

آیا اضافه کردن آنتی کولینرژیک به رژیم درمان مبتلایان به هیپریپلازی خوش خیم پروستات مفید است؟

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۱/۳۰ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲

چکیده

هدف: هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه اثر درمان ترکیبی آلفابلوکر و آنتی کولینرژیک با درمان آلفابلوکر در بیماران مبتلا به هیپریپلازی خوش خیم پروستات است.

روش‌ها: این بررسی بصورت کارآزمایی بالینی یک سو کور بر روی ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به هیپریپلازی خوش خیم پروستات که به بیمارستان امام علی (ع) زاهدان مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و به یک گروه تامسولوسین با دوز ۰/۴ mg/d به همراه تولترودین و به گروه دیگر همین میزان تامسولوسین به همراه پلاسبو داده شد. هر دو گروه پیش و ۶ ماه پس از درمان از نظر علائم بالینی، بهبود سطح زندگی و رضایت مندی از درمان بررسی شدند. سپس اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز شد.

نتایج: دو گروه از نظر دموگرافیک و شاخص‌های اساسی مانند حد PSA، PVR، اولیه و حجم پروستات یکسان بودند. میزان نمره بین المللی علائم پروستات (IPSS) قبل از درمان در دو گروه تفاوتی نداشت ولی پس از ۶ ماه درمان، این میزان در آن دسته از بیماران که تولترودین مصرف می‌کردند، بهبود معناداری نسبت به گروه پلاسبو داشت ($p=0/0008$).
بحث: به نظر می‌رسد که ترکیب آلفابلوکر با آنتی کولینرژیک در بیماران مبتلا به هیپریپلازی خوش خیم پروستات می‌تواند به عنوان یک درمان اولیه مناسب یا به عنوان درمان آلترناتیو پس از شکست درمان‌های مرسوم استفاده گردد.

کلمات کلیدی: هیپریپلازی خوش خیم پروستات، آلفابلوکر، آنتی کولینرژیک

افشین مرتضوی^{۱*}، فرامرز فاضلی^۲ و
سحر یوسف نژاد^۳

^۱استادیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران
^۲دانشیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران
^۳پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

* نویسنده مسئول:

استادیار، گروه اورولوژی، بیمارستان علی‌بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

۰۵۴-۳۳۴۱۱۲۶۰

E-mail: Parisa_Vosoughi93@yahoo.com

مقدمه

داروهای آنتی کولینرژیک در درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات توسط بسیاری از Guideline ها پیشنهاد نمی شود.^{۱۸} ما تصمیم گرفتیم برای ارزیابی امنیت و کارایی درمان ترکیبی، مقایسه ای بر درمان تکی با تامسولوسین و درمان ترکیبی آلفابلوکر به همراه یک داروی آنتی کولینرژیک در بیماران با علائم تحریکی غالب انجام دهیم.

روش‌ها

این مطالعه یک بررسی کارآزمایی بالینی یک سو کور در مدت زمان ۶ ماه و برای مقایسه میزان تاثیر درمان ترکیبی آلفابلوکر و آنتی کولینرژیک با درمان آلفابلوکر در بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات می باشد. بیماران انتخاب شده در این مطالعه افراد با سن بین ۴۰ تا ۷۰ سال هستند که تشخیص قطعی BPH برای آنها مطرح شده است. این افراد از مراجعه کنندگان به کلینیک ارولوژی بیمارستان امام علی (ع) شهر زاهدان انتخاب شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه تامسولوسین با دوز ۰/۴ mg/d به همراه تولترودین و به گروه دیگر همین میزان تامسولوسین به همراه پلاسبو داده شد. داروهای مورد استفاده ساخت یک شرکت داروسازی بود. بیماران پس از اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند و از گروهی که در آن قرار داشتند مطلع نبودند. پس از اتمام مدت مطالعه، بیماران هر دو گروه از نظر علائم بالینی، بهبود سطح زندگی و رضایت مندی از درمان از طریق پرسشنامه IPSS (International Prostate Symptom Score) بررسی شدند و با نمره آنها پیش از شروع درمان مقایسه گردید. جهت مقایسه شاخص‌های کمی بین گروهها از آنالیز واریانس یک طرفه و آنالیز واریانس مکرر و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای مربع تحت نرم افزار SPSS استفاده شد.

نتایج

سه بیمار از گروه تک درمانی و یک بیمار از گروه درمان ترکیبی مطالعه را کامل نکردند. هیچ تفاوت معناداری در سن، میزان PVR، میزان PSA اولیه و حجم پروستات بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

هیپرپلازی خوش خیم پروستات، چهارمین بیماری شایع مردان بالای ۵۰ سال می باشد.^۱ با افزایش سن مردان، میزان شیوع این بیماری نیز افزایش می یابد.^۲ اگرچه این بیماری خطری برای حیات بیمار به شمار نمی رود ولی علائم بالینی به وجود آمده باعث کاهش کیفیت زندگی بیمار می گردد.^۳ قریب به نیمی از بیماران علائم ذخیره ای ادراری را تجربه می کنند.^{۴، ۵} تکرر ادرار روزانه و شبانه برای بیماران بسیار آزار دهنده می باشد.^۶

شایع ترین درمانی که برای این بیماران مورد استفاده قرار می گیرد آلفابلوکرها می باشند که در اغلب مردان با انسداد خروجی مثانه علامتدار مؤثرند؛ با اینحال، شماری از بیماران از علائم مقاوم شکایت دارند.^۷ درمان مرسوم برای هیپرپلازی خوش خیم پروستات شامل درمان دارویی با مسدود کننده های آلفاآدرنرژیک، فیناستراید، درمان دارویی ترکیبی یا جراحی پروستات از طریق مجرا می باشد.^۸ آلفابلوکرها در بسیاری از بیماران با نتایج عالی تجویز می شوند اما برخی از بیماران، به ویژه بیماران مسن، دچار عوارض جانبی مانند سرگیجه، خستگی، سردرد و افت فشار خون وضعیتی می گردند که می تواند استفاده از این داروها را محدود نماید.^۹ از طرفی برای دستیابی به حداکثر اثر، نیاز به استفاده طولانی مدت می باشد.^{۱۰}

آنتاگونیست های α_1 -آدرنرژیک انتخابی، عضلات صاف پروستات و گردن مثانه را بدون تاثیر بر عضله دترسور دیواره مثانه شل می کنند؛ در نتیجه مقاومت در برابر جریان ادرار را بدون به خطر انداختن انقباض مثانه کاهش می دهند.^{۱۱، ۱۲} عصب دهی کولینرژیک پاراسمپاتیک در غده پروستات اثر مهمی در رشد و ترشح از اپیتلیوم پروستات دارد^{۱۳} در حالی که عصب دهی نورآدرنرژیک سمپاتیک مؤثر در انقباض عضله صاف و علتی برای انسداد خروجی مثانه و ایجاد کننده هیپرپلازی خوش خیم پروستات می باشد.^{۱۴، ۱۵} به علاوه، تحریک شدید سمپاتیک با تحریک فاکتورهای رشد اپیدرمال در پروستات، دارای عملکرد تروفیک بر رشد پروستات است.^{۱۶}

با توجه به شیوع بالای علائم ذخیره ای در این بیماران و اثر شدید آن بر کیفیت زندگی ایشان و داروهای موجودی که بر بیش فعالی دترسوری مؤثرند، به نظر منطقی می رسد که برای این دسته از بیماران، داروهای آنتی موسکارینی تجویز شود.^{۱۷} استفاده از

جدول ۱: مشخصات بیماران و ویژگی‌های بیماری

میزان <i>p</i>	درمان ترکیبی میانگین \pm انحراف معیار	تک درمانی میانگین \pm انحراف معیار	نام متغیر
NS	۸/۸۷ \pm ۶۳/۷۹	۹/۰۳ \pm ۶۴/۳۸	سن بیمار (سال)
NS	۹/۰۳ \pm ۳۶/۷۰	۱۳/۱۶ \pm ۳۶/۶۳	حجم پروستات (میلی لیتر)
NS	۱/۱۹ \pm ۱/۸۳	۱/۲۳ \pm ۱/۷۰	میزان PSA اولیه (ng/ml)
NS	۲۰/۵۹ \pm ۴۸/۷۱	۲۳/۵۲ \pm ۴۹/۱۶	میزان PVR (میلی لیتر)

جدول ۲: میزان IPSS پیش و پس از مداخله دارویی

پس از درمان	پیش از درمان	گروه تک درمانی
۱۱-۲۴	۱۷-۳۳	محدوده
۱۸/۶ \pm ۴/۹	۲۱/۵ \pm ۵/۶	میانگین \pm انحراف معیار
۹-۱۹	۱۴-۲۸	گروه درمان ترکیبی محدوده
۱۷/۳ \pm ۳/۶	۲۵/۱ \pm ۶/۸	میانگین \pm انحراف معیار

در مطالعه ای که کاویانی و همکارانش با عنوانی مشابه انجام دادند، میزان IPSS در هر دو گروه به طور چشم گیری بهبود یافت ولی این میزان در گروه درمان ترکیبی بیشتر بود.^{۱۹} مطالعه دیگری توسط پوررضا و همکارانش انجام شد که در آن به بررسی نقش سیلدنافیل پرداختند. بهبود علائم ذخیره ای در گروهی که تحت درمان ترکیبی (تامسولوسین و سیلدنافیل) قرار داشتند مشاهده شد.^{۲۰}

در مطالعه ای که Woong J و همکارانش بر روی درمان ترکیبی بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات انجام دادند به نتایجی مشابه با مطالعه ما دست یافتند.^{۲۱} مطالعه دیگری توسط Bekir S و همکارانش طراحی شد که در آن بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تامسولوسین دریافت کردند و برای گروه دوم، علاوه بر تامسولوسین، پوروپرون نیز تجویز شد. نتیجه حاصل از این مطالعه، کاهش معنادار IPSS و افزایش کیفیت زندگی در گروه بیماران با درمان ترکیبی بود.^{۲۲} مطالعات مشابه دیگری توسط Nishizawa O و همکارانش و

میانگین IPSS کل قبل از درمان در گروه تک دارویی ۲۱/۵ با انحراف معیار ۵/۶ و در گروه درمان ترکیبی ۲۵/۱ با انحراف معیار ۶/۸ بود. این میزان پس از درمان ۶ ماهه در گروه تک درمانی ۴/۹ \pm ۱۸/۶ بود؛ در گروه درمان ترکیبی نیز پس از درمان ۶ ماهه این میزان به ۳/۶ \pm ۱۷/۳ رسید. آزمون‌های آماری نشان دهنده بهبود قابل ملاحظه در میزان IPSS در گروه درمان ترکیبی بود (۰/۰۰۰۸ p =)؛ در حالی که در گروه تک درمانی تفاوت معناداری مشخص نشد (۰/۱۲۸ p =). جدول ۲ میزان IPSS را در دو گروه پیش و پس از درمان خلاصه نموده است.

بحث و نتیجه گیری

علائم مجاری ادراری تحتانی مرتبط با BPH به طور واضحی کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. برای این بیماران علائم ذخیره ای مانند تکرر ادرار روزانه و شبانه آزار دهنده می‌باشد. حدود ۵۰ درصد از بیماران این علائم را تجربه می‌کنند. با این حال بیشتر درمان‌های مورد استفاده بر روی علائم انسدادی موثر هستند.

گیرد و این داروها باید با احتیاط مصرف شوند. در واقع، داروهای آنتی کولینرژیک بدون بالا بردن میزان بروز رتانسیون ادراری حاد در بیماران انتخاب شده، علایم مثانه بیش فعال را بهبود می‌بخشد.

به نظر می‌رسد ترکیب آلفابلوکر و آنتی کولینرژیک در بیماران با LUTS مطرح کننده BPH که نیاز به یک انتخاب درمانی معقول دارند می‌تواند درمانی مناسب به عنوان درمان اولیه و یا یک درمان آلترناتیو پس از شکست درمان با آلفابلوکرها به تنهایی باشد و موجب رتانسیون ادراری نگردد؛ با اینحال، انجام مطالعات گسترده تر با بازه زمانی بیشتر و همچنین بررسی سایر داروهای این دسته و توجه به عوارض دارویی در افراد مختلف توصیه می‌شود.

همچنین Filson CP و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به BPH صورت گرفت که همگی موید این مطلب بود که اضافه کردن یک آنتی کولینرژیک به درمان مرسوم این بیماران، به طور واضح علایم و پارامترهای ادراری را بهبود می‌بخشد.^{۲۳ و ۲۴}

مطالعه ما نیز نشان می‌دهد که بهبود IPSS شامل علایم تحریکی در بیمارانی که علاوه بر آلفابلوکر، آنتی کولینرژیک نیز دریافت داشتند به صورت معناداری بیشتر از بیمارانی بود که تنها آلفابلوکر مصرف می‌کردند؛ با اینحال، کتراتندیکاسیون‌های مصرف داروهای آنتی کولینرژیک در بیماران انسدادی که در معرض خطر رتانسیون ادراری و Bladder Outlet Obstruction قرار دارند باید مدنظر قرار

References

1. Issa MM, Fenter TC, Black L, Grogg AL, Kruep EJ. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older. *Am J Manag Care*. 2006 Mar;12(4 Suppl):S83-9.
2. Garraway WM¹, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*. 1991 Aug 24;338(8765):469-71.
3. de la Rosette JJ¹, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, de Wildt M. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*. 2001 Sep;40(3):256-63; discussion 264.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167.
5. Reynard JM. Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? *Curr Opin Urol*. 2004 Jan;14(1):13-6.
6. Jolleys JV¹, Donovan JL, Nanchahal K, Peters TJ, Abrams P. Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *Br J Urol*. 1994 Nov;74(5):551-5.
7. Lee, J. Y., Kim, H. W., Lee, S. J., Koh, J. S., Suh, H. J. and Chancellor, M. B. (2004), Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU International*, 94:817-820.
8. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 26;338(9):557-63.
9. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-47.
10. Andersen JT¹, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997 Jun;49(6):839-45.
11. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-47.
12. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1029-35.
13. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994; p 3-13.
14. Pennefather JN¹, Lau WA, Mitchelson F, Ventura S. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol*. 2000 Aug;20(4):193-206.
15. Lepor H. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 7:S3-S11.

16. Ravindranath N, Wion D, Brachet P, Djakiew D. Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. *J Androl*. 2001 May-Jun;22(3):432-43.
17. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ*. 1994 Apr 9;308(6934):929-30.
18. Novara G, Galfano A, Gardi A, Ficarra V, Boccon-Gbod L, Artibani W. Critical review of the guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *Eur Urol* 2006; 418-429.
19. Kaviani Ali, Golshan Alireza, Javanmard Babak. Safety and efficacy of combined therapy with anticholinergic and alpha-blocker in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Ann military*. 2009 Jan; 7 (4): 268-71.
20. Poorreza Farshid, Mokhtari Gholamreza, Falahatkar Siavash. The effect of adding sildenafil to alpha-blockers to early resolution of urinary retention in BPH. *J GUMS*. 2007 Sep; 17 (68): 57-62.
21. Woong Jin Bae, Jang Ho Bae, Yong Sun Choi, Su Jin Kim, Hyuk Jin Cho, Sung Hoo Hong, Sae Woong Kim, Tae-Kon Hwang, Ji Youl Lee. Long-term alpha-blockers and anticholinergic combination treatment for men with lower urinary tract symptoms in real-life practice. 2012; 44 (4): 1077-1084.
22. Bekir S, Erdemir F, Atilgan D, Firat F, Uluocak N, Erkorkmaz U. The effects of anticholinergic and alpha blocker combination therapy on male sexual functions and lower urinary tract symptoms in patients with BPH. *HealthMed* 2013; 7 (3): 29-31.
23. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O. Randomized Controlled Trial to Treat Benign Prostatic Hyperplasia with Overactive Bladder Using an Alpha-blocker Combined with Anticholinergics. *LUTS* 2011; 3: 29-31.
24. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with α -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol*. 2013 Dec;190(6):2153-60.