gösterilmiştir (2). Plasebo kontrollü iki çalışmada finasterid tedavisi ile 12. ay sonunda prostat hacminde sırasıyla % 19.2 ve % 26 azaldığı bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda da 12. ay sonunda prostat hacminde % 29.83 azaldığı tespit edildi.

## SONUÇ

Bu veriler kliniğimizde sadece Doksazosin tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere planlanan prospektif çalışmamızla uyumlu gözükmektedir. Buradan da finasterid'in bu kombinasyonda etkinliğini sorgulamamız gerektiği ortaya çıkmaktadır. Ancak bugün hala prostat hacminin prostatizm semptomlarındaki rolü tam olarak bilinmediğinden ve elde edilen verilere göre finasterid tedavisi sonucu prostat hacminde belirgin bir azalma tespit edilmesi düşündürücüdür. Bundan dolayı bu konuda kesin veriler geniş hasta serileri sonrasında elde edilebilir kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bery SJ, Coffey DS, Walsh, PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol, 132: 474, 1984.
2. Kirby RS: Profile of doxazosin in hypertensive man with benign prostatic hyperplasia. BJ Clinical Practice, 74: 23, may 1994
3. Madsen FA, Bruskewitz RS: Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am, 22 (2): 291, 1995.
4. Learmont JR: A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. Brain, 54: 147- 176, 1981
5. Lepor H, Shapino E: Characterisation of alpha 1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. J Urol, 132: 1226- 1299, 1984.
6. Brooks JR, Berman C, Garnes D: Prostatic effects induced in dogs by chronic or acute oral administration of 5- alfa reductase inhibitors. Prostate, 3: 35, 1986.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group: Report on Primary Prevention of Hypertension. Arch Int Med, Vol: 153, Jan 25, 186-208, 1993.
8. Pool JL: Role of sympathetic nervous system in hypertension and benign prostatic hyperplasia. BJ Clinical Practice, 74: 13, May 1994.
9. Boyle P: Epidemiology of benign prostatic hyperplasia, risk factors and concomitance with hypertension. BJ Clinical Practice, 74: 18, may 1994.
10. Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 136: 1, 1986.
11. Lars ME, Kjell JT: Alpha blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol, 154: 923, 1985.
12. Eri LM, Trever KJ: Alpha blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J. Urol, 154: 923, 1995.
13. Kaplan Sa, Meadle- D'Alisera P: Doksazosin does not adversely affect the blood pressure of physiological or pharmacologically normotensive patients with benign prostatic hyperplasia. Presented at the Third International Consultation on BPH, Monte Carlo, 1995.
14. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato Mc Ginley J, Walch PC, Mc Connell JD, et all: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Eng J Med, 327: 1184, 1992.