

# تأثیر سلکوسیب بر تکرر ادرار شبانه در مردان مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم

## پروستات

دکتر سیاوش فلاحتکار\* - دکتر غلامرضا مختاری\*\* - دکتر سیدعلاءالدین عسگری\* - دکتر علیرضا نوشاد کامران\*\*\* - دکتر سارا نیکپور\*\*\*\* - دکتر مرضیه اکبرپور\*\*\*\*

\*دانشیار گروه ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان  
 \*\*استادیار گروه ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان  
 \*\*\*متخصص ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان  
 \*\*\*\*پزشک عمومی، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۵/۱۳

تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۳۰

### چکیده

مقدمه: هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) روند آسیب‌شناسی است که علت عمده بروز علائم تحریکی دستگاه ادراری تحتانی در مردان مسن محسوب می‌شود و شایع‌ترین نشانه آن تکرر ادرار شبانه است. درمان طبی BPH غالباً با تجویز مهارکننده‌های آلفا-۱ و مهارکننده‌های ۵-آلفا ردوکتاز انجام می‌شود. ولی تأثیر این داروها بر تکرر ادرار شبانه فقط ۳۹-۲۵٪ گزارش شده است. سلکوسیب مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز-۲ و دارویی نسبتاً آزران، کم‌خطر و در دسترس است که با توجه به تعداد زیاد مبتلایان به BPH و اهمیت نشانه تکرر ادرار شبانه ناشی از آن و تأثیری که بر کیفیت زندگی و افزایش ابتلا و مرگ بیماران می‌گذارد، انتخاب شده است.

هدف: بررسی تأثیر سلکوسیب بر تکرر ادرار شبانه.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی به صورت قبل و بعد، از بیماران مبتلا به علائم انسدادی و تحریکی ادراری که پس از بررسی‌های اولیه تشخیص BPH برایشان مطرح شده بود، ۴۰ نفر انتخاب شدند که IPSS  $\leq 8$  و پروستات بیشتر از ۲۰<sup>cc</sup> داشته و توصیه بارز جراحی نداشتند. همچنین، میزان پاسخ آنان به درمان مدیکال BPH به حد ثابت رسیده بود و از باقی‌ماندن تکرر ادرار شبانه به تعداد دوبار یا بیشتر در شب شکایت می‌کردند. پس از اوروپلومتری و ثبت دقیق دفعات تکرر ادرار شبانه علاوه بر رژیم استاندارد قبلی به مدت یک ماه به آنان ۱۰۰mg سلکوسیب در ساعت ۹ شب داده شد و سپس مجدداً دفعات تکرر ادرار شبانه ثبت و اوروپلومتری انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری با آزمون‌های  $\chi^2$ -square، simple t-test، chi-square، krusskal-wallis test، pair t-test انجام شد.

نتایج: ۴۰ مرد در محدوده سنی ۴۹ تا ۸۰ ساله با متوسط سنی  $64/3 \pm 7/7$  سال بررسی شدند. اندازه متوسط پروستات در آنها  $41/8 \pm 13/2$  سانتی متر مکعب و متوسط IPSS score آنان  $18/2 \pm 3/4$  بود. ۹۵٪ بیماران از تکرر ادرار شبانه بیش از ۲ بار در شب شکایت داشتند. پس از تجویز ۱۰۰mg سلکوسیب به مدت یک ماه میزان پاسخ‌دهی بیماران در سه گروه به صورت ارزیابی شد:

(۱) پاسخ عالی (رفع کامل یا کاهش بیش از دوبار تکرر ادرار شبانه) (۲) بهبود (یک بار کاهش تکرر ادرار شبانه) (۳) بدون تغییر. متوسط دفعات تکرر ادرار شبانه قبل از درمان  $5/17 \pm 2/1$  بود که پس از درمان به  $2/5 \pm 1/9$  مرتبه رسید ( $P < 0/001$ ). میزان تغییرات تکرر ادرار شبانه به صورت عالی، بهبود و بدون تغییر به ترتیب در  $28(70\%)$ ،  $5(12/5\%)$  و  $7(17/5\%)$  نفر از بیماران بدست آمد. متوسط IPSS بیماران از  $18/2 \pm 3/4$  به  $15/5 \pm 4/2$  رسید ( $P < 0/001$ ) و متوسط Qmax بیماران از  $12/5 \pm 2/5$  ml/s به  $12/9 \pm 2/9$  ml/s بهبود یافت ( $P = 0/05$ ). عارضه جانبی بارزی بروز نکرد.

نتیجه‌گیری: مجموع میزان پاسخ‌دهی تکرر ادرار شبانه به سلکوسیب  $82/5\%$  بود. لذا ما معتقدیم استفاده از سلکوسیب همراه با درمان طبی مدیکال استاندارد BPH در کسانی که منع مصرف NSAIDs ندارند به عنوان جانشین مؤثر اهمیت دارد و در صورت اثبات نتایج ما با بررسی‌های گسترده‌تر با گروه کنترل و پی‌گیری عوارض درازمدت می‌تواند در رژیم‌های استاندارد درمان طبی BPH جای داشته باشد.

کلید واژه‌ها: تکرر ادرار شبانه / سلکوسیب / هیپرپلازی پروستات

### مقدمه

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) یک روند آسیب‌شناسی است که علت عمده بروز علائم مربوط به دستگاه ادراری تحتانی در مردان مسن محسوب می‌شود. شیوع BPH با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد. به طوری که در ۸۸٪ مردان در دهه هشتم زندگی وجود دارد و این رقم در دهه نهم به ۱۰۰٪ می‌رسد (۱).

سلکوسیب به عنوان یک داروی NSAID ممکن است با مهار تولید پروستاگلاندین‌ها بر تنظیم عملکرد دستگاه ادراری مؤثر باشد.

هدف ما ارزیابی تأثیر افزودن سلکوسیب (به عنوان مهارکننده سیکلواکسیژناز-۲) به درمان طبی قبلی بیماران BPH، بر بهبود تکرر ادرار شبانه و سرعت جریان ادرار است.

### مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی به صورت قبل و بعد، ۵۳ بیمار از مهر ۱۳۸۵ تا فروردین ۱۳۸۶ با علائم دستگاه ادراری تحتانی مطرح‌کننده BPH، شرکت داده شدند. در معاینه اولیه شرح حال کامل اخذ شد و معاینه فیزیکی شامل معاینه انگشتی رکتوم (DRE)، اندازه‌گیری فشار خون ایستاده و نشسته، تعداد ضربان قلب، معاینه عصبی، آزمایش‌های معمول، PSA، ارزیابی LUTS با استفاده از پرسشنامه IPSS و ارزیابی حجم پروستات، انجام شد.

افرادی که قبلاً جراحی پروستات شده بودند یا سایر روش‌های تهاجمی برای ارزیابی BPH برای آنها انجام شده بود و آنهایی که بدخیمی پروستات یا  $PSA > 10 \text{ ng/ml}$  داشتند، از مطالعه خارج شدند. سایر معیارهای خروج از مطالعه شامل کاربردهای جراحی مانند احتباس حاد ادراری راجعه یا هرگونه عارضه واضح ثانویه به BPH بود مثل عفونت‌های مکرر ادراری، نارسایی کلیه یا دیورتیکول بزرگ مثانه (۱۳). درمان قبلی یا فعلی با مهارکننده‌های COX-2 و داروهای مدر هم جزء معیارهای خروج از مطالعه بودند.

بیماران زیر وارد مطالعه شدند: رتبه IPSS بالاتر از ۸، حجم پروستات بیش از  $20 \text{ cc}$  که درمان طبی BPH با رژیم ترکیبی استاندارد فعلی می‌شدند شامل آلفا بلاکرها و فیناسترید به مدت حداقل سه ماه که توصیه‌های مربوط به محدودیت مصرف مایعات را در ساعت‌های

اگرچه ماهیت BPH به صورت اولیه، انسدادی است ولی با تغییراتی در توان مثانه سبب بروز علائم تحریکی شده و در واقع مردان مبتلا به BPH بیشتر با علائم تحریکی مراجعه می‌کنند و شایع‌ترین تظاهر آنان تکرر ادرار شبانه است (۲).

تکرر ادرار شبانه طبق تعریف به دفعات ادرار کردن اطلاق می‌شود که از هنگام رفتن به رختخواب برای خوابیدن تا برخاستن رخ داده باشد (۳). تکرر ادرار شبانه یکی از علل خواب ناکافی و در نتیجه کاهش کیفیت زندگی بوده (۴) و با افزایش ابتلا، خطر سقوط در تاریکی و مرگ همراه است (۵).

پروستاگلاندین‌ها آثار مختلفی بر کلیه، مثانه، پیشاب‌راه و دستگاه عصبی سمپاتیک بجا می‌گذارند (۶). PGE و PGF بویژه سبب افزایش کشش طبیعی ماهیچه دترسور و تشدید می‌شوند (۷). همچنین پروستاگلاندین‌ها بر تولید ادرار در کلیه تأثیر داشته و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) با کاهش جریان خون گلومرولی سبب کاهش تولید ادرار می‌شوند (۸).

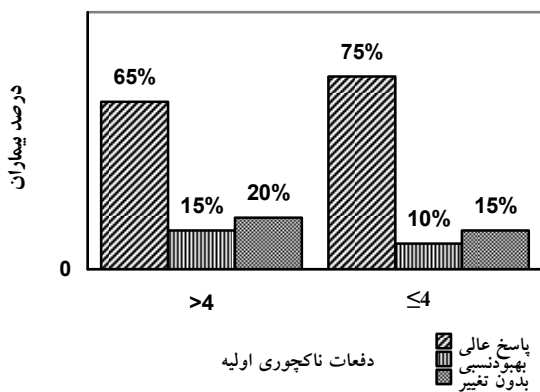
ارتباط متقابل BPH و التهاب آن در چندین بررسی مطرح شده است (۹ و ۱۰) و احتمال می‌رود که این نکته تا حدی در شکل‌گیری (LUTS) Lower Urinary Tract Symptoms یا حتی بر روند رشد بافت پروستات مؤثر باشد (۱۱).

درمان طبی BPH غالباً با بلوک‌کننده‌های آلفا ۱ یا مهارکننده‌های ۵ آلفا ردوکتاز انجام می‌شود ولی تأثیر بخشی این داروها بر تکرر ادرار شبانه فقط در حد ۳۹-۲۵٪ گزارش شده است (۱۲).

با توجه به فراوانی بالای BPH و اهمیت علامت تکرر ادرار شبانه ناشی از آن به عنوان شایع‌ترین نشانه بیماری و تأثیر آن بر کیفیت زندگی بیماران، افزایش ابتلا و مرگ، لزوم بررسی و یافتن درمان‌های کمکی در کنار درمان استاندارد BPH منطقی می‌نماید.

را به اتمام رساندند. متوسط سن بیماران شرکت کننده  $64/3 \pm 7/7$  سال (در محدوده ۸۰-۴۹ ساله) و متوسط اندازه پروستات آنان  $41/8 \pm 13/2$  cc بود. تکرر ادرار شبانه در  $82/5\%$  بیماران بهبود کامل یا نسبی یافت. میزان تغییر به صورت عالی، بهبود نسبی و بدون تغییر به ترتیب در  $70\%$ ،  $12/5\%$  و  $17/5\%$  بیماران بدست آمد. به طور کلی  $95\%$  بیماران در ابتدا تکرر ادرار شبانه بیش از دو بار در شب با متوسط  $5/17 \pm 2/1$  بار در هر شب داشتند که بعد از درمان با سلکوسیب به میزان  $2/5 \pm 1/9$  کاهش یافت ( $p < 0/0001$ ).

اثر سلکوسیب بر اساس تواتر تکرر ادرار شبانه اولیه بیماران آنالیز شد (نمودار ۱). هنگامی که بیماران به دو گروه  $4 \geq$  بار (شامل ۲۰ نفر) و  $4 <$  بار (شامل ۲۰ نفر) تقسیم شدند، میزان پاسخ‌دهی (پاسخ عالی و پاسخ نسبی) به ترتیب  $85\%$  و  $80\%$  بود. با این وجود تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بدست نیامد ( $p = N.S$ ).



نمودار ۱: میزان پاسخ به درمان با سلکوسیب بر اساس وضعیت اولیه تکرر ادرار شبانه ( $>4$  و  $\leq 4$ ) در گروه مطالعه

متوسط تغییرات ماکزیمم جریان ادرار (Q-max) از میزان پایه،  $0/38 \pm 1/2$  ml/s بود که بهبود معنی‌دار هر چند اندک را نشان داد ( $p = 0/05$ ). مقایسه متوسط IPSS بیماران قبل و بعد از درمان با سلکوسیب، بهبود معنی‌دار در حدود  $2/7 \pm 1/8$  واحد را نشان داد ( $p < 0/0001$ ).

پایانی روز و پرهیز از مواد دیورتیک و کافئین‌دار را رعایت می‌کردند ولی همچنان از باقی ماندن تکرر ادرار شبانه به تعداد دو یا بیشتر از دوبار در شب شکایت داشتند.

بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، آسم آلرژی، ادم و نارسایی کلیه و نیز اولسر پپتیک فعال یا سابقه حساسیت به NSAIDها، دیابت قندی، دیابت بی‌مزه و پلی‌دیپسی اولیه از مطالعه خارج شدند.

رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از بیماران برای شرکت در طرح تحقیقاتی اخذ شد و کمیته اخلاق طرح تحقیقاتی را تأیید کرد.

در همه بیماران، اروفلومتري در شرایط استاندارد (Q-max  $5 \text{ ml/s} < \text{max}$  اما  $15 \text{ ml/s}$  یا کمتر در حجم ادرار  $150 \text{ cc}$  یا بیشتر) و اندازه‌گیری حجم باقی‌مانده ادرار پس از تخلیه، انجام شد. رتبه IPSS و دفعات تکرر ادرار شبانه قبل از درمان ثبت شد. بیماران علاوه بر درمان قبلی، تک‌دوز  $100$  میلی‌گرم کیسول سلکوسیب در ساعت ۹ شب را به مدت ۴ هفته دریافت کردند.

ارزیابی مجدد بیماران پس از ۱ ماه با اروفلومتري مجدد در همان شرایط استاندارد و اندازه‌گیری حجم باقی‌مانده ادرار پس از تخلیه انجام شد. نمره IPSS بعد از درمان تعیین شد و تغییر دفعات تکرر ادرار شبانه به صورت عالی (از بین رفتن تکرر ادرار شبانه یا کاهش بیش از دوبار در دفعات ادرار کردن)، بهبود نسبی (یک نوبت کاهش تکرر ادرار شبانه و بدون تغییر تعریف شد. بیماران از نظر عوارض جانبی احتمالی در مدت درمان غربالگری شدند.

آنالیز آماری با آزمون‌های pair t-test، simple t-test و chi-square با معنی‌دار بودن  $p < 0/05$  انجام شد.

## نتایج

از ۵۳ بیماری که وارد مطالعه شدند، ۴۰ نفر ( $75/4\%$ )، طرح

دفعات تکرر ادرار شبانه در بیماران ۶۵-۴۹ ساله و ۸۵-۶۵ ساله، تفاوت معنی‌داری بر اساس سن بدست نیامد (t-test) (جدول ۱). گرچه فراوانی پاسخ‌دهندگان عالی (excellent) با بالا رفتن سن بیماران نسبتاً کاهش می‌یافت، به طوری که در ۸۱٪ بیماران ۶۵-۴۹ ساله و ۵۷٪ افراد ۸۵-۶۵ ساله پاسخ عالی، گزارش شد (جدول ۲).

متوسط تغییر دفعات تکرر ادرار شبانه در بیماران با پروستات ۴۰-۲۰<sup>cc</sup>، ۶۰-۴۰<sup>cc</sup> و ۸۰-۶۰<sup>cc</sup> به ترتیب ۳/۱۸±۱/۷، ۳/۴۲±۱/۷۵ و ۳/۴۲±۱/۷۵ بود که مقایسه تأثیر دارو در سه گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (آزمون (kruskal-wallis). در مقایسه متوسط تغییرات IPSS، Q-max و فراوانی

جدول ۱: مشخصات سنی و متوسط رتبه IPSS، Q max و متوسط دفعات تکرر ادرار شبانه قبل و پس از درمان در گروه تحت مطالعه

سن (سال)	تعداد (%)	متوسط رتبه IPSS		متوسط (ml/s) Q max		متوسط دفعات تکرر ادرار شبانه	
		قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان
۴۹-۶۵	۲۱ (۵۲/۵)	۱۶/۸	۱۳/۸	۱۳/۴	۱۳/۶	۴/۸	۱/۷
۶۵-۸۵	۱۷ (۴۷/۵)	۱۹/۷	۱۷/۳	۱۱/۵	۱۲/۰۷	۵/۵	۳/۵

جدول ۲: میزان پاسخ به درمان با سلکوسیب بر اساس کاهش دفعات تکرر ادرار شبانه در گروه‌های سنی مختلف بیماران

سن (سال)	تعداد (%)	پاسخ عالی به درمان تعداد (%)	بهبود نسبی تعداد (%)	بدون تغییر تعداد (%)
۴۹-۶۵	۲۱ (۵۲/۵)	۱۷ (۸۱)	۱ (۴/۸)	۳ (۱۴/۳)
۶۵-۸۵	۱۹ (۴۷/۵)	۱۱ (۵۷/۹)	۴ (۲۱/۱)	۴ (۲۱/۱)
کل	۴۰ (۱۰۰)	۲۸ (۷۰/۰)	۵ (۱۲/۵)	۷ (۱۷/۵)

Sanjai و همکاران با مطالعه بر ۲۶ فرد مبتلا به تکرر ادرار شبانه، تأثیر تک دوز دیکلوفناک (مهارکننده غیراختصاصی سیکلواکسیژناز) را در کاهش حجم ادرار شبانه و دفعات تکرر ادرار شبانه نشان دادند (۱۴).

Araki و همکاران بهبود تکرر ادرار شبانه را در ۷۴/۲٪ افراد مبتلا به BPH نشان دادند؛ این بیماران به‌رغم دریافت درمان طبی استاندارد با داروهای آلفا بلوکر، آنتی‌کولینرژیک‌ها، خواب‌آور، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و یا هورمون‌های آنتی‌دیورتیک، دوبار یا بیشتر تکرر ادرار شبانه داشتند (۴).

Al-waili و همکاران تأثیر شیاف اندومتاسین را در کاهش دفعات ادرار کردن و نیز حجم ادرار در شب ادراری ۱۵ بیمار نشان دادند (۱۵).

هنوز مشخص نشده که مهارکننده کدام زیر گروه از سیکلواکسیژنازها در درمان تکرر ادرار شبانه مؤثر است.

عارضه منجر به قطع دارو بروز نکرد و احساس ناراحتی در اپی‌گاستر شایع‌ترین شکایتی بود که در ۴ بیمار (۱۰٪) روی داد.

### بحث و نتیجه گیری

هنوز در بسیاری از بیماران اتیولوژی تکرر ادرار شبانه مشخص نیست. فاکتورهای متعددی از قبیل بیماری قلبی عروقی، دیابت قندی، نارسایی احتقانی قلب، دیابت بی‌مزه، ادم، پرنوشی اولیه، انسداد سیستم ادراری تحتانی، اختلال خواب و فاکتورهای محیطی در آن دخیل‌اند (۲).

در مطالعه ما در ۸۲/۵٪ بیماران بدنبال تجویز سلکوسیب تکرر ادرار شبانه بهبود یافت. چون تکرر ادرار شبانه در آنها پس از مصرف آلفا بلوکر و فیناستراید به‌طور مناسبی برطرف نشده بود، تأثیر سلکوسیب چشمگیر است.

تسکین با بهبود کیفیت خواب و کاهش تکرر ادرار شبانه ناشی از اختلال خواب.

اگرچه در این تحقیق میزان پروستاگلاندین‌های بیماران اندازه‌گیری نشده است ولی، از نتایج برمی‌آید که هر ۴ مکانیسم مؤثر بوده باشند لیکن بررسی بیشتر برای ثبات این پیشنهاد ضروری می‌نماید.

بروز عوارض جانبی در مصرف سلکوسیب نسبت به سایر NSAID ها کمتر است زیرا سلکوسیب مهارکننده انتخابی  $cox2$  است. در این مطالعه، بیماران فقط ۱۰۰ میلی‌گرم سلکوسیب روزانه دریافت کردند، در صورتی که دوز معمول سلکوسیب که برای کاهش درد تجویز می‌شود ۲۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز است.

مطالعات بیشتر با استفاده از frequency volume chart برای تعیین حجم ادرار شبانه در مدت درمان با سلکوسیب برای تأیید تأثیر آن بر حجم ادرار شبانه کمک‌کننده است.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه نبود گروه کنترل است. Johnson و همکاران میزان بهبود تکرر ادرار شبانه در گروه کنترل مطالعه خود را ۲۲٪ گزارش کردند (۱۲). میزان بهبود در مطالعه ما ۸۲/۵٪ بود که به طور چشمگیر بالاتر از موفقیت دارونما در گروه شاهد مطالعات قبلی بوده است.

اگرچه تکرر ادرار شبانه در ۸۲/۵٪ بیماران ما با تجویز سلکوسیب بهبود کامل یا نسبی یافت، باید تأکید کرد که نتیجه‌گیری قطعی در مورد تأثیر بخشی این درمان تنها با بررسی‌های آینده‌نگر شاهددار گسترده‌تر و با پی‌گیری طولانی مدت اثر سلکوسیب امکان‌پذیر است. ما تجویز سلکوسیب را به عنوان درمان کمکی، خصوصاً برای تکرر ادرار شبانه، همراه با درمان طبی استاندارد BPH پیشنهاد می‌کنیم.

Wang و همکاران التهاب مزمن مرتبط با upregulation موضعی سیکلواکسیژناز II رادر اپی‌تلیوم غده‌ای در بیماران مبتلا به BPH گزارش کرده‌اند (۱۶).

ایزوفرما سیکلواکسیژناز II در عروق کلیه ارجح است (۱۷) و مطالعات مختلف بیان (Expression) mRNA سیکلواکسیژناز II رادر بافت پروستات انسان نشان داده‌اند (۱۸ و ۱۹) که احتمال کارآیی بهتر مهارکننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز II نظیر سلکوسیب را مطرح می‌کند.

نقش سیکلواکسیژناز II در رشد و تغییر فنوتیپ سلولی، با توانایی آن در افزایش تولید پروستاگلاندین، پیش‌برد آنژیوژنز، مهار آپوپتوز و تعدیل التهاب در محیط اطراف سلول مربوط است (۱۹).

در فشارخون نرمال و هئوستاز طبیعی، پروستاگلاندین‌ها نقش کمی در حفظ جریان پلاسمایی کلیه دارند (۲۰). اما در بیماران دچار اختلال تعادل مایع (نارسایی کلیه، کبد یا قلب)، فشارخون بالا، نروپاتی انسدادی و افراد مسن وابستگی به پروستاگلاندین‌ها برای حفظ جریان پلاسمایی کلیه افزایش می‌یابد (۲۱ و ۲۲).

در این مطالعه، تنها یک دوز دارو در ساعت ۹ شب تجویز شد. بنابراین، اثر آن بر کارکرد کلیه تنها محدود به توزیع مجدد (redistribution) دفع مایع از شب به روز بود و بدون احتباس کلی مایع، حجم ادرار شبانه کاهش یافت (۱۴).

سلکوسیب با ۴ مکانیسم احتمالی تأثیر خود را اعمال می‌کند: (۱) کاهش تولید ادرار در کلیه (۲) کاهش شدت احساس ادرار در مثانه، افزایش آستانه احساس ادرار در CNS با تأثیر بر راه‌های آوران و وبران بین CNS و مثانه (۳) کاهش التهاب ناشی از BPH (۴)

## منابع

1. Roehborn Claus G, McConnell John D. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology and Natural History. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. Campbell-Walsh Urology. Vol 9<sup>th</sup> Edition. Philadelphia; SAUNDERS, 2007: 2727-2765.
2. Gerber Glenn S, Brendler Charles B. Evaluation of the Urologic Patients: History, Physical Examination, and Urinalysis. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. Campbell-Walsh Urology. Vol 1. 9<sup>th</sup> Edition. Philadelphia; SAUNDERS, 2007; 81-110.
3. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: report from Standardization Subcommittee of the International Continence Society. Neuro Urol Uro Dyn 2002; 21:179-183.
4. Tohru Araki, Teruhiko Yokoyama, and Hiromi Kumon. Effectiveness of A Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug for Nocturia on Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. Acta Med. Okayama 2004; 58(1):45-49.
5. Stewart RB, Moore MT, May FE, Marks RG, Hale WE. Nocturia: A Risk Factor for Falls in the Elderly. J Am Geriatr Soc 1992; 40:1217-1220.
6. Herbert RL, Jacobson HR, Fredin D, Breger MD. Evidences that Separate PGE2 Receptors Modulate Water and Sodium Transport in Rabbit Cortical Collecting Duct. AM J Physiol 1993; 265:643-50.
7. Maggi CA. Prostanoids as Local Modulators of Reflex Micturition. Pharmacol Res 1992; 25:13-20.
8. Wen SF. Nephrotoxicities of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. J Formos Med Assoc 1997; 96: 157-71.
9. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Voria G, Sciarra A. Distribution of Inflammation, pre-Malignant Lesions, Incidental Carcinoma in Histologically Confirmed Benign Prostatic Hyperplasia: a Retrospective Analysis. Eur Urol 2003; 43(2):164-75
10. Nickel JC, Downey J, Young I. Asymptomatic Inflammation and/or Infection in BPH. BJU Int 1999; 84:976-81.
11. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI. Proliferative Inflammatory Atrophy of the Prostate: implications for Prostatic Carcinogenesis. Am Pathol 1999; 155: 1985-1992.
12. Johnson TM, Jones K, Williford WO, Kutner MH, Issa MM, Lepor H. Changes in Nocturia from Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Secondary Analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. J Urol 2003; 170:145-148.
13. Kirby Roger, Lepor Herbert. Evaluation and Non Surgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters MD (Ed). Campbell- Walsh Urology. Vol 3. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia; SAUNDERS, 2007: 2766-2802.
14. Sanjai K Addla, Adebani B Adeyoju, Donald Neilson, Patrick O'Reilly. Diclofenac for Treatment of Nocturia Caused by Nocturnal Polyuria. European Urology 2006; 49: 720-726.
15. Al-Waili NS. Increased Urinary Nitrite Excretion in Primary Enuresis: Effects of Indomethacin Treatment on Urinary and Serum Osmolality and Electrolytes, Urinary Volumes and Nitrite Excretion. BJU Int 2002; 90: 294-301.
16. Wang W, Berg A, Damber JE. Chronic Inflammation in Benign Prostate Hyperplasia is Associated with Focal Upregulation of Cyclooxygenase-2, Bcl-2 and Cell Proliferation in Glandular Epithelium. Prostate 2004; 61:60-72.
17. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new Forms, new Inhibitors, and Lessons from the Clinic. Faseb J 2004; 18:790-804.
18. O'Neill GP, Ford AW. Expression of mRNA for Cyclooxygenase 1 and 2 in Human Tissues. FEBS Lett 1993; 330:156-160.
19. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase 2 and Prostate Carcinogenesis. Cancer Lett 2003; 191:125-135.
20. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Lotz U. Effect of Celecoxib and Diclofenac on Blood Pressure, Renal Function, and Vasoactive Prostanoids in Young and Elderly Subjects. J Clin Pharmacol 2002; 42:985-994.
21. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal Effect of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition in Normotensive Salt-Depleted Subjects. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 76-84.

## Efficacy of Celecoxib on Nocturia in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Falahatkar S.(MD), Mokhtari Gh.R.(MD), Asgari S.A.A.(MD), Noshad Kamran A.R.(MD), Nikpour S.(MD),  
Akbarpour M.(MD)

### Abstract

**Introduction:** Benign Prostatic Hyperplasia is a pathologic process and main reason for lower urinary tract symptoms in old men. Its most common sign is nocturia. BPH treatment has relative response to  $\alpha$ 1-blockers and 5- $\alpha$  reductase Inhibitors (25-39%). Celecoxib is used as a cyclooxygenase II allocated inhibitor, low price, available drug and could be effective in decreasing the incidence of Nocturia.

**Objective:** Survey efficacy of Celecoxib on nocturia in patients with Benign Prostatic Hyperplasia.

**Materials and Methods:** In this clinical trial study, among patients with LUTS suggestive of BPH, 40 men those had IPSS score  $\geq 8$  and prostate volume  $\geq 20\text{cm}^2$  were, enrolled. These patients had nocturia  $\geq 2$  despite previous standard medical treatment. Patients underwent primary uroflowmetry and received 100mg celecoxib at 9pm every night along with previous treatment for 1 month. Reevaluation of disease with second uroflowmetry and determining incidence of nocturia after treatment was performed. Statistical analysis was done by chi-square test, simple t-test, and pair t-test and krusskal-wallis test.

**Results:** Forty patients with mean age of  $64.3 \pm 7.7$  years were studied, mean prostate size of them was  $41.8 \pm 13.2\text{cm}^2$ , initial mean IPSS score was  $18.2 \pm 3.4$  and initial mean Qmax was  $12.5 \pm 2.5$  ml/s. 95% of patients complained nocturia twice at night. After receiving 100mg celecoxib during 1 month, Range of received answers were appraised. The effects after treatment were assessed: excellent reaction (nocturia disappeared or decreased by 2 or more voids/night), improved reaction (nocturia decreased by 1 void/night) and unchanged reaction, obtained in 70%, 12.5% and 17.5% in patients, respectively. Mean frequency of nocturia decreased from  $5.17 \pm 2.1$  before treatment to  $2.5 \pm 1.9$  after it ( $P < 0.0001$ ), Mean IPSS score and Mean Qmax of patients after treatment were  $15.5 \pm 4.2$  ( $P < 0.0001$ ) and  $12.9 \pm 2.7$  ml/s ( $P = 0.05$ ) respectively.

**Conclusions:** Improved or disappeared nocturia is 82.5% in patients. The result of our study advise to use celecoxib in combination with standard medical therapy for BPH as a useful alternative treatment.

**Key words:** Celecoxib/ Nocturia/ Prostatic Hyperplasia