

Ali ATAN
Yılmaz ASLAN
Altuğ TUNCEL



DERLEME

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ TEDAVİSİNDE ALFA BLOKER KULLANIMI

Öz

Benign prostat hiperplazisi'ne bağlı alt üriner sistem semptomları ileri yaş erkeklerde görülen yaygın bir ürolojik problemdir. Benign prostat hiperplazisi dinamik ve statik komponentler mesane çıkım tıkanıklığına ve alt üriner sistem semptomlarına neden olurlar. Günümüzde, benign prostat hiperplazisi için medikal ve cerrahi olmak üzere iki temel tedavi yöntemi vardır. Alfa blokerler ve 5- α -redüktaz inhibitörü ilaçlar medikal tedavide en sık tercih edilen ajanlardır. Alfa adrenoreseptör blokerleri alt üriner sistem semptomlarının giderilmesinde önemli bir seçenektir. Bu ajanlar sempatik alfa 1 adrenoreseptör uyarısını bloke ederek prostat ve üriner sistemdeki düz kas tonusunu azaltır ve sonucunda mesane çıkımı gevşer ve idrar akım hızı iyileşir. Bu yazımızda alfa reseptör blokeri ilaçların kullanımı özetlemiştir.

Anahtar Sözcükler: Prostat; Prostat Hiperplazisi; Adrenerjik Alfa-Bloker.



REVIEW ARTICLE

THE USE OF ALPHA BLOCKERS IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

ABSTRACT

Lower urinary tract symptoms due to benign prostate hyperplasia is a most common urological problem affecting older men. The dynamic and static components in benign prostatic hyperplasia cause the infravesical obstruction and related lower urinary tract symptoms. Nowadays, there are two main treatment modalities as medical and surgical for benign prostate hyperplasia. Alpha blockers and 5- α -reductase inhibitor drugs have been the most favorite agents in the medical treatment of benign prostate hyperplasia. Alpha 1 adrenoceptor antagonists are an important medical option in the management of lower urinary tract symptoms. These agents reduce smooth muscle tone in the prostate and lower urinary tract by inhibiting sympathetic alpha 1 adrenoceptor stimulation, thereby relaxing the bladder outlet and improving urinary flow. In this article the use of alpha-receptor blocker drugs have been summarized.

Key Words: Prostate; Prostatic Hyperplasia; Adrenergic Alpha-Antagonist.

İletişim (Correspondance)

Ali ATAN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Üroloji Kliniği ANKARA

Tlf: 0312 508 52 91
e-posta: aliatanpitr@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02/05/2010
(Received)

Kabul Tarihi: 11/09/2010
(Accepted)

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Üroloji Kliniği ANKARA

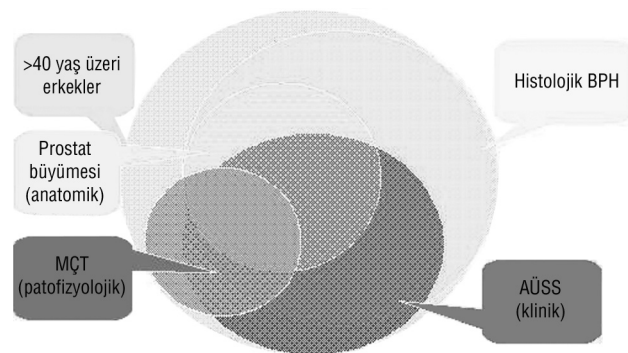


GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın stromal ve epitelial komponentlerinde meydana gelen ilerleyici sürecin adıdır. BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle tedavi arayan erkek sayısı 2000 yılında 6.5 milyon ve 2020 yılında 10.3 milyon olacağı öngörülmüştür (1). BPH oluşumunda risk faktörleri yaş (30-40 yaşları arasında %10, 40-50 yaşları arasında %20, 60-70 yaşları arasında %50-60, 70-80 yaşlarından sonra tüm erkeklerde) ve testosterondur (2). ABD'de 65 yaş üzeri erkeklerin sayısı 2000 yılında 35 milyon iken, 2030 yılında 71,5 milyon ve 2050 yılında ise 86,7 milyon olacağı öngörülmektedir (3).

40 yaş üzeri erkeklerin çoğunda histolojik BPH vardır. Her histolojik BPH varlığında mutlaka klinik tablo meydana gelmez. BPH'da klinik tabloyu oluşturan parametreler büyümüş prostat, AÜSS ve mesane çıkım tıkanıklığıdır (MÇT) (Şekil 1). Ancak prostat büyüklüğü, AÜSS ve MÇT her hastada aynı oranda görülmez ve bu 3 parametre arasında net bir ilişki yoktur (4). BPH tedavisindeki amacımız AÜSS gidermek ve MÇT'yi düzeltmektir. AÜSS ve MÇT olmadan sadece büyük prostat varlığında aktif bir tedavi ihtiyacı söz konusu değildir. AÜSS ve/veya MÇT olan kişilerde prostat büyüklüğü yapılacak tedavinin şekline karar vermede etkilidir.

BPH tedavisinde hastaların öncelikli olarak beklentisi ilaç tedavisidir. Bunun nedeni etkili seçeneklerin varlığının bilinmesi ve cerrahinin inkontinans, ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu gibi komplikasyonlarıdır. BPH'da ilaç tedavisi statik ve dinamik bileşenlere yönelik olarak planlanmaktadır. Büyümüş olan adenom kitlesi statik bileşeni oluşturmakta ve buna yönelik tedavi 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılmaktadır. Prostat stromasında bulunan düz adalelerin kasılması ve buna bağlı olarak mesane çıkım direncinin artması ise



Şekil 1— BPH'de klinik tabloyu oluşturan parametreler (4).

dinamik bileşeni oluşturmaktadır. Prostatik stromadaki düz adalelerin gevşetilmesine yönelik olarak alfa reseptör blokerler kullanılmaktadır.

PROSTAT VE ALFA RESEPTÖRLER İLAÇLAR

BPH'da statik bileşen ile ilgili ilk bilgiler 1975 yılında Bcaine ve arkadaşlarının çalışmasından gelmektedir. Bu çalışmada prostat stromasında ve mesane boynunda alfa reseptörlerin zengin olarak bulunduğu ortaya konulmuştur (5). Aynı araştırmacılar bundan bir yıl sonra selektif olmayan bir alfa bloker olan fenoksibenzaminin BPH tedavisinde faydalı olduğunu göstermişlerdir (6). BPH'da prostat morfolojisi değişmektedir. Normal bir prostat da stroma/epitel oranı 2/1 iken BPH başlangıcında stroma/epitel oranı 4/1 olarak değişmektedir (7). Stromadaki hiperplazinin yaklaşık yarısı da düz adale hücrelerinden oluşmaktadır (8). Alfa reseptörler ile ilgili çalışmalar daha detaylandırıldığında bu reseptörlerin alfa-1 ve alfa-2 olarak iki tipinin olduğu gösterilmiştir. Prostat stroması alfa-1 reseptörlerinden zengindir (9). Alfa-1 adrenoreseptörlerin de üç farklı alt tipinin olduğu ortaya konulmuştur. Bunlar alfa-1a (Prostat-%70), alfa-1b (vasküler sistem, SSS, dalak, AC) ve alfa-1d (mesane, spinal kord)'dir (10).

Alfa reseptör alt tipleri ile ilgili bilgilerimiz arttıktan sonra alfa reseptör blokeri ilaçları nonselektif (Fenoksibenzamin) ve selektif olarak iki ana gruba ayırmaktayız. Selektif olanlarda kısa etkili (Prazosin) ve uzun etkili (Terazosin, Doksazosin, Tamsulosin, Alfuzosin) olarak iki gruba ayrılırlar (Tablo 1). Uzun etkili olanlar içerisinde tamsulosin alfa-1a alt tipine etkili olduğu için üroselektif olarak kabul edilmektedir. Üroselektivite düşüncesi, sadece prostat stromasında etkili alfa reseptör blokeri ilaçların kullanımı ile gerekli etkinlik sağlanırken olası yan etkilerden korunmayı hedeflemektedir. Ancak klinik çalışmalarda bu düşünce tam olarak gerçekleşmemiştir. Çünkü alfa-1a selektif reseptör blokajı ile MÇT giderilirken istenilen düzeyde AÜSS'de rahatlama sağlanamamıştır (11). AÜSS'deki düzelme sadece prostatik stromanın gevşemesine

Tablo 1— Alfa Reseptör Blokeri İlaçların Genel Özellikleri

Alfa Bloker	Dozaj (mg)	Titrasyon İhtiyacı	Selektif
Terazosin	2.5	Var	Yok
Doksazosin standart	2.4	Var	Yok
Doksazosin GITS	4.8	Yok	Yok
Alfuzosin SR	10	Yok	Yok
Tamsulosin	0.4	Yok	Var



bağlı meydana gelmemektedir. Alfa reseptör blokerlerinin hem spinal düzeydeki (12) hem de mesane üzerindeki etkileri ile AÜSS'yi giderdikleri gösterilmiştir (13). Bu nedenle üroselektivite konusu günümüzde askıya alınmıştır (14).

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE ALFA BLOKER KULLANIMI

Alfa reseptör blokeri ilaçlar BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde ilk seçenektir. Etkinlikleri birkaç günde başlar ve 1-2 hafta içerisinde üst seviyeye ulaşır. Tüm alfa reseptör blokeri ilaçlar semptomları azaltmada ve maksimum idrar akımını arttırmada plaseboya göre belirgin üstündürler (14-15). Tedavi başlangıcında semptom düzeyi ne kadar yüksek ise alfa reseptör blokeri ilaçların etkinliği de o kadar iyi olmaktadır.

BPH hastalarında AÜSS tedavisinde her hasta alfa bloker ilaçlara cevap vermemektedir. Alfa bloker tedavisinin 6 yılı kadar etkin olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın yeterli cevabın alındığı kişilerde ne kadar süre bu cevabın devam edeceğini henüz öngöremiyoruz (15). Alfa blokerlerin etkin olmasında yaş, prostat morfolojisi, prostat volümü, prostat orta lob hiperplazisi önemli midir? Daha genç yaşlarda AÜSS olan kişilerde alfa reseptör blokerlerinin daha etkin olacağını söylemek mümkün olmasına karşın, bu konu ile ilgili daha fazla veriye gerek vardır (16,17). Prostat morfoloji önemli olabilir. Ancak sadece prostat biyopsisi ile morfoloji tespiti mümkündür. Ayrıca sadece morfoloji tedavinin etkinliği için ön şart değildir. Çünkü ileri yaşta olmayan hastalarda da alfa blokerler etkili olmayabilir. Alfa-1 bloker tedavisinin etkili olduğu bölge genelde prostattır ancak prostat dışı (mesane, spinal kord gibi) başka faktörlerinde AÜSS oluşumunda etkili olması muhtemeldir (18). 5 alfa redüktaz inhibitörü ilaçların etkinliği için prostatın volümü (40 ml üzeri) önemlidir. Alfa reseptör blokeri ilaçlar prostat hacminden bağımsız tüm BPH hastalarında faydalıdır (17). Büyümüş olan prostat orta lobu **kapak** benzeri bir etki yaparak MÇT'ye yol açar. Bu olgularda tıbbi tedavinin çok başarılı olmadığı kabul edilmektedir.

Alfa blokerlerin etkinlik ve tolerabilite verileri genelde meta-analiz çalışmalarının sonuçlarıdır. İdrar akım hızında artma %15-30 civarındadır ve bu artış plaseboya göre 10-15 kat daha fazladır. Semptomatik düzelmeye plasebo sonrası %10-20 civarındadır, alfa reseptör blokeri ilaçlar ile %30-45'dir (17). Lepor'un yeni bir derleme çalışmasında alfa reseptör blokeri ilaçlar arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık olmadığı ve hepsinin maksimum idrar akım hızında 2-3 ml/sn artış ve AÜSS'de 2-4 puanlık bir azalma yaptığı belirtilmektedir (14). Uluslararası literatürde sadece bir çalışmada 4 alfa reseptör blokerinin etkinliği incelenmiştir. Diyabeti olan ve ol-

mayan BPH hastalarında dört alfa blokerin (doksazosin, alfuzosin, tamsulosin, terazosin) etkinliği incelenmiştir. Tüm hastalarda alfa blokerlerin hepsi semptomlar, maksimum idrar akım hızı, miksiyon sonrası artık idrar miktarı ve rahatsızlık skoru üzerinde başlangıç değerlerine göre aynı düzeyde iyileşme sağladığı saptanmıştır (19).

Bir alfa bloker başarısız ise diğerleri denenmeli midir? Bu konuda 2 tane çalışma vardır. İlk çalışmada 25 hastaya doksazosin ve 25 hastaya alfuzosin verilmiştir. Her iki ilacın benzer etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu ilaçların başarısız olduğu kişilere diğer ilaç verilmiştir. Sonuçta ilk ilacın başarısız olduğu kişilerde ilaç değişimi sonrasında da semptomlar ve maksimum idrar akımı üzerinde anlamlı bir düzelmeye edilememiştir (20). Diğer çalışmada AÜSS olan 40 erkek hastaya terazosin ve alfuzosinin ardışık olarak verilerek 2 ayrı alfa blokerin aynı hasta grubundaki etkinliği incelenmiştir. Genel değerlendirme sonrası ilk olarak terazosin 5 mg (doz titrasyonu ile beraber) verilen hastalar 3. ayda ilk kontrolleri yaptıktan sonra 1 ay ilaçsız bırakılmış ve takiben 3 ay süreyle Alfuzosin 10 mg verilmiştir. Bu çalışmada da her iki ilaç benzer etkinliğe sahip bulunmuştur ve bir alfa bloker ile istenen etki elde edilemediğinde diğer bir alfa bloker daha fazla faydalı olmamaktadır (21). Öyleyse alfa blokerleri arasında ki farklılık nedir? Aradaki farklılık kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve ejakulasyon üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Baş dönmesi görülme oranı terazosin ve standart doksazosin kullanımında %5-20, alfuzosin ve tamsulosin kullanımında %5, plasebo kullanımında %3-10 arasındadır. Ortostatik hipotansiyon görülme oranı alfuzosin, tamsulosin ve plasebo kullanımında %1 civarında iken terazosin ve standart doksazosin kullanımında %2-8 arasındadır. İlaç bırakılması açısından terazosin ve standart doksazosinin bırakılması plaseboya göre anlamlı yüksektir, tamsulosin ve alfuzosinin bırakılması plasebo ile aynıdır (17). Tüm alfa blokerlerin retrograd ejakulasyon yapma oranı %6.2 civarındadır (22). Tamsulosine bağlı ejakulasyon bozukluğu %30'a kadar bildirilmektedir (23). Bu verilere göre standart doksazosin ve terazosinin kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkileri diğerlerinden daha belirgindir ve doz titrasyonu gerektirirler. Alfuzosin ve tamsulosin için doz titrasyonu gerekli değildir. Ancak tamsulosinin ejakulasyon bozukluğu yapıcı yan etkisi daha belirgindir. 1994 yılından beri pazarda olan doksazosin 2007 yılında yeni bir formülasyon olan **gastrointestinal terapotik sistem (GITS)** ile kullanıma sunulmuştur. Bu formülasyonun özellikleri standart formülasyon ile aynı etkinliği oluşturması, daha hızlı etkinliğin başlaması, **dalgalanmasız** ilaç salınımı sağlaması, yan etki oranının plasebo ile aynı olması ve titrasyon ihtiyacı yokluğudur (24). Doksazosin GITS ve tamsulosinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki



ilacın etkinliği aynı bulunmasına karşın ejakulasyon bozukluğu oranı doksazosin GITS için %2.4 ve tamsulosin için %4.8 saptanmıştır (25).

Sonuç olarak günümüz literatür verileri tüm alfa blokerlerin benzer klinik etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Hepsi genelde iyi tolere edilebilmelerine karşın tamsulosin, alfuzosin ve doksazosin GITS için doz titrasyonuna gerek yoktur. Doksazosin GITS ve alfuzosin, tamsulosine göre daha az ejakulasyon bozukluğu yapma avantajına sahiptir. Bir alfa bloker başarısız ise diğerleri de başarısız olacaktır. Selektif alfa bloker ilaçlar başlangıçta ciddi bir cazibe noktası olmasına karşın günümüzde bu konu ile ilgili çalışmalar durdurulmuştur. Çünkü bu ilaçlar maksimum idrar akımını arttırmalarına karşın AÜSS'de anlamlı bir düzelme sağlamamışlardır.

KAYNAKLAR

- Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Oesterling JE, Lieber MM. New diagnostic and treatment guidelines for benign prostatic hyperplasia. Potential impact in the United States. *Arch Intern Med* 1995;155:477-81. (PMID:7532392).
- Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 9):3-14. (PMID:16985902).
- He W, Sengupta M, Velkoff VA, DeBarros KA. 65+ in the United States: 2005, Current Population Reports. U.S. Census Bureau and National Institute on Aging 2005; 23-209. <http://www.census.gov/prod/2006pubs/p23-209.pdf>. Erişim 1.4.2010.
- Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22:285-90. (PMID:7539174).
- Caine M, Raz S, Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202. (PMID:1148621).
- Caine M, Pfau A, Perlberg S: The use of alphaadrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976;48:255-63. (PMID:61054).
- Bartsch G, Müller HR, Oberholzer M, Rohr HP. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1979;122:487-91. (PMID:90177).
- Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol* 1992;147:1293-7. (PMID:1373778).
- Lepor H, Gup DI, Baumann M, Shapiro E. Laboratory assessment of terazosin and alpha-1 blockade in prostatic hyperplasia. *Urology* 1988;32(Suppl 6):21-6. (PMID:2462301).
- Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:1029-35. (PMID:14767264).
- Power RE, Fitzpatrick JM. Medical Treatment of BPH: An Update on Results. *EAU Update* 2004;2:6-14.
- Ishizuka O, Persson K, Mattiasson A, Naylor A, Wyllie M, Andersson K. Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: role of spinal alpha 1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1996;117:962-6. (PMID:8851518).
- Ramage AG, Wyllie MG. Effects of doxazosin and terazosin on inferior mesenteric nerve activity, spontaneous bladder contraction and blood pressure in anaesthetised cats. *Br. Pharmacol* 1994;112:526. (PMID:8750729).
- Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2007;9:181-90. (PMID:17215999).
- Chapple CR. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia the potential for alpha 1-adrenoceptor subtype-specific blockade. *Br J Urol* 1998;81(Suppl 1):34-47. (PMID:9589016).
- Atan A, Başar MM, Yildiz M, Akalin Z. The effect of age in the usage of alpha receptor blocker treatment in prostate patients. *Arch Ital Urol Androl* 1997;69:299-301. (PMID:9477614).
- Chapple CR. A Comparison of Varying alpha-Blockers and Other Pharmacotherapy Options for Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 4):22-30. (PMID:16986051).
- Atan A, Horn T, Hansen F, Jakobsen H, Hald T. Benign prostatic hyperplasia. Does a correlation exist between prostatic morphology and irritative symptoms? *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:303-6. (PMID:8908653).
- Bozlu M, Ulusoy E, Cayan S, Akbay E, Görür S, Akbay E. A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:391-5. (PMID:15764250).
- Samli MM, Dincel C. Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: results of a randomized study with crossover in non-responders. *Urol Int* 2004;73:125-9. (PMID:15331896).
- Senkul T, Yılmaz O, Iseri C, Adayener C, Akçol I, Ates F. Comparing the therapeutic outcome of different alpha-blocker treatments for BPH in the same individuals. *Int Urol Nephrol* 2008;40:663-6. (PMID:18080839).
- Roehrborn CG. The Agency for Health Care Policy and Research. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22:445-53. (PMID:7539190).
- Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51:901-6. (PMID:9609624).
- Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200. (PMID:11167641).
- Pompeo AC, Rosenblatt C, Bertero E, DA Ros CT, Cairolì CE, Damiao R, Wroclawski ER, Koff WJ, Mesquita F, Pinheiro GE; Doxazosin and Tamsulosin Study Investigator Group. A randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Brazil. *Int J Clin Pract* 2006;60:1172-7. (PMID:16942589).