

Benign Prostat Hiperplazisi'ne Bağlı Alt Üriner Sistem Semptomlarının Medikal Tedavisi

MEDICAL TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DUE TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

İbrahim ÇEVİK*, Hakan ÖZVERİ*, Selçuk YÜCEL*, Levent TÜRKERİ*, Atif AKDAŞ*

*Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Özet

Bu derleme Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)'ne bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AUSS) medikal tedavisi ile ilgili güncel bilgileri kapsamaktadır. Altmış yaş üzerindeki erkeklerin %80'inde histopatolojik olarak BPH bulunmasına rağmen, bunların ancak %40'ında alt üriner sistem semptomları görülmektedir. Medikal tedavi, cerrahi girişim endikasyonu olmayan ve/veya cerrahi tedavinin uygulanmadığı hastalarda gündeme gelmektedir. BPH'da medikal tedavi alternatifleri fitoterapi, alfa-reseptör blokerleri, 5- α -redüktaz inhibitörleri ve antiandrojen tedavidir. Ancak, çalışmalar fitoterapötik ajanların etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğunu göstermiştir. Alfa reseptör blokerler ise, BPH'nın dinamik komponenti üzerine etki ederek üretral basıncı düşürür. Nonselektif alfa reseptör blokeri olan fenoksibenzamin BPH'ye bağlı AUSS tedavisinde yüksek yan etki oranlarından dolayı artık kullanılmamaktadır. Selektif alfa blokerlerden prazosinin yan etkileri daha az görülse de fenoksibenzamin ile karşılaştırıldığında irritatif yakınlıklar üzerinde daha az etkili olduğu izlenmiştir. Diğer bir kısa dönem etkili selektif alfa bloker olan alfuzosinin kullanımını ise günde üç kez alınmak zorunda kalınması kısıtlamaktadır. İndoramin ise kan beyin bariyerini aştığından dolayı merkezi sinir sistemine ait yan etkiler ortaya çıkarmaktadır. Uzun etkili selektif alfa blokerlerden terazosin ve dok-sazosin düşük yan etki ve belirgin iyileşme oranları ile BPH'ye bağlı AUSS tedavisinde etkin bulunmuştur. Ancak her iki tedavi seçeneğinin etkili doza varabilmesi için 1 ya da 2 haftalık doz yükseltimine ihtiyacı vardır. Uzun etkili spesifik α -1_A reseptör blokeri, tamsulosin ise doz yükseltimine ihtiyaç göstermemektedir. Yapılan çalışmalarda ise semptomatik düzelmede diğer ajanlardan fark göstermemektedir. Finasterid, 5- α -redüktazı inhibe ederek, serum testosteron düzeyini düşürmeden dihidrotestosteron düzeylerini düşüren bir ajandır. Finasterid tedavisinin BPH'nın doğal seyirini değiştirdiği, prostatta küçülmeye yol açtığı ve bu etkinin 5. yılda da devam ettiği, hastanın semptomlarının düzeldiği ya da stabilize olduğu tespit edilmiştir. Antiandrojen tedavide, GnRH agonistleri, progesteron, androjen reseptör blokerleri ve aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Ancak, yan etkilerinin fazla olması ve yüksek maliyet nedenleri ile medikal tedavide en son düşünülmesi gereken ajanlardır. Medikal tedavide amaç yan etkisi az, etkili, kullanımı kolay olan bir ilacın uygulanmasıdır. Ancak henüz bu kriterlere uyan bir ilaç mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler: BPH, Medikal tedavi, Alfa-reseptör blokerleri, Finasterid, Fitoterapi

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:223-228

Summary

This review contains update information about the medical treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) due to BPH. Although, 80% of men over the age of 60 have histopathological BPH, only 40% have lower urinary tract symptoms. Currently, medical treatment is advised to patients who does not have any indication for surgery and/or can not be operated. The medical therapy alternatives in BPH are phytotherapy, alpha receptor blockers, 5- α -reductase inhibitors and antiandrogens. However, studies revealed that efficacy of phytotherapy agents were limited in the efficacy of placebo. Alpha receptor blockers decrease the urethral pressure by influencing the dynamic component of BPH. Phenoxybenzamin, nonselective alpha receptor blocker, is no longer prescribed due to adverse effects in the treatment of LUTS in BPH. Prazosin, selective alpha blocker, has minor adverse effects but also lesser efficacy than of phenoxybenzamin in irritative symptoms. Obligatory three times use in a day limits alfuzosin, short term selective alpha blocker. Besides, Indoramin has central nervous system side effects since it passes blood brain barrier. Long term selective alpha blockers, terazosin and doxazosin were found to be effective with less side effects and remarkable improvement in treatment of LUTS due to BPH. Nevertheless, both choices need dose tapering for 1-2 weeks. Long term specific α -1_A receptor blocker, tamsulosin does not need dose tapering. Also the improvement rates in tamsulosin are not different than in other selective agents. Finasteride decreases the level dihydrotestosterone by inhibiting 5- α -reductase while remains the level of testosterone as the same. The finasteride therapy is found to change the natural progress of BPH and to cause the shrinkage in prostate. Besides, it improves and/or stabilizes the symptomatology and improvement continues in the fifth year. GnRH agonists, progesteron, androgen receptor blockers and aromatase inhibitors are used in antiandrogen therapy. Nevertheless, antiandrogen agents should be regarded as the last treatment option due to adverse effects and high costs. The aim of the medical treatment is to use a drug that has fewer side effects, effective and easy to use. However, there is no drug available currently that meet these criteria.

Key Words: BPH, Medical treatment, Alpha-receptor blockers, Finasteride, Phytotherapy

T Klin J Med Sci 2001, 21:223-228

Geliş Tarihi: 03.07.2000

Yazışma Adresi: Dr. Levent TÜRKERİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, İSTANBUL

T Klin J Med Sci 2001, 21

Histopatolojik olarak Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), 60 yaş üzerindeki erkeklerin %80'inde saptanabilmektedir. Bu hastaların ise %40'ında alt üriner sistem semptomları (AUSS) olduğu ve bunların da sadece

%20'sinin tedavi için doktora başvurdukları bilinmektedir (1). Diğer yandan 40 yaş üzeri hastaların %25'inde klinik olarak saptanmış obstrüksiyon bulguları mevcuttur.

BPH tedavisinde Transüretal Prostat Rezeksiyonu (TURP) bilinen en etkin tedavi şeklidir ve halen "Altın Standart" olma özelliğini korumaktadır. TURP'nin düşük mortalite ve morbidite oranlarına rağmen daha az invazif, hastanın yaşamında daha az kesintiye yol açan ve buna bağlı olarak daha az işgücü kaybına neden olan alternatif tedavi yöntemleri araştırılmakta ve hastalara sunulmaktadır. Medikal tedavi bu noktada en ilgi çeken konuların başında gelmektedir. Orta derecede semptom skoru olan ve/veya cerrahi girişim endikasyonu bulunmayan hastalarda medikal tedavi iyi bir seçenek olarak gözükmektedir. BPH'da medikal tedavi alternatifleri 1) fitoterapi, 2) alfa-reseptör blokerleri, 3) 5- α -redüktaz inhibitörleri 4) antian-drojen tedavidir.

1. Fitoterapi

Antik çağlardan beri fitoterapötik ajanlar BPH'ne bağlı AÜSS tedavisinde kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan bitkilerden bazıları şunlardır: polen özleri, Hypoksis rooperi, Serenoa repens (Bodur palmiye ağacı), Secale cereale (çavdar), Cucurbita pepo tohumları (Helvacı kabağı tohumları), Populus tremula (Kavak ağacı-Toz ağacı), Herba (ısırgan otu), Pygeum africanum (Afrika eriği kabuğu) ve Echinacea purpura (mor renkli bir çiçek türü). Bütün bu bitkisel kaynaklı ilaçlarla yapılan çalışmaların sonucunda, fitoterapötik ajanların etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğu görülmüştür (2-6).

2. Alfa reseptör blokerleri

Caine BPH'de obstrüksiyonun dinamik ve statik olmak üzere iki ana komponentinin bulunduğunu göstermiştir (7). BPH'lı hastalarda adenom dokusu, mesane boynu ve prostatik kapsülde yoğun biçimde alfa adrenerjik reseptörlerin olduğu (8) ve toplam prostat volümünün %40'ının düz kas liflerinden oluştuğu gösterilmiştir (9). Buna bağlı olarak da toplam üretral basıncın %40'ının alfa adrenerjik tonüse bağlı olduğu bildirilmiştir (10). Alfa reseptör blokerleri, BPH'nin dinamik komponenti üzerine etkilidirler. Alfa reseptör blokerleri reseptör tipine, seçiciliğine ve serum yarılanma ömrüne göre sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Alfa reseptör blokerlerinin α -1_A, α -1_B ve α -1_D olarak 3 alt tipi bulunur. Prostatta yoğun olarak α -1_A alt tipi bulunur. Tamsulosin α -1_A'nın spesifik antagonistidir (11). Detrusor kası içerisinde %66 oranında α -1_D'nin ve daha az oranda α -1_A'nın mRNA'ları bulunur. Alfa reseptör blokerleri temel olarak irritatif semptomların azalmasına yol açarlar (12) ve hem hipertansiyonu hem de BPH'e bağlı AÜSS olan hastalarda en iyi tedavi seçimidir (13).

Fenoksibenzamin: Caine ve arkadaşları 1976 yılında nonselektif alfa reseptör blokeri olan fenoksibenzaminin BPH'e bağlı AÜSS tedavisinde etkili olduğunu

Tablo 1. Alfa-reseptör blokerleri

1. Non-selektif alfa blokerler
*Fenoksibenzamin
2. Selektif alfa-1 blokerleri
*Prazosin
*Alfuzosin
*İndoramin
3. Selektif uzun etkili alfa-1 blokerleri
*Terazosin
*Doksazosin
*Tamsulosin

bildirmişlerdir (14). Bu çalışma sonucunda maksimum akım hızı (Qmax) değerlerinin fenoksibenzamin ile plaseboya göre anlamlı olarak arttığı, semptomlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada hastaların %30'unda ilaca bağlı olarak baş dönmesi, halsizlik, çarpıntı, senkop, postural hipotansiyon gibi yan etkiler oluştuğu, hastaların %10'unun bu yan etkiler nedeni ile ilaç kullanmayı bıraktığı saptanmıştır. Bu yüksek yan etki insidansı ve deneysel çalışmalarda fenoksibenzaminin mutajenik etkisinin gösterilmesi nedenleri ile bu ilaç artık AÜSS tedavisinde kullanılmamaktadır.

Prazosin: Fenoksibenzaminin vazodilatasyona bağlı olarak oluşan yan etkilerinin fazla olması nedeni ile daha az yan etki gösteren selektif alfa reseptör blokerleri klinik kullanıma sunulmuştur. Prazosin, selektif alfa reseptör blokeri olarak BPH ve buna bağlı AÜSS'nin medikal tedavisinde 1977 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda 2-12 haftalık Prazosin kullanımı ile Qmax'ın %28-96 arttığı ve semptomlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (15-20). Ancak, fenoksibenzamin ile karşılaştırıldığında irritatif semptomların daha az düzeldiği bildirilmiştir (7).

Alfuzosin: Alfuzosin ile yapılan çalışmalarda Qmax'ın %11.5-26.3 arttığı, semptom skorunda ise %32-51 azalma olduğu saptanmıştır (21-23). Alfuzosin ile elde edilen etkinin 30. ayda da devam ettiği gösterilmiştir (24). Alfuzosin'e bağlı olarak görülen yan etkiler Prazosine göre daha az oranda saptanmaktadır (21,23). Ancak, Alfuzosin kullanımını kısıtlayan en önemli iki nedenden birisi tedavinin ilk 4 haftasında vazodilatasyona bağlı olarak oluşan bulguların plaseboya göre daha fazla olması, diğeri ise ilacın günde iki ya da üç kez alınması gerekliliğidir. Bu nedenle son zamanlarda kullanım kolaylığı sağlamak amacı ile Alfuzosin'in 10 mg'lık uzun etkili tek doz formu kullanıma girmiştir. Alfuzosin 2.5 mg (3x1) ile 10 mg'lık formlarının karşılaştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada, vazodilatasyona bağlı olarak oluşan bulguların 10 mg'lık uzun etkili formda 2.5 mg'a göre daha az görüldüğü saptanmıştır (25). Ayrıca Qmax'ın 10 mg ve 3x2.5 mg kullanılanlarda plaseboya göre anlamlı derecede arttığı, semptom skorunda ise anlamlı olarak azalma ortaya çıktığı belirtilmiştir (25). Yapılan bir diğer çalışmada ise akut üriner re-

tansiyon gelişmiş hastalarda alfuzosin kullanımı ile kateterden kurtulma olasılığının plaseboya göre belirgin derecede arttığı saptanmıştır (26).

İndoramin: Stott ve Abrams'ın yaptığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, İndoramin kullanan hastalarda noktüri sayısının ve üretral rezistansın azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, rezidüel idrar miktarının plasebo grubunda değişmediği, İndoramin kullananlarda ise 54.4 ml azaldığı, maksimum idrar akımının İndoramin ve plasebo gruplarında sırasıyla 1.84 ve 0.2 ml/s arttığı gösterilmiştir (27). İndoramin tedavisi ile en sık görülen yan etki halsizliktir. Ayrıca, diğer ilaçlara göre daha fazla kan beyin bariyerini geçtiği için santral sinir sistemine ait yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle klinik kullanımı kısıtlıdır.

Terazosin: Lepor ve ark., uzun etkili selektif alfa reseptör blokleri olan Terazosin ile yapılan 4 çalışmanın sonuçlarını yayınlamıştır (28). Bu çalışmalarda toplam 163 hasta, 6 ay süre ile Terazosin kullanmış ve sonuçta Qmax'ın %50 oranında arttığı, semptom skorunda %54 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda baş ağrısı, asteni, sersemlik gibi yan etkiler nedeni ile %10 hasta Terazosin kullanmayı bırakmıştır. Ayrıca, kan basıncı hipertansif hastalarda normotensif hastalara göre daha fazla azalmıştır. Terazosinin, hastaların tansiyonundan bağımsız olarak güvenle kullanılabilceği ve hipertansiyon nedeni ile herhangi bir medikal tedavi alan hastalarda da medikal tedavi dozunda değişiklik yapılmasının gerekmeyeceği belirtilmiştir (29). Terazosin'in değişik dozlarda kullanılması ile yapılan bir çalışmada, doz arttıkça yan etkinin arttığı, Qmax'ta daha fazla düzelmeye olduğu ve semptomlarda daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (30). Ancak, diğer bazı çalışmalarda doz artırılması ile Terazosinin etkisinin artmadığı, hatta etkisiz olduğu da öne sürülmektedir (31,32). Günümüzde Terazosin dozunun hastaya göre ayarlanması önerilmektedir. Örneğin, 10 mg Terazosin kullanımında yan etki görüldüğü takdirde yan etkinin görülmediği dozda tedaviye devam edilmelidir. Bu mantık ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, 6. ayda ve 12. ayda Qmax'ın sırasıyla %30 ve %21 arttığı, semptom skorunun ise %42 ve %38 azaldığı saptanmıştır (33,34). Maksimum idrar akım hızı en az 15 ml/s olan, yaşları 55 üzerinde 2084 erkek hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise semptom skorunda ortalama %38 azalma bildirilirken, tedavide başarısızlık %11 olarak saptanmıştır (35). Ancak çalışmadan Terazosine bağlı yan etkiler ile ayrılma %19.7 olarak gösterilmiştir. Buna karşın, ITT (International Terazosin Trial) çalışmasında benzeri başarı sonuçları ile birlikte çok daha az yan etki rapor edilmiştir (36).

Doksazosin: Doksazosin 9 hafta süre ile 4 mg dozda kullanıldığında, Qmax'ın ortalama 1.5 ml/s arttığı, obstrüktif semptomların ise %63 oranında azaldığı gösterilmiştir (37). Aynı dozda 29. haftada Qmax'ın yine arttığı, obstrüktif ve irritatif semptomlarda ise 9. haftaya göre daha fazla düzelmeye olduğu saptanmıştır (38). Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD'da yapılan bir çalışmada Doksazosin 4 mg dozda ve yaklaşık 2 yıl kullanıldığında,

ortalama yaşı 65.5 olan 25 hastada semptom skorunun %17.1 oranında azaldığı, maksimum idrar hızının %10.7 arttığı, rezidüel idrar miktarının ise %20.7 azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada ilaca bağlı olarak görülen yan etkiler minimaldir ve yan etki nedeni ile tedaviyi sonlandıran hasta olmamıştır. Doksazosinin geç dönemdeki etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada, 4. yıl sonunda semptom skorunun %13.5 azaldığı ve maksimum akım hızının 2.64 ml/s arttığı saptanmıştır. Buna göre Doksazosin ile tedavinin ilk aylarında elde edilen etkinin 4. yıl sonunda da devam ettiği bildirilmiştir (39). Roehrberg ve Siegel üç ayrı plasebo kontrollü çalışmayı birarada değerlendirdikleri çalışmalarında, semptom skorunun plasebo grubunda %9.8, Doksazosin grubunda ise %16.4 azaldığı, maksimum akım hızının plasebo grubunda 0.9 ml/s, Doksazosin grubunda ise 2.2 ml/s arttığını saptamışlardır (40). Diğer çalışmalarda da BPH'nın tedavisinde Doksazosin etkili bulunmuş ancak plaseboya göre daha fazla yan etki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Doksazosinin kan basıncını hipertansif hastalarda daha fazla azalttığı da saptanmıştır (11,38-43). Doksazosin tedavisi yapılan olgularda yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranı %12 olarak bulunurken, plasebo kullanan olgularda bu oran %4'dür (44). Ancak yapılan çalışmalarda, antihipertansif ilaç tedavisi uygulanan hastalarda, Doksazosin kullanımının eski tedavinin değişimini gerektirmediği bildirilmektedir (45). Doksazosin'in alfuzosin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalara değişik dozlarda ilaç verilerken elde edilen sonuçlara göre ortalama günlük 6.1 mg doksazosin kullanımının günlük ortalama alfuzosin 8.8 mg'a göre semptom skorunu anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir (46).

Tamsulosin: Uzun etkili, spesifik α -1_A reseptör blokleridir. Diğer α -1 reseptör blokelerinden farklı olarak düşük dozda başlayıp kademeli olarak doz arttırımı gerektirmez (47). Oniki hafta süre ve 0.4 mg Tamsulosin dozu ile yapılan bir çalışmada, Qmax'ın %16 arttığı, semptom skorunun ise %35 azaldığı saptanmıştır (48). Tamsulosinin tansiyon üzerine etkisi minimaldir ve 0.4 mg dozda ciddi yan etki oluşmadığı saptanmıştır. Ayrıca, Tamsulosin dozu 0.8 mg'a çıkarıldığında, 0.4 mg dozuna göre semptomlarda daha fazla düzelmeye olmasına rağmen, daha fazla yan etki oluştuğu gözlenmiştir (49). Tamsulosin'in geç etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 53 hafta sonunda maksimum idrar akımının 0.4 mg ve 0.8 mg kullanan hastalarda sırasıyla %40 ve %39 arttığı, semptom skorunun ise %81 ve %78 azaldığı tespit edilmiştir. Diğer çalışmanın tersine, yan etki açısından her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (50). Multisentrik randomize ve plasebo kontrollü diğer bir çalışmada ise semptom skorunda plasebo grubunda %51 oranında, 0.8 mg Tamsulosin grubunda ise %74 oranında düşüş olduğu bildirilmiştir. Olguların hiçbirinde ciddi postüral hipotansiyon ya da ilk doz etkisi bildirilmemiştir (51). Deneysel çalışmalarda alfa reseptör blokleri içerisinde en etkili olan ilacın Tamsulosin olduğu öne sürülmüştür (52). Ancak yapılan klinik çalışmalarda diğer α reseptör blokere göre üstünlüğü gösterilememiştir. Tamsulosin ile yapılan çalışmalar olumlu

sonuçlar vermesine rağmen, diğer α reseptör blokerlerine herhangi bir üstünlüğünün olup olmadığının gösterilebilmesi için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (53).

3. Finasterid

Finasterid, 5- α -redüktazı inhibe ederek, serum testosteron düzeyini değiştirmeden dihidrotestosteron düzeylerini düşüren bir ajandır. Finasterid ile yapılan klinik çalışmalarda, prostat hacminin 6 aylık tedavi ile %28 azaldığı, maksimum akım hızı (Qmax)'ın 2 ml/s arttığı gösterilmiştir (54). Finasteridin geç dönemdeki etkilerinin araştırıldığı, Kuzey Amerika ve Uluslararası Grup'un randomize çalışmalarında, Kuzey Amerika Grubunda 12. ayda ve 3. yılda dihidrotestosteronun sırasıyla %70 ve %75 azaldığı, prostat volümünün %19.2 ve %26.6 azaldığı, idrar akım hızının 1.6 ml/s ve 2.4 ml/s arttığı, semptom skorunun ise 2.6 ve 3.6 puan azaldığı saptanmıştır. Uluslararası Grupta ise prostat hacminin %26 ve %27.1 azaldığı, maksimum idrar akım hızının 1.3 ml/s ve 2.3 ml/s arttığı, semptom skorunun ise 3.9 ve 3.6 puan azaldığı tespit edilmiştir (55,56). Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Finasteridin 5 yıl boyunca kullanımı ile prostat hacminin başlangıca göre %30 azaldığı, maksimum idrar akım hızının 1.5 ml/s arttığı gösterilmiştir (57). Sonuçta, Finasteridin erken ve geç dönem sonuçları karşılaştırıldığında prostat hacmi, maksimum idrar akım hızı ve semptom skoru açısından belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada, Finasteride bağlı olarak %5.7 oranında ejakülasyon bozukluğu, %4.3 oranında impotans ve %4.3 hastada libidoda azalma olduğu belirtilmiştir. Finasterid kullanımının 5. yıl sonunda değerlendirildiği bir başka çalışmada, prostat hacminin başlangıca göre %24 azaldığı, maksimum idrar akım hızının 2.1 ml/s arttığı görülmüştür (58). Bu çalışmada da finasteride bağlı %5'den daha az oranda cinsel fonksiyon bozukluğu oluştuğu gösterilmiştir.

Bu sonuçlarla finasterid tedavisinin BPH'nın doğal seyrini değiştirdiği, prostatta küçülmeye yol açtığı ve bu etkinin 5. yılda da devam ettiği, hastanın semptomlarının düzeldiği ya da stabilleştiği tespit edilmiştir (58). Ayrıca, finasteridin PSA'yı %50 oranında düşürdüğü ve 5. yılda da bu düşük seviyede kaldığı gösterilmiştir (57). Yapılan diğer bir çalışmada ise finasteridin büyük prostatlarda daha iyi sonuç verdiği ileri sürülmüştür (59). Dört yıllık bir randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada ise yüksek hacimli prostatlarda semptom skoru ve maksimum idrar akım hızında eski çalışmalar ile uyumlu değişimler olduğu gösterilmiştir (60). Bu çalışmaya dahil edilen ve herhangi bir nedenle bu çalışma dışında kalan hastaların 4 yıldan fazla takibinde finasterid kullanan hastaların %2.8'inde akut üreter retansiyon gelişirken plasebo grubunda bu oran %6.6 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca akut üreter retansiyon gelişen hastaların plasebo grubunda %75'i, finasterid kullananların ise %40'ı opere edilmiştir. Bu sonuçlarla finasterid'in akut üreter retansiyon gelişimini ve operasyon riskini azalttığı vurgulanmıştır (61).

Kombine tedavi çalışmaları, halen birçok merkezde sürdürülmektedir. Finasterid ile Terazosin kombine edilerek yapılan bir çalışmanın ilk sonuçlarına göre, kombine tedavi, sadece Terazosin kullanımından üstün bulunmamıştır (62). Doksazosin ile finasterid'in kombine edilerek yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada da yine aynı şekilde kombine tedavi sadece Doksazosin kullanımından üstün bulunmamıştır (63).

4. Antiandrojen Tedavi

BPH'nın statik komponenti üzerinde etki ile fayda sağlaması planlanan tedavi yöntemleridir. Antiandrojen tedavide, GnRH agonistleri, progesteron, androjen reseptör blokerleri ile aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, 3-12 ay süre ile kullanılan antiandrojen tedavi ile prostat hacminin %14-58 oranında küçüldüğü, hastaların semptomlarında ve Qmax değerlerinde düzelme olduğu gösterilmiştir (64). Ancak, yan etkilerinin fazla olması ve yüksek maliyet nedenleri ile medikal tedavide en son düşünülmesi gereken ajanlardır.

Sonuç

BPH'e bağlı AÜSS'nın medikal tedavisi, orta ya da düşük semptom skoru olan ya da cerrahiye uygun görülmeyen hastalarda doktor kontrolünde kullanılabilecek alternatif bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17:495-506.
2. Schulze H, Berges R, Paschold K et al. Neue konservative Therapieansätze bei der benignen Prostathyperplasie. *Urologe A* 1982; 31:8.
3. Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT et al. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 1998; 51:1003-07.
4. Descotes JL, Rambeaud JJ, Deschseaux P et al. Placebo controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clin Drug Invest* 1995; 9:291-7.
5. Lowe FC and Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 1998; 8:27-9.
6. Lowe FC and Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *An Update Urology* 1999; 53:671-8.
7. Caine M. The present role of alfa adrenergic blockers in the treatment of benign prostate hypertrophy. *J Urol* 1986; 136:1.
8. Caine M. Reflections on alpha blockade therapy for benign prostate hyperplasia. *Brit J Urol* 1995; 75:265-70.
9. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Anti-desmin versus anti-actin for quantifying density of prostate smooth muscle. *Prostate* 1992; 20:259-68.
10. Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E et al. Alpha adrenergic activity and urethral pressure profilometry in prostatic zone in benign prostate hypertrophy. *J Urol* 1982; 128:836-9.
11. Gillenwater JY, Mobley DL. A sixteen-week, double blind, placebo controlled, dose titration study using doxazosin tablets for the treatment of benign prostatic hyperplasia in normontensive males. *J Urol* 1993; 324A, abstr 447.

12. Malloy BJ, Price DT, Price RR et al. α -1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998; 160:937-43.
13. Maruenda J, Bhatnagar V, Lowenthal DT. Hypertension in the elderly with coexisting benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53(Suppl 3A):7-12.
14. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976; 138:979-83.
15. Hedlung H, Andersson KE, Ek A. Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol* 1983; 130:275-8.
16. Martorana G, Giberti C, Damonte P et al. The effect of prazosin in benign prostatic hypertrophy: a placebo controlled double-blind study. *IRCS Med Sci* 1984; 12:11-2.
17. Kirby RS, Coppinger SWC, Corcoran MO et al. Prazosin in the treatment of prostatic obstruction: A placebo controlled study. *Br J Urol* 1987; 60:136-42.
18. Hedlung H, Andersson KE. Effects of prazosin and carbachol in patients with benign prostatic obstruction. *Scan J Urol Nephrol* 1988; 22:19-22.
19. Chapple CR, Christmas TJ, Milroy EJJ. A twelve week placebo controlled study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction. *Urol Int* 1990; 45(Suppl 1):47-55.
20. Le Duc A, Cariou G, Baron JC et al. A multicenter, double blind, placebo controlled of the efficacy of prazosin in the treatment of dysuria associated with benign prostate hypertrophy. *Urol Int* 1990; 45(Suppl 1):56-62.
21. Wilde MI, Fitton A, McTavish D. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1993; 45:410-29.
22. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC et al. and the BPH-ALF Group: Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991; 337:1457-61.
23. Buzelin JM, Hebert M, Blondin P and the PRAZALF Group: Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: Comparative study with prazosin. *Br J Urol* 1993; 72:922-7.
24. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC. Long term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: A 24-30 month survey. *Br J Urol* 1994; 74:579-84.
25. Kerrebroeck PV, Jardin A, Laval KU et al. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37:306-13.
26. Alan M, Hubert G, Pallon D et al. Long-term follow-up following with first episode of acute urinary retention. *Eur Urol* 2000; 37(Suppl 2):119 A475.
27. Stott MA, Abrams P. Indoramin in the treatment of prostatic bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 1991; 67:499-501.
28. Lepor H, Henry D, Laddu AR. The efficacy and safety of terazosin for the treatment of symptomatic BPH. *Prostate* 1991; 18:345-55.
29. Lowe FC, Olson PJ, Padley RJ. Effects of terazosin therapy on blood pressure in men with benign prostatic hyperplasia concurrently treated with other antihypertensive medications. *Urology* 1999; 54:81-5.
30. 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 prostate hyperplasia. *J Urol* 1992; 148:1467-74.
31. Lloyd SN, Buckley JF, Chilton CP. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A multicenter, placebo controlled trial. *Br J Urol* 1992; 70:17-21.
32. Di Silverio F. Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: Experience in Italy. *Br J Urol* 1992; 70:22-6.
33. Brawer MK, Adams G, Epstein H and the Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Group: Terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch Fam Med* 1993; 2:929-35.
34. Roehrborn CG, Oesterling JE, Arbor A, Lloyd K, Lynch J, Padley RJ, for the HYCAT Investigator Group: Hytrin Community Assessment Trial (HYCAT): Evaluation of the clinical effectiveness of terazosin versus placebo in the treatment of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 153(Suppl):272A, abstr 175.
35. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK. HYCAT investigation group: The Hytrin Community Assessment Trial Study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 47:159-68.
36. Debruyne FM, Witjes WP, Fitzpatrick J, Kirby R, Kirk D. The international terazosin trial: a multicenter study of the long term efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. The ITT Group. *Eur Urol* 1996; 30:369-76.
37. Christensen MM, Holme JB, Rasmussen PC et al. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27:39-44.
38. Holme JB, Christensen MM, Rasmussen PC et al. 29-week doxazosin treatment in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28:77-82.
39. Fawzy A, Sullivan J, Cook E et al. Long-term (4-year) efficacy of doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 155:573A.
40. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind placebo-controlled studies. *Urology* 1996; 48:406-15.
41. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74:50-6.
42. Janknegt RA, Chapple CR, for the Doxazosin Study Groups: Efficacy and safety of the alpha-1-blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. *Eur Urol* 1993; 24:319-26.
43. Fawzy A, Braun K, Lewis GP et al, for the Multicenter Group: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: A multicenter study. *J Urol* 1995; 154:105-9.
44. Gillenwater JY, Conn RL, Chrystant SG et al. for the Multicenter Group: Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension. A double-blind, placebo-control-led, dose response multicenter study. *J Urol* 1995; 154: 110-5.
45. Tewari A, Narayan P. Alpha-adrenergic blocking drugs in the management of benign prostatic hyperplasia: interactions with antihypertensive therapy. *Urology* 1999; 53(Suppl 3A):14-20.
46. Roehrborn CG, Bruskevitz R, Nickell GC et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. *Eur Urol* 2000; 37:528-36.
47. de Mey C. α -1 blockers for BPH: Are there differences. *Eur Urol* 1999; 36(Suppl 3):52-63.
48. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J et al. on behalf of the European Tamsulosin Study Group: Tamsulosin, the first prostate-selective α -1A-adrenoceptor antagonist. A metaanalysis of two-randomized, placebo controlled multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur Urol* 1996; 29:155-67.
49. Lepor H. for the Tamsulosin Investigator Group: Clinical evaluation of tamsulosin, a selective α -1c antagonist. *J Urol* 1995; 153(Suppl):274A, abstr 182.
50. Lepor H. NY and Tamsulosin Investigator Group: Long term evaluation of tamsulosin: A prostate selective α -1 antagonist. *J Urol* 1996; 155:585A.

- 51.Narayan P, Tewari A. Overview of alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia 1998; 51(Suppl 4A):38-45.
- 52.Seo KK, Lee MY, Lim SW, Kim SC. Comparison of relaxation responses of cavernous and trigonal smooth muscles from rabbits by alpha-1-adrenoceptor antagonists; prazosin, terazosin, doxazosin and tamsulosin. *J Korean Med Sci* 1999; 14:69-74.
- 53.Cooper KL, McKiernan JM, Kaplan SA. Alpha adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1999; 57:9-17.
- 54.Stoner E and the Finasteride Study Group: The clinical effects of a 5 alpha reductase inhibitor, finasteride, on benign prostate hiperplasia. *J Urol* 1992; 147:1298.
- 55.Finasteride Study Group: Finasteride (MK 906) in the treatment of benign prostatic hiperplasia. *Prostate* 1993; 22:291.
- 56.Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC et al. for the Finas-teride Study Group: The effect of finasteride in men with benign prostatic hiperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327:1185.
- 57.Moore E, Bracken B, Bremmer W et al. Proscar: Five year experience. *Eur Urol* 1995; 28:304-9.
- 58.Geller J. Five year follow-up of patients with benign prostatic hiperplasia treated with finasteride. *Eur Urol* 1995; 27:267-73.
- 59.Boyle P, Gould AL, Blue Bell PA. Prostate volume predicts outcome of treatment of BPH with finasteride: Meta analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1996; 155:572A.
- 60.McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M and the PLESS Study Group: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* 1998; 338:557-63.
- 61.Lepor H. for the VA Cooperative Studies BPH Study Group: A department of Veterans Affairs (VA) cooperative randomized placebo controlled clinical trial of the safety and efficacy of terazosin and finasteride monotherapy and terazosin/finasteride combination therapy in men with clinical BPH. *J Urol* 1996; 155:587A.
- 62.Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickell GC et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. *Eur Urol* 2000; 37:528-36.
- 63.Roehrborn C. A doble-blind comparison of doxazosin and finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: A multinational european trial. *Eur Urol* 2000; 37:118, A472.
- 64.Hansen BJ, Hald T. Review of current medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1993; 24(Suppl 1):41-9.