

مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲ امتیاز بازآموزی به پزشکان عمومی تعلق می گیرد.

تازه‌های درمانی هیپرپلازی خوش خیم پروستات

دکتر ولیا . دهقانی^۱ - دکتر محمدرضا معین^۲

چکیده

هیپروتروفی پروستات شایعترین بیماری غده پروستات می باشد که شیوع آن ارتباط به سن افراد دارد و با افزایش سن شیوع آن نیز افزایش چشمگیری پیدا می کند ، بطوری که در دهه هشتاد زندگی شیوع آن نزدیک به ۹۰٪ می رسد . لذا آشنایی با این بیماری و روشهای مختلف درمان آن توسط ارولژیستها و پزشکان عمومی که در معرض تماس با این گونه بیماران می باشند نیز ضروری است . با توجه به روشهای جدید درمان هیپرتروفی پروستات که بیشتر در جهت درمان غیرتهاجمی و افزایش میزان موفقیت در درمان هستند مورد نظر است . همچنین آگاهی از روشهای نوین درمان این بیماری جهت راهنمایی بیماران و انتخاب روش مناسب درمان مفید به نظر می رسد.

مقدمه

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) شایعترین تومور خوش خیم در مردان است که شیوع آن وابسته به سن می باشد،

به طوری که در مردان بالای ۸۰ سال شیوع آن بالغ بر ۹۰٪ ولی به نظر می رسد . اتیولوژی بیماری کاملاً شناخته شده نمی باشد مولتی فاکتوریال و تحت کنترل عوامل هورمونی باشد. دو عامل مورد نیاز برای BPH وجود دی هیدروتستوسترون و سن می باشد . این بیماری یک پروسه هیپرپلاستیک توأم با افزایش تعداد سلولها می باشد . منشأ آن عمدتاً از بافت ترانزیشنال پروستات می باشد . روشهای تشخیصی مختلفی از جمله مطالعات یورودینامیک ، سونوگرافی ، بررسیهای آزمایشگاهی ، علائم و معاینات فیزیکی بیمار، شدت بیماری ، نیاز به درمان را مشخص می نماید . روشهای مختلف درمانی جهت BPH وجود دارد که بیمار قبل از درمان بایستی راجع به روشهای مختلف آن آگاهی داشته باشد . در مراحل اولیه بیماری که تنها علائم ملایم وجود دارد میتوان از روش انتظار استفاده کرد و از طرف دیگر در موارد شدید که بصورت سنگهای مثانه ، احتباس ادراری ، هماتوری یا عفونت مکرر مشاهده می گردد نیاز به عمل جراحی است . در بررسیهای اخیر دیده شده از آنجا که علائم اصلی بیماران مبتلا به PBH مثل تکرر ادرار ، تکرر ادرار در شب ، کاهش جریان ادرار و احساس عدم تخلیه ادرار می تواند به علل مختلفی از جمله

BPH ایجاد گردد. لذا مجموعه علائم فوق را تحت عنوان علائم مجاری ادراری تحتانی (LUTS) نامگذاری نموده‌اند. این عنوان علاوه بر تمایز مشکلات مربوط به پر و خالی شدن مثانه (Filling & Voiding) پزشک را قادر به تشخیص بهتر، ارزیابی و مراقبت، درمان دقیقتر بیماران مبتلا به LUTS می‌نماید. لذا در این مقاله روشهای مختلف درمانی و مکانیسم عملکرد آنها که اخیراً نیز در کنگره سراسری انجمن ارولوژی آمریکا مورد بحث قرار گرفته است، ارائه میگردد.

تازه‌های درمان هیپروفی پروستات

تا چندی پیش چند روش درمانی به منظور درمان بیماریارانی که از LUTS رنج می‌بردند در دسترس بود. روشهای غالب درمان عبارت بودند از تحت نظر قرار دادن به همراه اطمینان دادن با بیمار، کاهش مصرف شبانه مایعات، ورزشهای کف لگن و هنگامی که علائم بیمار شدت زیادی پیدا می‌کرد بیمار کاندید عمل جراحی می‌شد. روش جراحی انتخابی TURP (رزکشن پروستات از طریق داخل مجرا) بود و موفقیت این روش از طریق یافته‌های یورودینامیک (مطالعه عملکرد مثانه و خروجی مثانه هنگام پر و خالی شدن مثانه) تعیین می‌شد. طبق بررسی که بر روی یک سری از بیماران به منظور تعیین ارتباط یافته‌های یورودینامیک با نتایج درمان بیماران درمان شده به روش TURP صورت گرفت، مشخص شد که نتیجه عمل در بیماریارانی که قبل از TURP انسداد داشته‌اند بهتر از بیماریارانی است که قبل از عمل فاقد انسداد بودند. از آنجا که ۴۰٪ از مردان مبتلا به LUTS طبق مطالعات یورودینامیکی که قبل از عمل صورت گرفته فاقد انسداد بودند، TURP نمی‌تواند بهترین روش درمان باشد. Vicentini و همکاران^(۱) مطالعه‌ای را به منظور بررسی نتایج درمانی مردان سمپتوماتیک با پروستات بزرگ (میانگین ۶۳ گرم) که تحت عمل جراحی پروستاتکتومی باز قرار گرفته بودند از طریق پیگیری ۲۶ ماهه پس از عمل انجام دادند که طبق گزارشات آنها رفع کامل علائم بیماران به وسیله بهبود شاخصهای یورودینامیک از نظر شدت جریان ادرار، فشار ادرار پس از پروستاتکتومی استنتاج می‌شود آنان پیشنهاد نمودند که پروستاتکتومی باز باید به عنوان روش Gold standard در درمان

مبتلایان به LUTS مدنظر قرار گیرد. البته علیرغم بهبود علائم و وضعیت یورودینامیک شواهد عینی اندکی نیز مبنی بر اثر سوء درمانهای جراحی بر فانکشن جنسی در این بیماران وجود دارد. Petch و همکاران^(۲) بر روی ۶۸ بیمار، عملکرد جنسی را به دنبال TURP مورد مطالعه قرار داده و مشاهده کردند که ۱۳ بیمار علی‌الرغم بهبودی علائم دچار مشکلاتی در عملکرد جنسی شدند و محققان بر اهمیت توضیح احتمال ایجاد اختلال فعالیت جنسی پس از TURP به بیماران قبل از عمل تأکید داشتند. امروزه درمانهای دارویی به عنوان الترناتیو روشهای جراحی در بیماریارانی که در مراحل ابتدایی بیماری قرار دادند وجود دارد که شامل مهارکننده‌های گیرنده‌ها آلفا-۱ آدرنرژیک و مهارکننده‌های ۵-آلفا رداکتاز (مثل Finasteride) می‌باشند. اگرچه تجربیات گرانمایی در مورد استفاده از این داروها به ویژه مهارکننده‌های آلفا آدرنرژیک وجود دارد ولی اخیراً مکانیسم دقیق عمل آن در بهبود علائم LUTS مشخص شده است. مهارکننده‌های آلفا ممکن است از طریق اعصاب مرکزی (مغز و نخاع)، اثر مستقیم بر عضله دترسور و یا اثر بر مجرای پروستاتیک و خروج ادرار از مثانه سبب بهبود علائم LUTS گردد اثرات این داروها ظرف چند هفته اول پس از شروع درمان کاملاً مشهود است ولی تعیین اثربخشی طولانی مدت آنها مشکل می‌باشد. زیرا درمان با پلاسبو در ۳۰-۲۰٪ از مردان مبتلا به BPH مؤثر بوده است. اگرچه آلفابلوکرها به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به LUTS مورد استفاده قرار می‌گیرند ولی Finasteride به ویژه در افراد مسن بهتر تحمل می‌شود.

Blander و همکارانش^(۳) به منظور بررسی اثر یک نوع آلفا بلوکر به نام ترازوسین بر روی بروز زن مربوط به عضلات صاف پروستات خرگوش، زنجیره سنگین میوزین (MHC) را به عنوان یک علامت در نظر گرفتند و به این نکته دست یافتند که ترازوسین سبب کاهش بروز MHC در پروستات خرگوش می‌شود و بنابراین پیشنهاد کردند که ممکن است اثر آلفابلوکر در تغییر عملکرد LUT (مجاری ادراری تحتانی) مربوط به بروز زن ماهیچه صاف باشد. مطالعه مشابهی در کره توسط Teon و

می‌گردد. شایعترین اثر جانبی ترازوسین سرگیجه (در ۳۲٪ بیماران) و ضعف (در ۲۹٪ بیماران) می‌باشد. در این مطالعه در هر سال حدود ۱۲٪ از بیماران موفق به ادامه درمان در طی این مدت نشدند. تقریباً در ۵۰٪ از بیماران، مطالعه در طی این ۴ سال تکمیل گردید. تعدادی از بیماران علاقه‌مند به گرفتن درمان گیاهی قبل از شروع درمان با یک آلفا بلوکر بودند.

Marks و همکارانش^(۷) درمانهای رایج گیاهی را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه، ۴۴ مرد مبتلا به LUTS بطور راندوم طی یک دوره ۶ ماهه تحت درمان (Sow Palmetto extract) یا پلامبو قرار گرفتند و پیگیری بیماران از طریق بیوپسی پروستات در ۴۱ مرد صورت گرفت. اثر جانبی سوء در مصرف کنندگان SPE مشاهده نشد و بررسی ۲۶ نمونه مختلف خون از نظر آنالیز هورمونی، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. اگرچه بهبود علائم در گروه مصرف کننده SPE بهتر از مصرف کنندگان پلامبو بود ولی تغییر قابل توجهی در میزان جریان ادرار و مقدار ادرار باقیمانده دیده نشد. پس از ۶ ماه، ۱۹ مورد از ۲۱ بیمار مصرف کننده SPE بطور راندوم برای ادامه این درمان انتخاب شدند و محققان نتیجه گرفتند که درمان SPE در اکثر بیماران مطلوب و قابل قبول و نسبتاً مؤثر می‌باشد.

درمان با امواج کوتاه میکروویو از طریق مجرای TUMT

عموماً به نظر می‌رسد که بیماران مبتلا به LUTS به همراه انسداد با درمانهایی جایگزین کم‌تهاجمی‌تر مثل ترموتراپی پروستات (گرم کردن پروستات یا میکروویو) پاسخ می‌دهند.

Shariat & Coworkers^(۸) اثر ۶ ماهه ترموتراپی پروستات

از طریق مجرای و درمان با ترازوسین در ۱۰۳ مرد با علائم LUTS و BPH را مورد مقایسه قرار دادند. اگرچه گروه مصرف کننده ترازوسین بهبودی بیشتری از نظر علائم، میزان جریان ادرار و کیفیت زندگی در اوایل دوره درمانی داشتند ولی پس از ۶ ماه، نتایج کلینیکی طولانی مدت در گروه تحت درمان با روش میکروویو بهتر بود.

درمان با میکروویو که تحت بیحسی موضعی و حتی در بیماران غیربستری قابل انجام است می‌تواند پیشرفتهای قابل

همکاران^(۹) انجام و به این نتیجه رسیدند که ترازوسین با دوز کم سبب تحریک آپوتوز (مرگ سلولی) در مردان مبتلا به BPH می‌گردد. و هنگامی که آنها در یک مطالعه Case-control نمونه‌های پروستات بدنال TURP را در ۳۸ مرد تحت درمان با دوز پائین (۲-۱ mg/day) ترازوسین با گروه کنترل مقایسه کردند، مشاهده نمودند که اندکس مرگ سلولی (apoptotic index) هم در استروما هم در لایه اپی‌تلیال نمونه‌های بیماران تحت درمان با دوز پائین داروی ترازوسین بالاتر از گروه کنترل بود. مطالعه Glassman و همکاران^(۱۰) نیز اثر آلفا بلوکرها را بر تحریک آپوتوز در مبتلایان به BPH نشان داد، آنها اثر ترازوسین را با یا بدون Finasteride بر روی اندکس مرگ سلولی در مبتلایان به BPH مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که داروهای فوق یک اثر بالقوه در تحریک و افزایش اندکس مرگ سلولی در پروستات دارند و این اثر با مصرف همزمان دو داروی فوق بیش از اثر ترازوسین به تنهایی می‌باشد. مهارکننده‌های گیرنده آلفا ممکن است علائم مردان مبتلا به LUTS را هم در بیماران با انسداد ثابت شده خروجی مثانه و هم در بیماران فاقد انسداد بهبود بخشد. دکتر Chapple در نشست انجمن یورودینامیک و ارولوژی زنان (SUFU) اظهار داشتند که ۹۰٪ مردان مبتلا به LUTS که دارای انسداد قابل اثبات می‌باشد و ۷۰٪ آنها بی‌اثر است. انسداد هستند به آلفا بلوکرها جواب می‌دهند. یک مطالعه آینده نگر در اروپا در حال ارزیابی اثر آلفا بلوکرها در ۲۵۰۰۰ مرد مبتلا به LUTS می‌باشد، ولی همانطور که قبلاً ذکر شد عقیده عمومی بر این است که آلفا بلوکرها می‌توانند به عنوان خط اول درمان فارماکولوژیک در مردان مبتلا به LUTS بدون ارزیابی عملکرد مجاری تحتانی ادرار مورد توجه باشند. یک جزء اساسی هر درمانی پذیرش آن روش درمانی توسط بیمار می‌باشد. در مطالعه که توسط Olson و همکاران^(۱۱) از طریق پیگیری ۴۸ ماهه ۶۶ مرد مصرف کننده ترازوسین انجام گرفت. آنها دریافتند که ترازوسین با دوز روزانه ۲۰-۱۰ mg به خوبی توسط بیماران تحمل گشته و باعث بهبود اسکور هیپرتروفی پروستات (پیشنهادی توسط انجمن ارولوژی آمریکا) طی درمان ۴۸ ماهه

توجهی در درمان BPH ایجاد کند البته هنوز مطالعات طولانی مدت بیشتری مورد نیاز می‌باشد.

چه زمانی درمان باید شروع شود؟

بحث در مورد زمان مناسب شروع درمان برای بیماران مبتلا به LUTS همچنان ادامه دارد عقیده عمومی بر این است که هنگامی که LUTS بر کیفیت زندگی اثر گذاشت باید به فکر درمان افتاد اما نظریه‌هایی مبنی بر اینکه انسداد خروجی مثانه در طولانی مدت ممکن است سبب تغییرات ساختمانی در مثانه و بدنبال آن موجب اختلال عملکرد مثانه گردد نیز وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط Levin و همکارانش^(۹) بر روی نمونه‌های بیوپسی مثانه بیماران مبتلا به انسداد ادراری که از BPH و LUTS رنج می‌بردند و مقایسه آنها با گروه هم‌سنی که اختلال عملکرد ارولوزیک نداشتند صورت گرفت تغییرات فونکسیون قابل توجهی در مثانه مردان مبتلا به BPH گزارش گردید که شامل:

- ۱- کاهش توانایی شبکه در سارکوپلاسمیک در ذخیره و آزاد سازی کلسیم
- ۲- اختلال عملکرد میتوکنندری می‌باشد

این تغییرات عملکرد سلولی بحث پیرامون اینکه بیماران با چه شدتی از LUTS باید مورد ارزیابی و درمان قرار گیرند را برمی‌انگیزد و اهمیت گرفتن شرح حال دقیق در مورد BPH را مشخص می‌سازد. یک مطالعه در ژاپن توسط Inui و همکارانش^(۱۰) تغییرات هیستولوژیک در مثانه، هیپرتروفی مثانه و BPH را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه ۲۶ مرد قبل از عمل تحت بررسیهای یورودینامیک و اولتراسونوگرافی مثانه به منظور تعیین وزن مثانه قرار گرفتند که ما بین وزن تخمینی مثانه از طریق سونوگرافی و اندازه‌گیری کمپلیانس دیواره مثانه (توانایی مثانه در ذخیره مقدار نرمال ادرار در فشار پائین) رابطه معنی داری یافت شد و مشخص گردید که این افزایش در وزن مثانه و کاهش کمپلیانس دیواره بدلیل افزایش بافت همبندی (کلاژن) در اثر انسداد پائینتر از مثانه (مثل BPH) می‌باشد. این نتایج اهمیت این موضوع که مردان مبتلا به LUTS در خطر تغییرات عملکردی پیشرونده مثانه (مثل کاهش کمپلیانس

پیشرونده دیواره مثانه می‌باشند را مشخص می‌سازد. عموماً مطالعات دقیق یورودینامیک به منظور تأیید وجود یا عدم وجود انسداد در محل پروستات و در صورت وجود، تعیین شدت آن به کار می‌روند. بررسیهای یورودینامیک ممکن است در مشخص کردن مردان مبتلا به LUTS که در معرض خطر آسیب کلیوی (بدلیل فشار بالای مثانه در اثر کاهش کمپلیانس آن) هستند با نشان دادن افراد با انسداد خروجی شدید از طریق مشاهده نورموگرام مطالعات فشاری جریان بکار رود ولی اکثر پزشکان عقیده دارند که بررسیهای یورودینامیک، قبل از درمان LUTS فقط برای بیماران پیچیده لازم است و در بیماران روزمره و عادی احتیاجی به این بررسیها قبل از شروع درمان نمی‌باشد. زیرا مابین انسداد ناشی از BPH با اندازه پروستات، مقدار ادرار باقیمانده یا تظاهرات سیستوسکوپییک غده پروستات رابطه‌ای وجود ندارد. در مطالعه ای نیز Coworker و Kirby^(۱۱) به منظور تعیین رابطه اندازه پروستات با میزان پاسخ به رمان دارویی انجام است، محققان در یک مطالعه مولتی‌سنترال، ۴ گروه از مردان مبتلا به BPH علامتدار را به مدت یک سال مورد بررسی قرار دادند. مردان مورد مطالعه به صورت راندوم تحت درمان با یک آلفا بلوکر به تنهایی Finasteride و doxozosin به تنهایی، ترکیب doxozosin و Finasteride و پلاسبو قرار گرفتند. نتایج گروه تحت درمان با Finasteride با گروه پلاسبو تفاوت معنی داری نداشت. و نیز اندازه پروستات در میزان پاسخ به آلفابلوکرها تأثیر نداشت. به همین سبب این نظر عمومی که مردان با پروستاتهای بزرگتر شانس بیشتری برای پاسخ‌دهی به درمان با Finasteride دارند مورد شک قرار می‌گیرد و عدم ارتباط بین اندازه پروستات با مصرف آلفابلوکرها کاربرد وسیع آلفابلوکرها در مردان مبتلا به LUTS را تأکید می‌نماید.

در یک مطالعه کیفیت زندگی که توسط Boyle و همکاران^(۱۲) به منظور بررسی احساس بیماران مبتلا به BPH که تحت درمان دارویی قرار داشتند صورت گرفت. محققان ۴ گروه درمانی را مورد مقایسه قرار دادند: آلفابلوکر به تنهایی و Finasteride، doxazosin ترکیب آلفابلوکرها و Finasteride و پلاسبو. و شاخصی را تحت عنوان شاخص تأثیر

۲- جراحی باز، TURP، درمان از طریق TUMT با آلفابلوکرها و مهارکننده‌های آنزیم ۵-آلفاردوکتاز فقط، چند روش از روشهای درمانی هستند که در حال حاضر در درمان مبتلایان به LUTS بکار میروند.

۲- یک شرح حال گرفتن دقیق در مورد LUTS برای تعیین زمان شروع درمان، نه تنها به منظور برطرف کردن علایم و بهبود کیفیت زندگی لازم است بلکه جهت ممانعت از اثرات منفی بیماری بر روی کمپلایانس دیواره مثانه نیز امری مهم و حیاتی می‌باشد.

BPH (BPH Impact Index) به منظور این ارزیابی به کار گرفتند. اکثر بیماران مصرف کننده doxazosin به تنهایی بهبود قابل توجهی در کیفیت زندگی و BPH Impact Index داشتند و از ترکیب doxazosin با Finasteride اثر بهتری نسبت به مصرف doxazosin به تنهایی بدست نیامد. ضمناً مصرف تنهای Finasteride در مقایسه با مصرف پلاسبو اثر قابل توجهی در بهبود کیفیت زندگی و BPH Impact Index نداشت.

نتیجه گیری

۱- استفاده از عنوان LUTS به منظور توصیف علایم همراه با BPH این اجازه را به پزشکان می‌دهد که مابین اختلالات تخلیه و پر شدن مثانه افتراق قائل شوند.

REFERENCES

- 1-Vicentini C, Tubaro A, Romano G, et al: *An evaluation of openprostatectomy by modern criteria* [Abstract 1171]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 2-Petsch MJ, Schulze H *Quality of erection does change after TURP: results of a prospective clinical study*. [Abstract 446]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 3-Blander DS, Boetticher NC, Vasquez DJ, et al: *Terazosin administration alters myosin heavy chain expression in rat prostate*. [Abstract 194]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 4-Jeon SS, Kang IM, Bae EK, et al: *Can prostatic apoptosis be induced with low dose terazosin in benign prostate hyperplasia (BPH)?* [Abstract 466]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 5-Glassman DT, Chon JK, Borkowski A, et al: *Effect of finasteride and terazosin on apoptotic and proliferative indices in benign prostate hyperplasia (BPH)*. [Abstract 193]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 6-Olson P, Stomberg W, Roehrborn CG: *The long-term safety and efficacy of Terazosin administered once daily in men with symptomatic BPH: Results of a 48 month extension study*. [Abstract 531]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 7-Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML, et al: *Clinical effects of saw palmetto extract in men with symptomatic BPH*. [Abstract 534]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 8-Shariat S; Djavan B; Ghawidel K, et al: *High energy transurethral microwavethermotherapy (TUMT) versus alpha blocker treatment for BPH: a prospective randomized clinical trial*. [Abstract 441]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 9-Levin RM, Haugard N, Mogavero L, et al: *Biochemical evaluation of obstructive bladder dysfunction in men secondary to BPH*. [Abstract 461]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 10-Inui E, Kojima M, Inaba M, et al: *Histologic changes in bladder detrusor in benign prostatic hyperplasia: significant correlation with bladder hyperplasia*: [Abstract 471]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 11-Kirby R, Roehrborn C, Erik Altwein JE, et al: *Impact of prostate size on response to medical therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)*. results of the predict trial. [Abstract 523]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.
- 12-Boyle P, Altwein JE, Bartsch G, et al: *Patient perceptions of the effect of medical therapy for benign prostatic hypertrophy (BPH) in the Predict trial*. [Abstract 525]. 94th American Urological Association Meeting, Dallas, TX, 1999.