

Hangi alfa-1 blokeri, kime, neden tercih ediyorum?

Doç. Dr. Ahmet SOYLU

ULUSAL BİLİNÇLE GÜNCEL ÜROLOJİ-GAZİANTEP
20.Aralık.2009

BPH

- 'lerde en sık görülen nonkutanöz benign tm
- İnsidans yaşla ilişkili
- Histolojik BPH insidansı
 - 41-50 yaş % 20
 - 51-60 yaş % 50
 - 80 yaş üstü % 90
- Semptomların görülmesi de yaşla ilişkili
 - 55 yaş % 25
 - 75 yaş % 50 erkek semptomatik

BPH-Tedavi

1. İzlem

- Hafif semptom (IPSS 0-7)

2. Medikal Tedavi

3. Cerrahi Tedavi

- Refrakter üriner retansiyon
- Tekrarlayan üriner enfeksiyon (BPH'ya bağlı)
- Tekrarlayan gross hematüri (BPH'ya bağlı)
- Mesane taşı (BPH'ya bağlı)
- Renal yetmezlik (BPH'ya bağlı)
- Büyük mesane divertikülü

BPH-Medikal Tedavi

- **α - adrenerjik reseptör blokerleri**
 - Alfuzosin
 - Doksazosin
 - Tamsulosin
 - Terazosin
- 5 α -redüktaz enzim inhibitörleri
 - Dutasterid
 - Finasterid
- Kombinasyon tedavisi (α - bloker+5 α -redüktaz inhibitörü)
- Fitoterapi
 - Serenoa repens ekstresi
- Diğer (α - bloker+Antikolinerjik)

Adrenoseptörler

■ Alfa

■ α -1

- α 1A, α 1B, α 1D

■ α -2

- α 2A, α 2B, α 2C

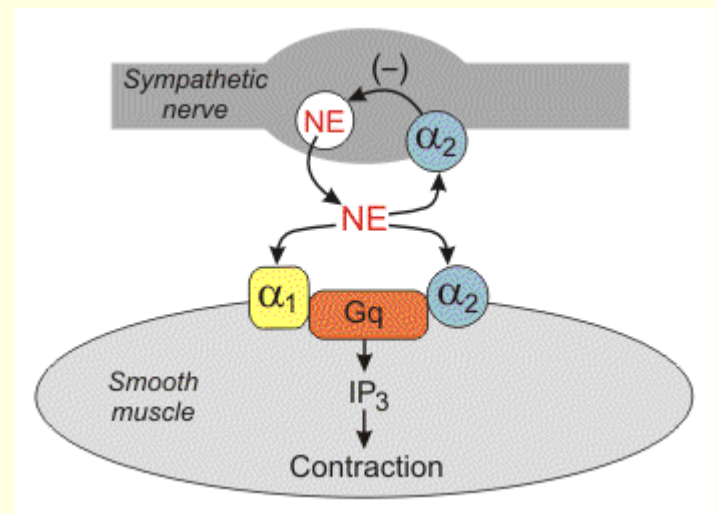
■ Adrenalin, noradrenalin

■ Beta

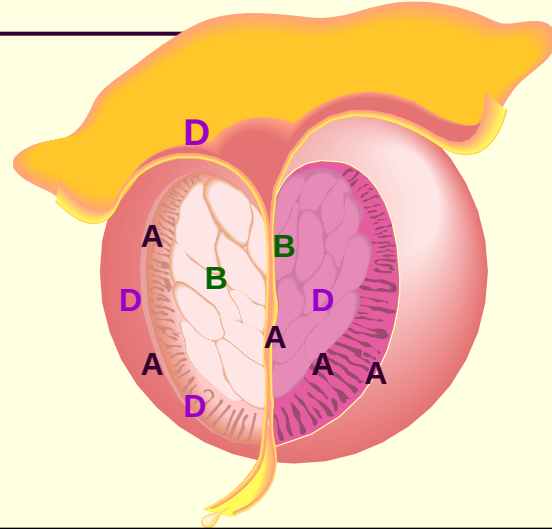
■ β 1

■ β 2

■ β 3



Alfa Adrenerjik Reseptörler



Reseptör	Lokalizasyon
α -1A (% 63)	Prostat stroma ve kapsülü, mesane boynu
α -1B (% 6)	Prostat epiteli, damar düz kası
α -1D (% 31)	Prostat stroması, detrusör, mesane boynu, damar düz kası, sakral spinal kord

Alfa blokerler & reseptör

	Afinite			Selektivite	
	$\alpha 1A$	$\alpha 1B$	$\alpha 1D$	1A/1B	1A/1D
Tamsulosin	9.70*	8.90	9.80*	6.3*	0.2
Doksazosin	8.56	8.98	8.78	0.4	1.6
Alfuzosin	8.20	8.53	8.40	0.5	1.4
Terazosin	8.16	8.71	8.48	0.3	1.8

Üroselektivite

- Farmakolojik:
 - Reseptör selektivitesi (in-vitro)
- Fizyolojik:
 - İntrauretral basınca etkisi kan basıncına etkisinden fazla (in-vivo)
- Klinik:
 - BPH'a etkili, kardiyovasküler yan etkileri az

Selektivite

	Tamsulosin	Alfuzosin ER	Doksazosin XL	Terazosin
Farmakolojik selektivite	+	-	-	-
Fizyolojik selektivite	+	+	+	-
Klinik selektivite	+	+	-	-

α -Adrenerjik Blokerler

İlaç	Günlük Doz	Doz Ayarlaması	α_1 alt tip selektivite
Terazosin ¹	1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg	+	-
Doksazosin ²	1mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg	+	-
Doksazosin XL ³	4 mg, 8 mg	+	-
Tamsulosin ⁴	0.4 mg	-	+
Alfuzosin XL ⁵	10 mg	-	-

1. Terazosin Prescribing Information, Abbott Laboratories; 2003.

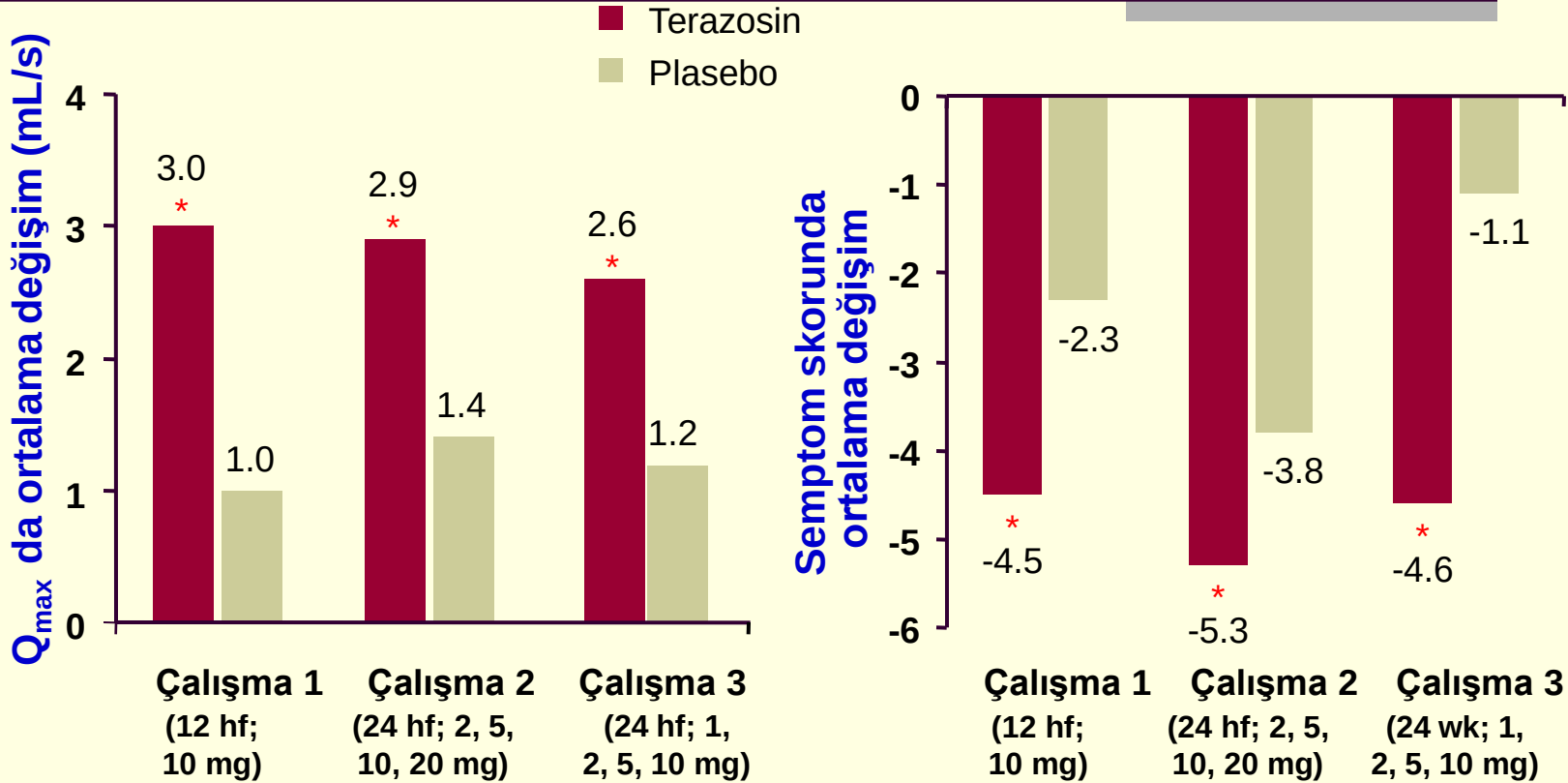
2. Doxazosin Prescribing Information, Pfizer Inc; 2003.

3. Doxazosin XL Prescribing Information, Pfizer Inc; 2006.

4. Tamsulosin Prescribing Information, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2003.

5. Alfuzosin Prescribing Information, Sanofi-Synthelabo Inc; 2003.

Terazosin: Klinik Etkinlik



* $p < 0.05$ plaseboya göre anlamlı iyileşme

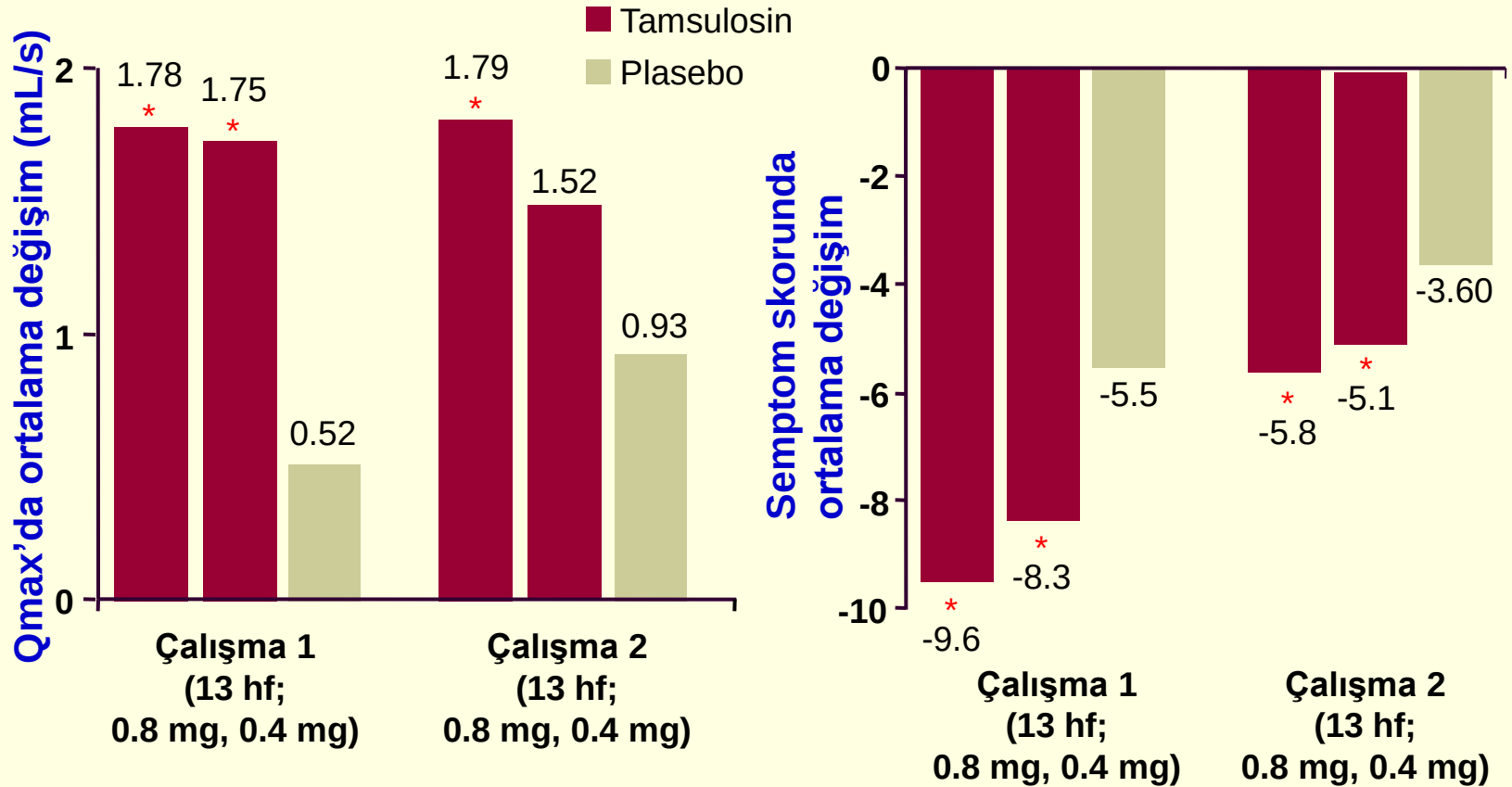
N = 1,222

Terazosin: Yan Etkiler

	Terazosin (n = 636)	Plasebo (n = 360)
Asteni/halsizlik	% 7.4*	% 3.3
Postural hipotansiyon	% 3.9*	% 0.8
Baş dönmesi	% 9.1*	% 4.2
Somnolans	% 3.6*	% 1.9
Nazal konjesyon/rinit	% 1.9*	% 0.0
İmpotans	% 1.6*	% 0.6

* $p < 0,05$ plaseboya göre anlamlı farklılık

Tamsulosin: Klinik Etkinlik

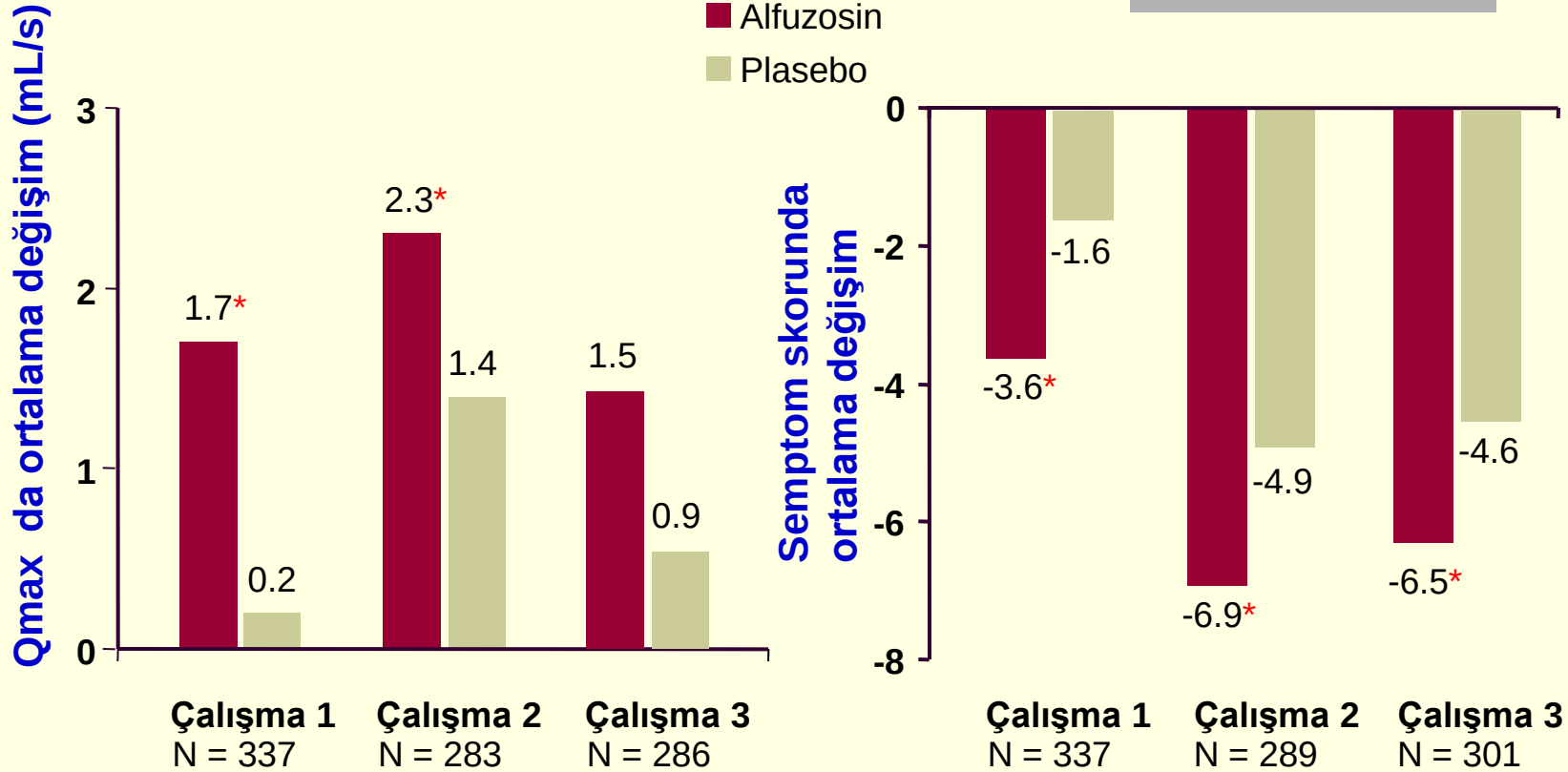


N = 1486

Tamsulosin: Yan Etkiler

	Tamsulosin		Plasebo
	0.4 mg (n = 501)	0.8 mg (n = 492)	(n = 493)
Baş dönmesi	% 14,9	% 17,1	% 10,1
Anormal ejakülasyon	% 8,4	% 18,1	% 0,2
Asteni/halsizlik	% 7,8	% 8,5	% 5,5
Libido azalması	% 1,0	% 2,0	% 1,2
Ambliyopi	% 0,2	% 2,0	% 0,4

Alfuzosin: Klinik Etkinlik

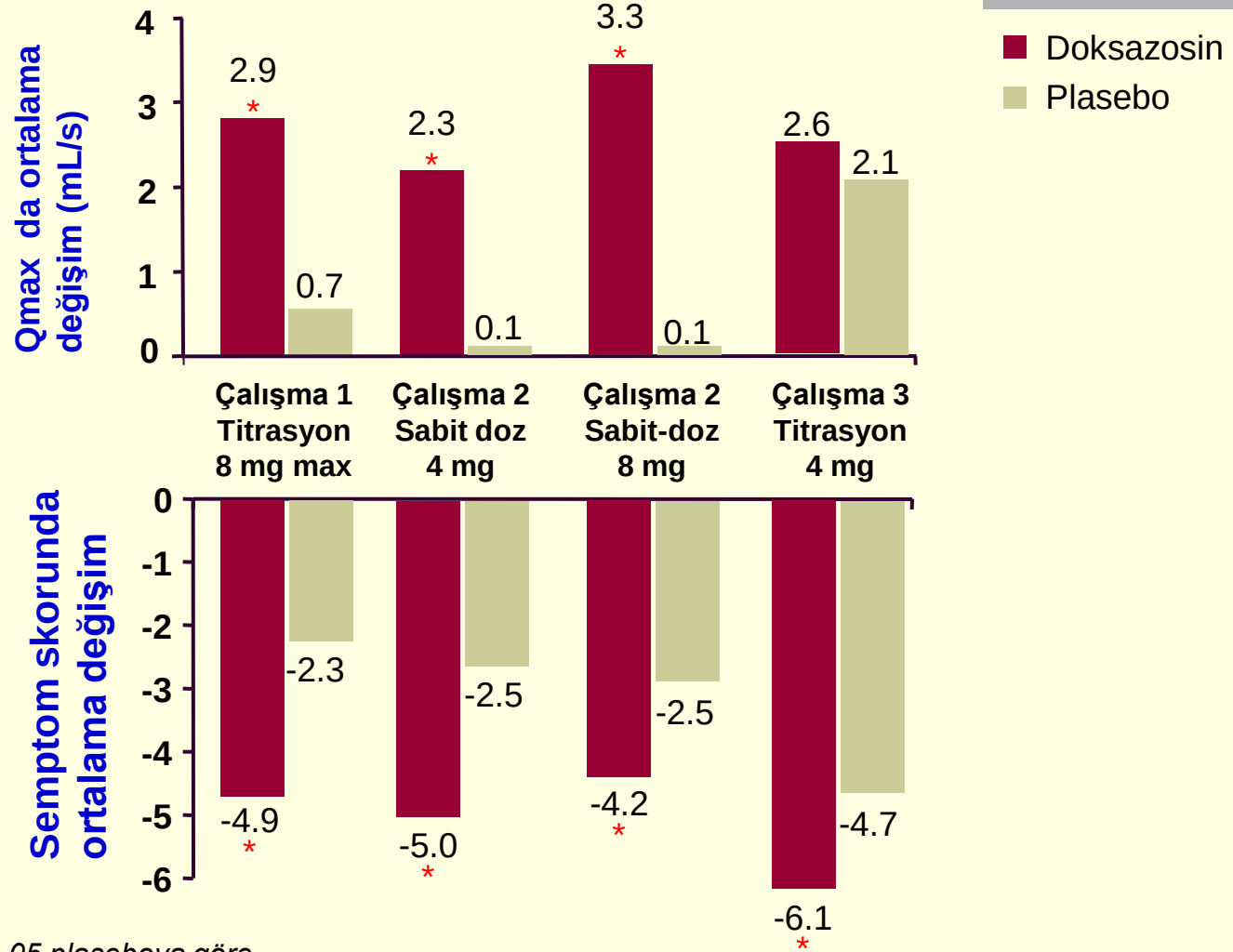


Doz: 10 mg/gün

Alfuzosin: Yan Etkiler

	Alfuzosin (n = 473)	Plasebo (n = 678)
Üst solunum yolları enfeksiyonu	% 3,0	% 0,6
Baş dönmesi	% 5,7	% 2,8
Baş ağrısı	% 3,0	% 1,8
Halsizlik	% 2,7	% 1,8

Doksazosin: Klinik Etkinlik



Doksazosin: Yan Etkiler

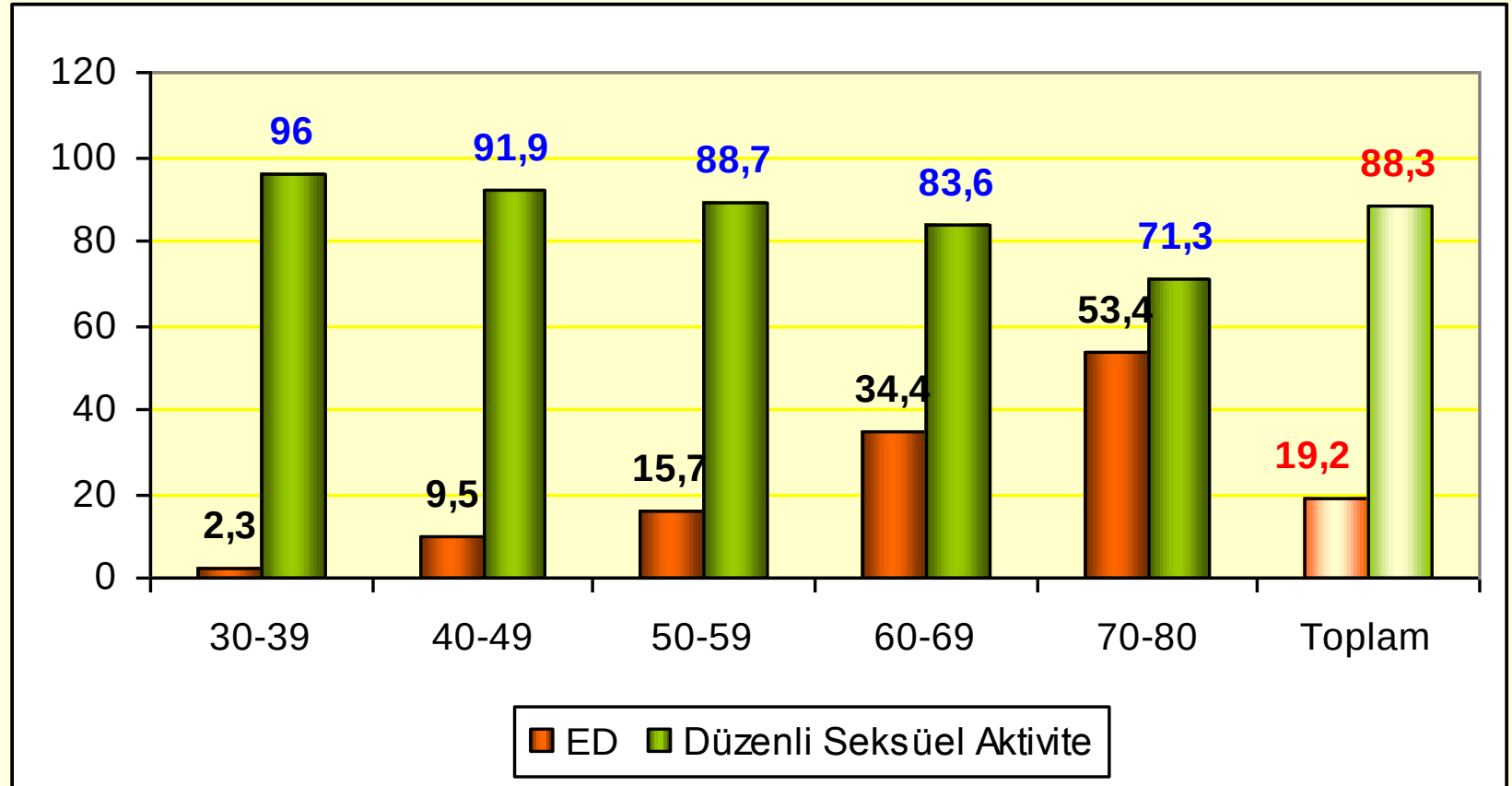
	Doksazosin (n = 665)	Plasebo (n = 300)
Baş dönmesi (vertigo dahil)	%15,6*	% 9,0
Halsizlik	% 8,0*	% 1,7
Hipotansiyon	% 1,7*	% 0,0
Ödem	% 2,7*	% 0,7
Dispne	% 2,6*	% 0,3

* $p < 0,05$

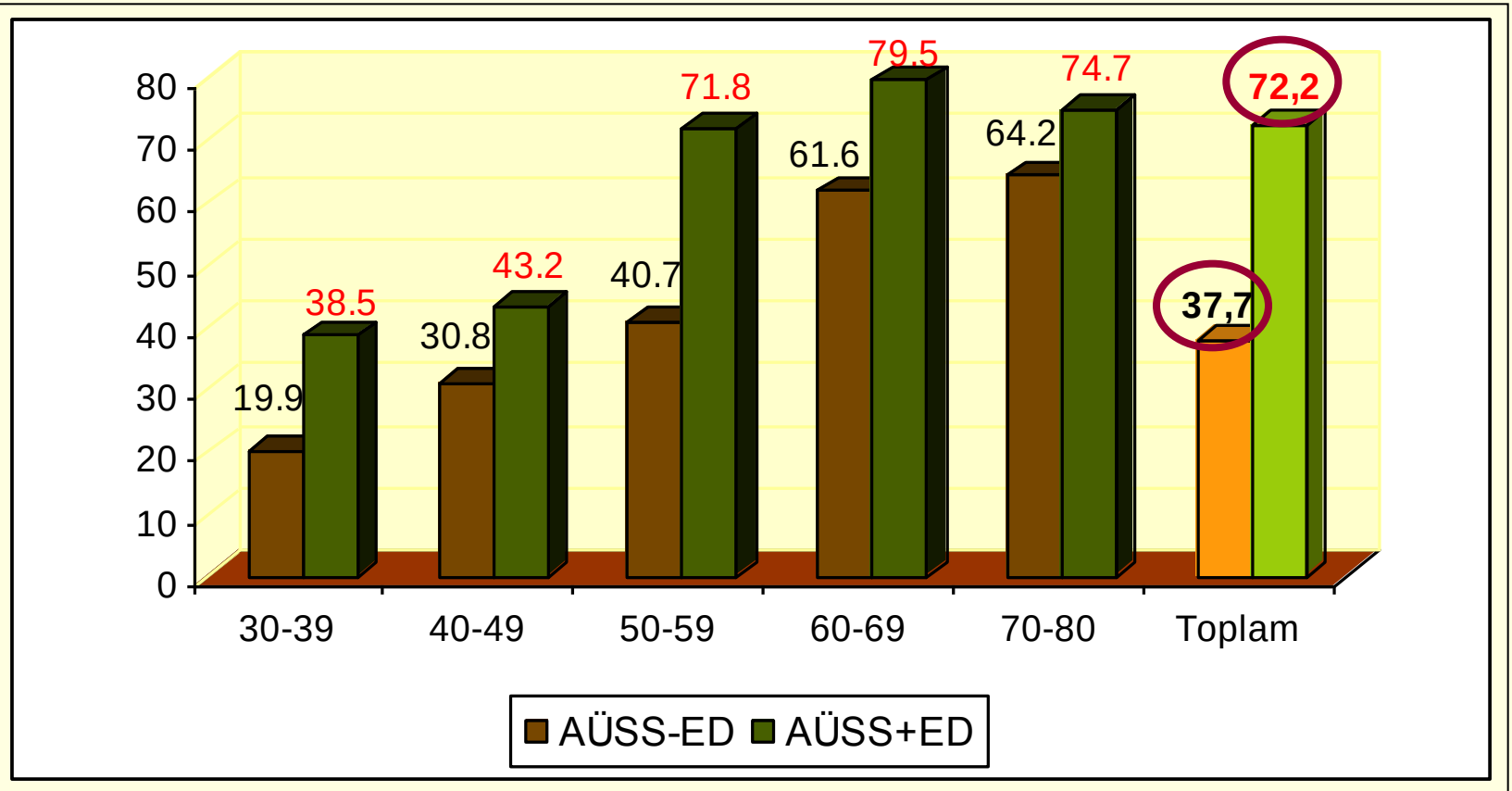
Alfa blokerler - Etkinlik

- Tüm α -blokerler AÜSS'larına ve idrar akım hızlarına benzer etkinlikte olup
 - total semptom skorlarında % 30-40 azalma,
 - akım hızlarında %16-25 iyileşme (1,8-2,5 mL/s) sağlarlar.
- FARK ?
 - Yan etki
 - Cinsel sağlık
 - Eşlik eden hastalıklar
 - Yaşam kalitesi

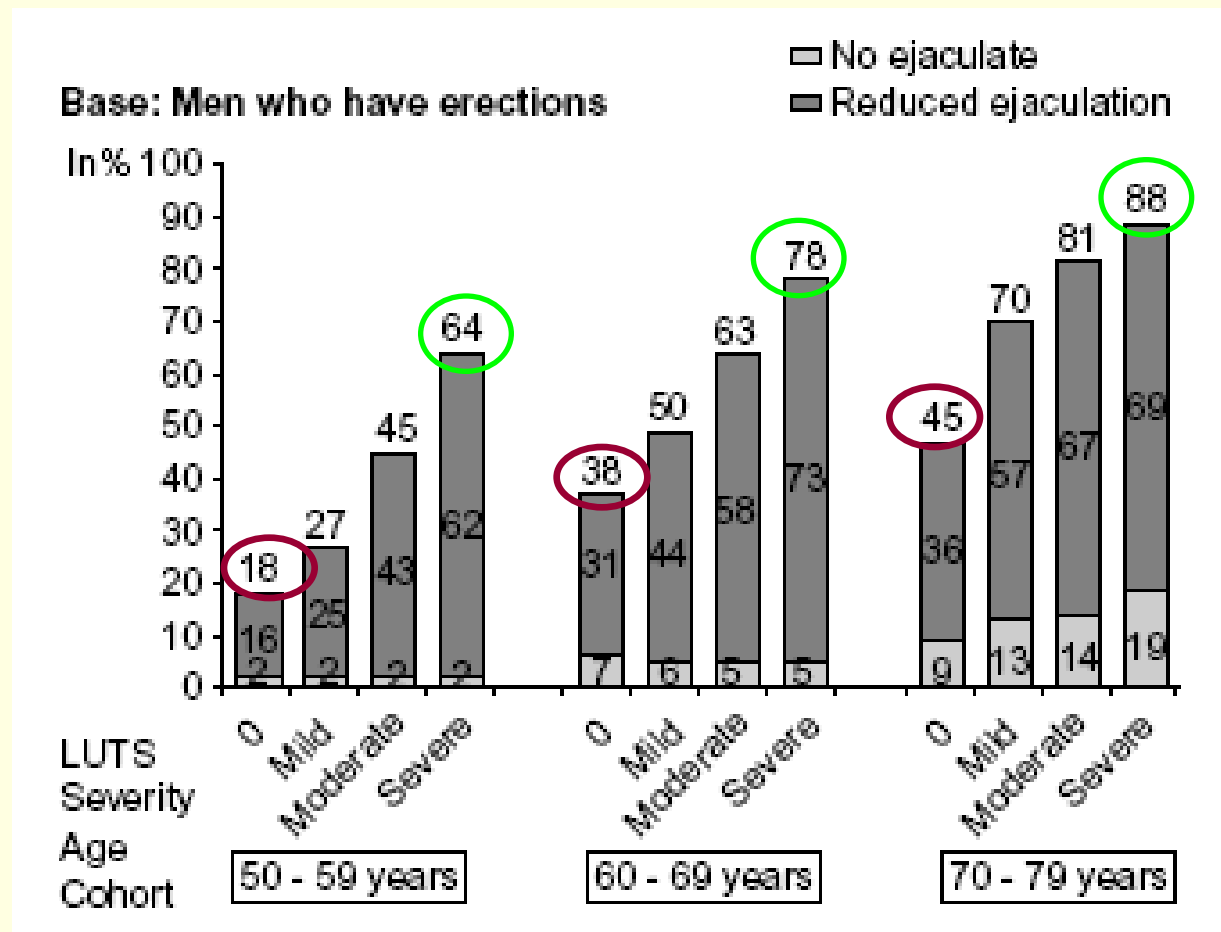
Yaş & Seksüel Aktivite



AÜSS & SD İlişkisi

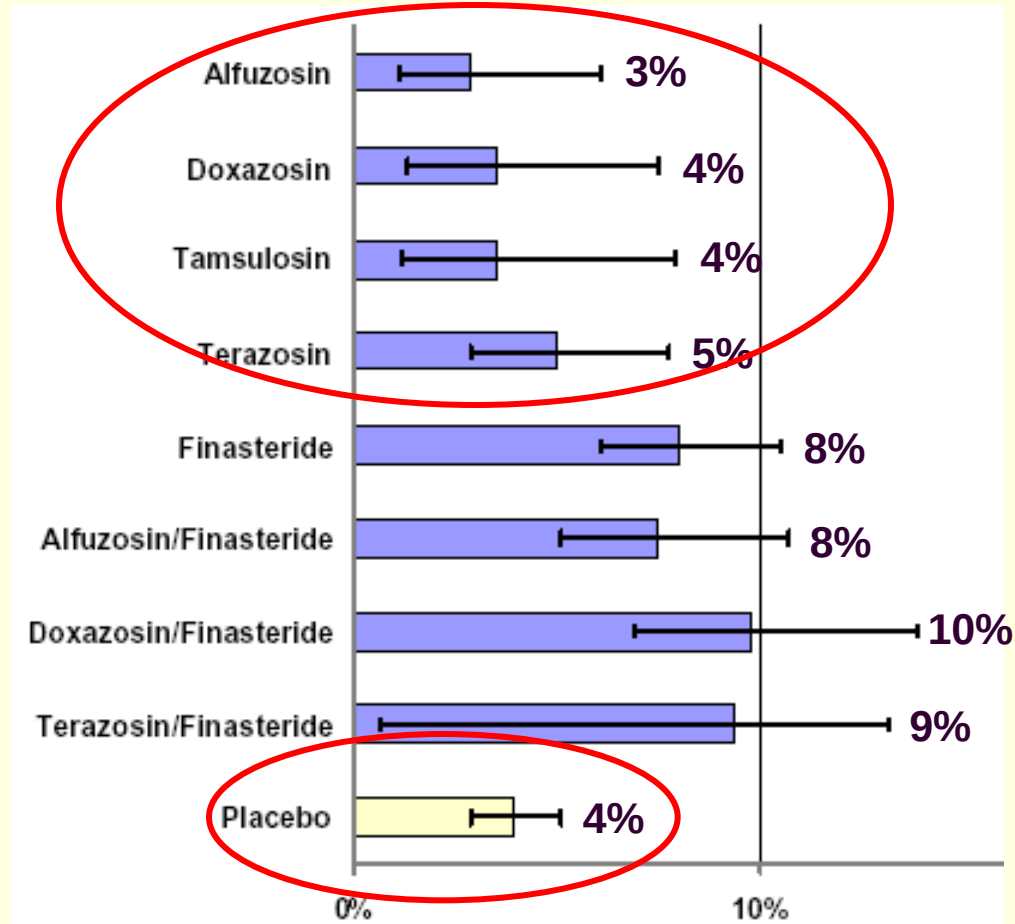


AÜSS & EjD

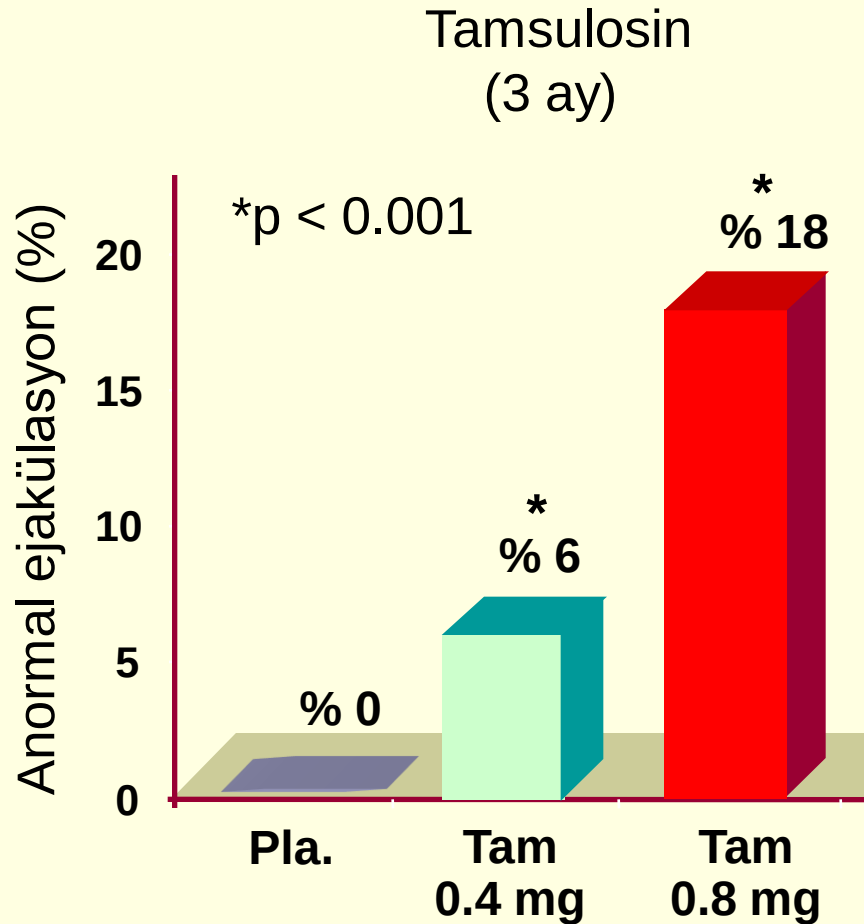


Alfa Blokerler & ED

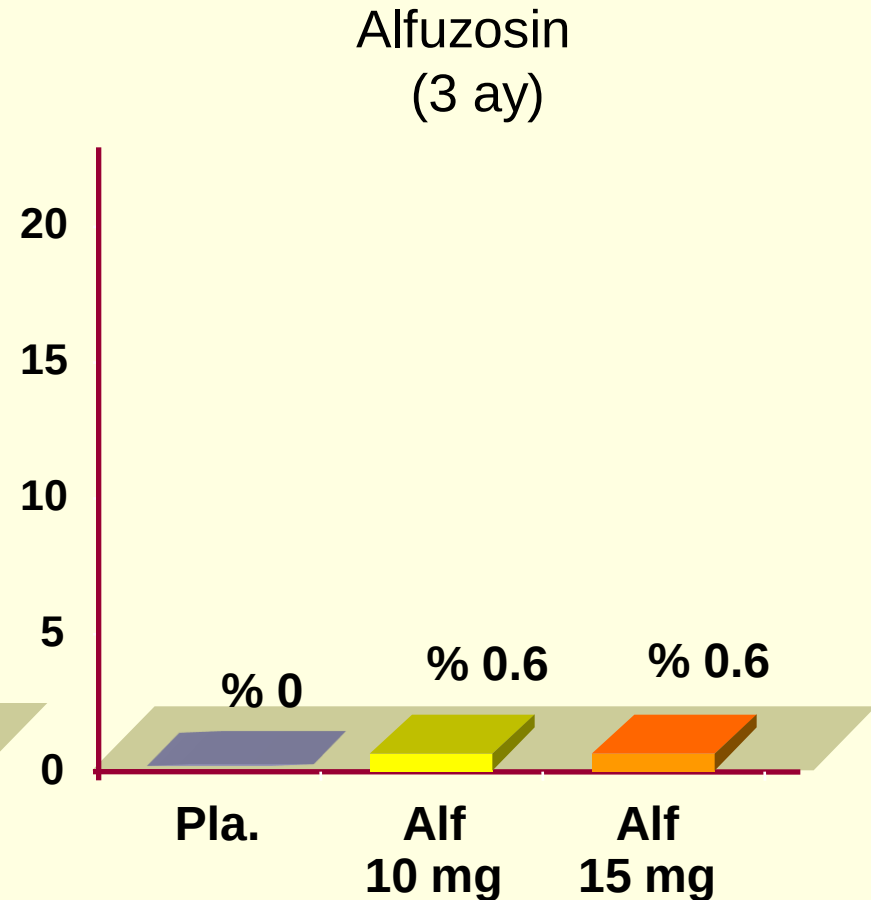
Estimated occurrence rate with 95% CI



Alfa Blokerler & EjD



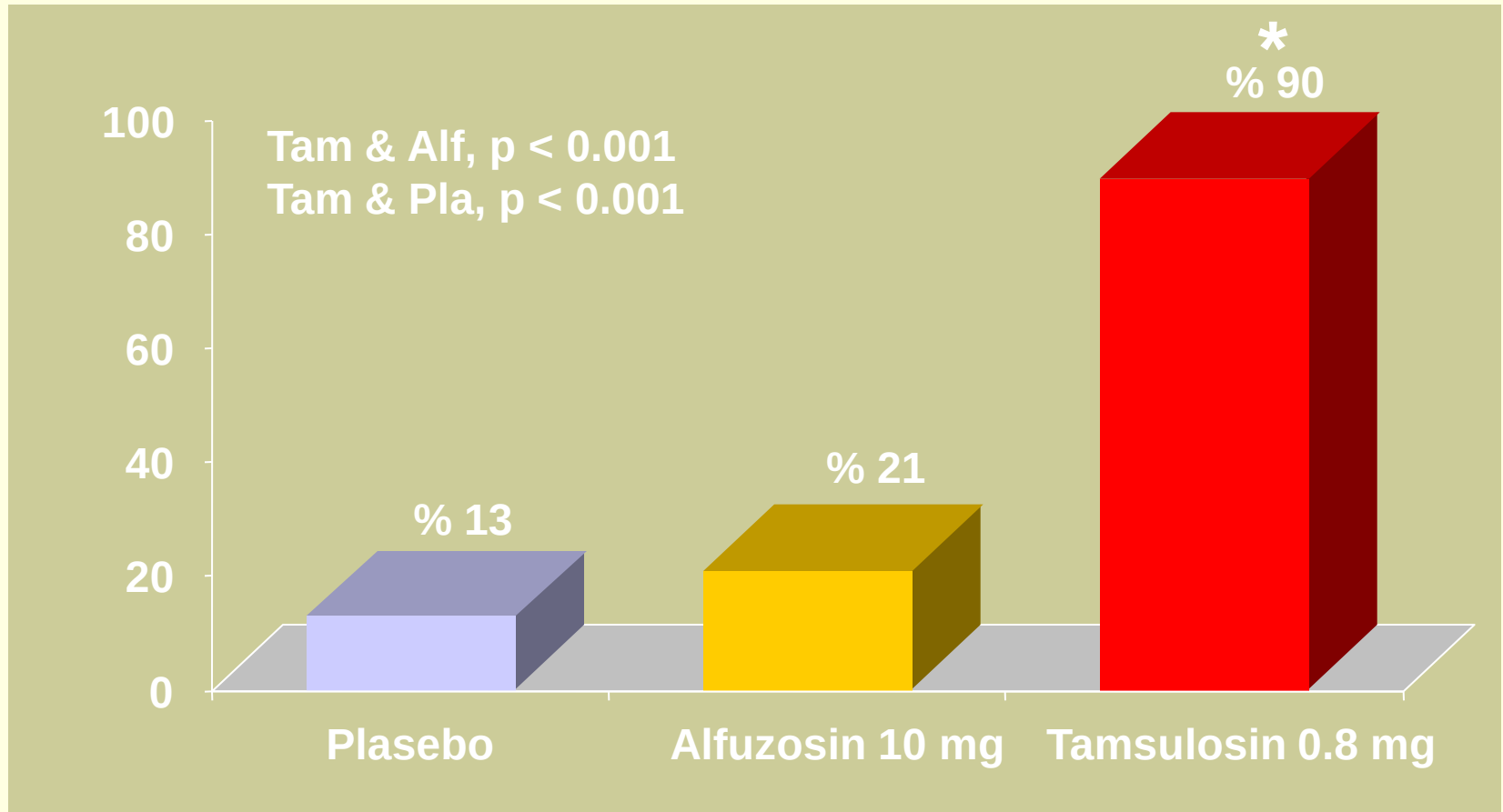
Lepor et al. Urology 1998;51:892-900



Roehrborn et al. Urology 2001;58:953

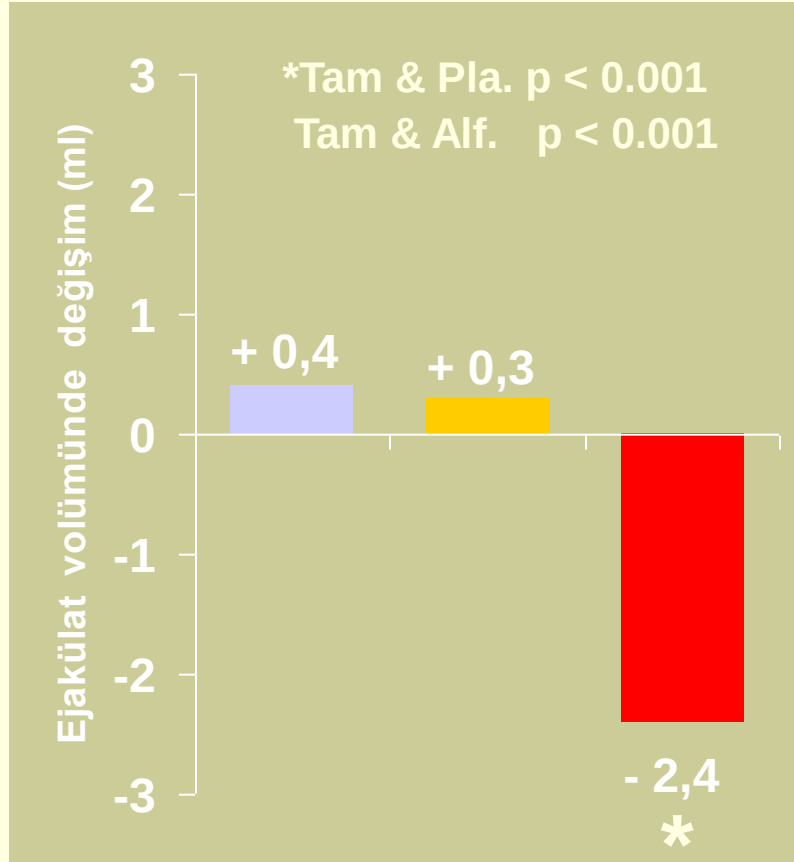
Alfa Blokerler & EjD

Ejakulat volümünde % 20'den fazla azalma

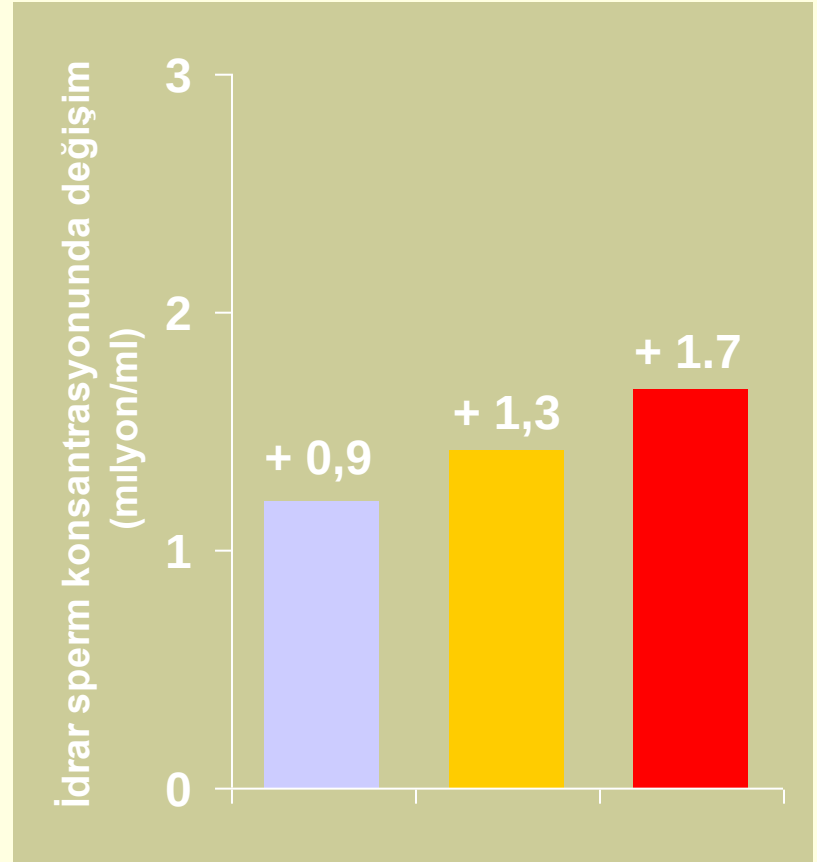


Alfa Blokerler & EjD

Ejakülat volümünde değişim



İdrar sperm konsantrasyonunda değişim



■ Plasebo ■ Alfuzosin 10 mg ■ Tamsulosin 0.8 mg

Alfa Blokerler & EjD

■ Komplet Anejakülasyon:

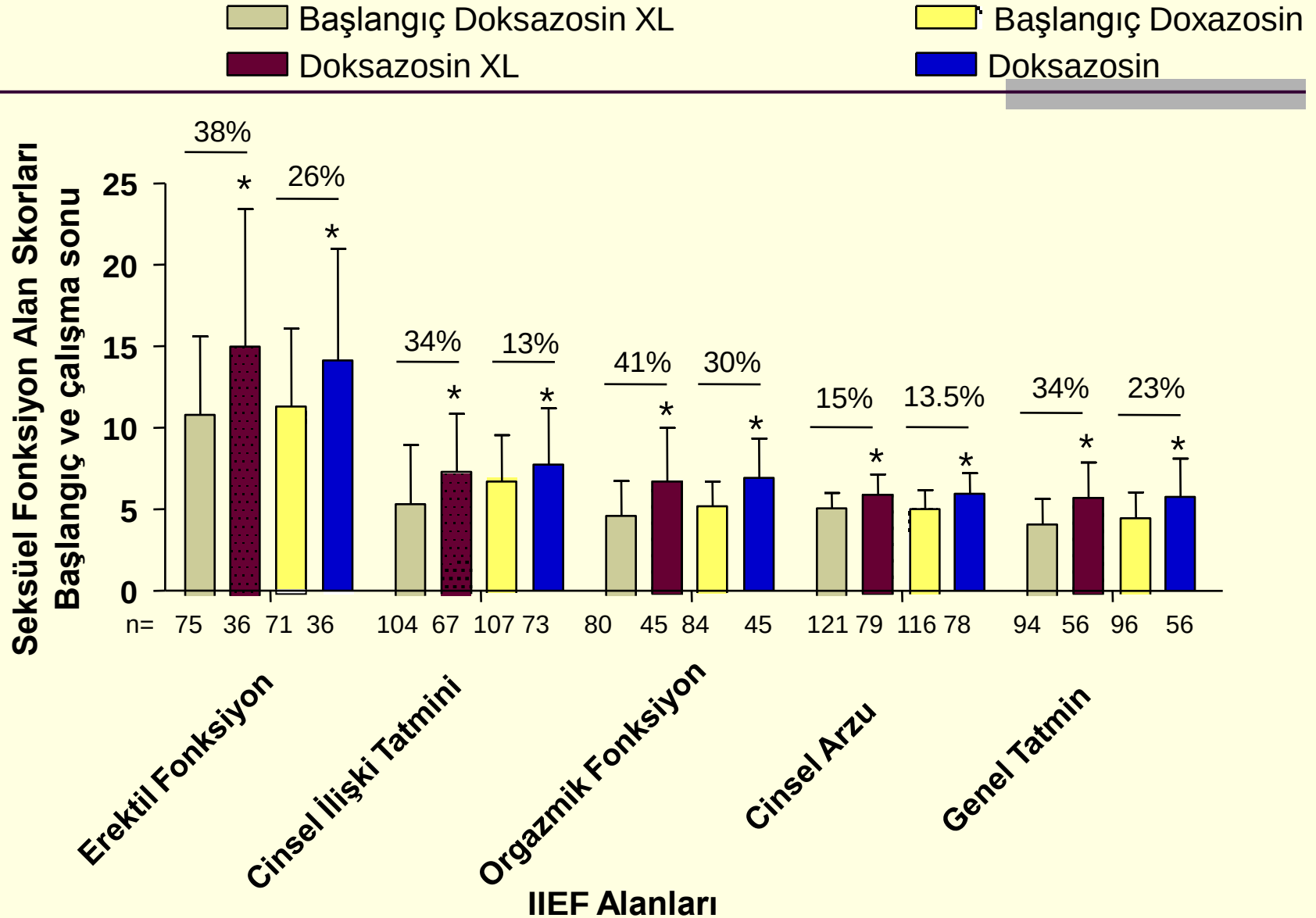
- ▶ Plasebo: % 0
- ▶ Alfuzosin 10 mg: % 0
- ▶ Tamsulosin 0.8 mg: % 35.4

(2/17 hasta retrograd ej.)

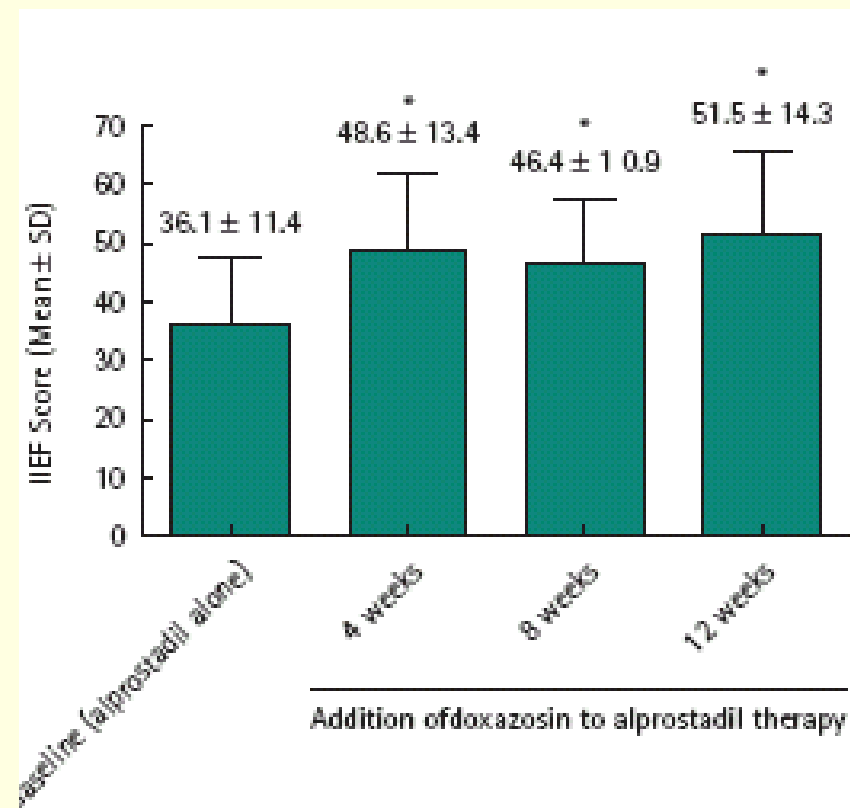
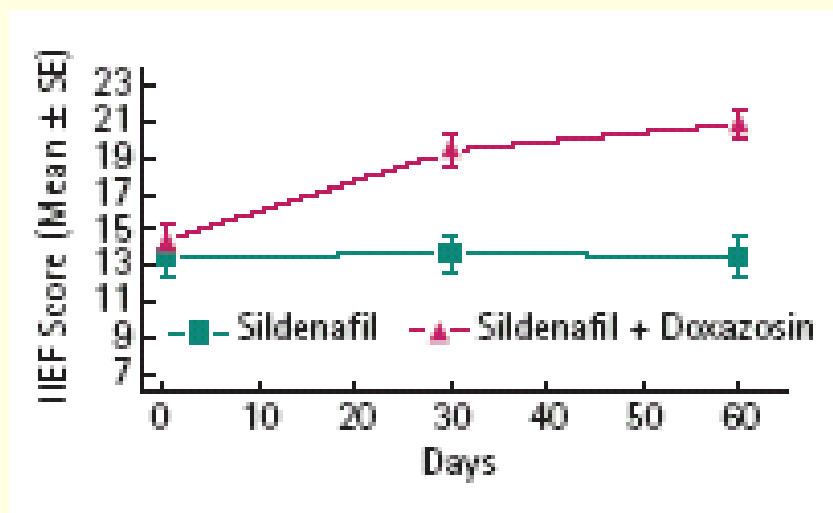
Cinsel Fonksiyonlara (+) Etki

- α -blokerlerden;
 - Alfuzosin
 - Doksazosin
- AÜSS'nı düzeltici etkilerinin yanı sıra erektil ve ejakülatuar fonksiyonlar üzerinde de anlamlı düzelme sağlamaktadır.

Seksüel Fonksiyon: Doksazosin & Doksazosin XL



Doksazosin-Seksüalite



Alfuzosin-Seksüalite

	Ağrılı ejakülasyon			Ağrısız ejakülasyon			P
	Bazal	Son	P	Bazal	Son	P	
AÜSS							
IPSS	18.8	10.5	<0.001	16.7	10.0	<0.001	0.47
Yaşam Kal.	4.1	2.2	<0.001	3.7	2.2	<0.001	0.09
DAN-PSSsex							
Ağrı	2.2	0.8	<0.001	NR	NR		
Rijidite ↓	2.6	1.8	<0.001	2.1	1.8	<0.001	<0.001
Ejakülat ↓	2.2	1.5	<0.001	1.4	1.2	<0.001	0.28

Alfuzosin - Seksüalite

	Başlangıç	Son	p
AÜSS/BPH			
IPSS total	17,4	12,1	< 0,05
Yaşam Kalitesi Skoru	3,9	2,2	< 0,05
Qmax	10,9	15,6	< 0,05
Seksüel Fonksiyon			
MSHQ total	79,1	94,3	< 0,05
MSHQ ereksiyon	7,4	8,8	< 0,05
MSHQ ejakülasyon	22,3	28,1	< 0,05
MSHQ tatmin	19,4	21,8	0,14
IIEF-15 total	34,4	41,2	< 0,05

MSHQ: Male Sexual Health Questionnaire

Hipotansif Hasta

- α -blokerler damar yatağında orta derecede vazodilatasyona neden olarak hipotansiyona neden olabilirler.
- Ortostatik hipotansiyon → Kalça kırıkları ↑
- Terazosin, doksazosin → İlk doz senkopu, ortostatik hipotansiyon
- Farmakolojik selektivitesi olan tamsulosin yaşlı hastalarda kan basıncına en az etkisi olan α -blokerdir.

Hipertansiyon

<u>Yaş</u>	<u>Hipertansiyon+ED insidansı</u>
56-65	% 51.4
66-75	% 62.3
76-85	% 67.2
≥86	% 68.4

- AÜSS+HT+ED → antihipertansif tedaviye ek olarak **doksazosin**

Hipertansif Hasta

- Terazosin & Doksazosin → Antihipertansif etki
 - AÜSS + HT → monoterapotik!
- HT monoterapisi → α -blokerler önerilmemekte (ALLHAT Çalışması → Konjestif kalp yetm. $\uparrow$)
- Refraktör HT tedavisinde ilave ajan
- AÜSS+HT olanlarda antihipertansif tedaviye ek olarak **doksazosin + terazosin**

PDE5 inhibitörleri & Alfa blokerler

- α -bloker + PDE5i diastolik kan basıncını düşürerek koroner perfüzyonun azalmasına ve miyokardiyal iskemiye neden olabilirler.
- Tadalafil 20 mg + Tamsulosin 0,4 mg güvenli
- α -bloker kullanımından 4 saat geçmeden sildenafilin 25 mg $\uparrow$ dozları kullanılmamalı
- Tadalafil + Alfuzosin ile ilk 10 saatte DB/SB minimal düşük –*klinik belirti yok-(ayakta SB ve DB ort. -8.9 ve -3.5 mmHg düşüyor)*
- AÜSS+ED monoterapisinde $\rightarrow$ PDE5i ?

AÜR'da α -blokerlerin etkileri

	n	Kateter çekilmeden önceki tedavi süresi	α bl. %	Pl. %	p
Alfuzosin*	357	2 gün	62	48	0,012
Alfuzosin*	81	2 gün	55	29	0,03
Alfuzosin	62	36 saat	50	57	AD
Terazosin*	25	2 gün	84	15	<0,01
Tamsulosin	149	3-8 gün	34	24	AD
Tamsulosin	49	2 gün	63	37	AD

* Plaseboya göre anlamlı fark, AD:Anlamlı değil

Katarakt

- İntraoperatif gevşek (floppy) iris sendromu →
Gevşek iris, kornea kesi giriş yerlerinden sürekli prolabe olmaya eğilimi olan iris ve operasyon sırasında ani ve progresif pupiller miyozis gelişmesi
 - Tamsulusin kullananlarda tanımlanmış.
 - Katarakt cerrahilerinin % 1-2'sinde
 - Elektif katarakt cerrahilerinden 1-2 hafta önce α -bloker kesilmeli

ÖZET

- BPH medikal tedavisinde α -blokerler monoterapide ilk seçenek
- Alfuzosin, doksazosin, terazosin (non-selektif) ve tamsulosin (selektif) etkinliği birbirine benzer
- Fark yan etki ve BPH'ya eşlik eden hastalıklara olumlu yada olumsuz etkilerinde

ÖZET

- Seksüel Disfonksiyon; BPH/AÜSS olanlarda olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla
 - **Alfuzosin, doksazosin** → SD'ları düzeltici etki
 - **Tamsulosin** → EjD riski ↑, semen parametreleri ↓
- PDE5i kullanımında
 - **Tamsulosin** → Tadalafil ile güvenli
 - Sildenafil >25 mg doz → α -bloker en az 4 saat sonra
 - **Alfuzosin** → Tadalafil ile anlamlı klinik belirti yok

ÖZET

- Kardiak riski yüksek hasta
 - Hipotansif → **Tamsulosin** güvenli
Terazosin, Doksazosin kullanma
 - Hipertansif → **Terazosin, Doksazosin** ek tedavi
 - Hipertansif+SD → **Doksazosin**
- AÜR → **Alfuzosin**
- Katarakt → **Tamsulosin** → İntraoperatif gevşek (floppy) iris sendromu açısından hasta uyarılmalı

Dikkatiniz için TEŞEKKÜRLER

