

# پیجیوم آفریکانوم در درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات

دکتر محمد سیاح: انستیتو پاستور ایران

پیوندی تشکیل می‌شود و همچنین دارای سلول‌های عضلانی صاف می‌باشد (شکل ۱). غده پروستات در زمان بلوغ تحت تاثیر هورمون دی‌هیدروتستوسترون (DHT) رشد می‌کند. DHT از تاثیر آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز (موجود در پروستات) بر تستوسترون ایجاد می‌شود. یافته‌های جدید نشان می‌دهد که DHT به‌طور مستقیم بر پروستات اثر نمی‌کند بلکه به‌واسطه تحریک تولید فاکتورهای رشد، موجب رشد و بلوغ پروستات می‌گردد. در عین حال بعضی فاکتورهای رشد مثل basic fibroblast growth factor (b-FGF) که مهم‌ترین فاکتور رشد موجود در پروستات است، تحت کنترل هورمون‌های جنسی نیستند. در واقع DHT با اتصال به گیرنده‌های خود در پروستات موجب تحریک تولید و ترشح فاکتورهای رشد می‌شود که این فاکتورها موجب رشد و تمایز سلولی

غده پروستات یک غده ترشحی (اکزوکراین) و ارگان جنسی مردانه است که در زیر مثانه قرار داشته و نقش تولید و ترشح مایع منی (جهت حفظ Fluidity و بقاء اسپرم) به داخل مجرای خروج ادرار در نزدیکی پروستات (Prostatic urethra) را دارد. غده پروستات در نقطه تلاقی دستگاه تناسلی و ادراری مردانه قرار دارد. مجرای خروج ادرار و مجرای انزال از میان غده پروستات می‌گذرند. غده پروستات مجموعه‌ای از کیسه‌های کوچکی به نام acini است که پر از مایع منی هستند. این کیسه‌ها در واقع مجموعه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال ترشحی هستند که توسط مجرای به یک مجرای اصلی منتهی می‌شوند. این مجرای اصلی خود به مجرای خروج ادرار وصل می‌شود. aciniها توسط بافتی به نام Stroma احاطه می‌شوند. این بافت به‌طور عمده از فیبروبلاست‌ها و بافت

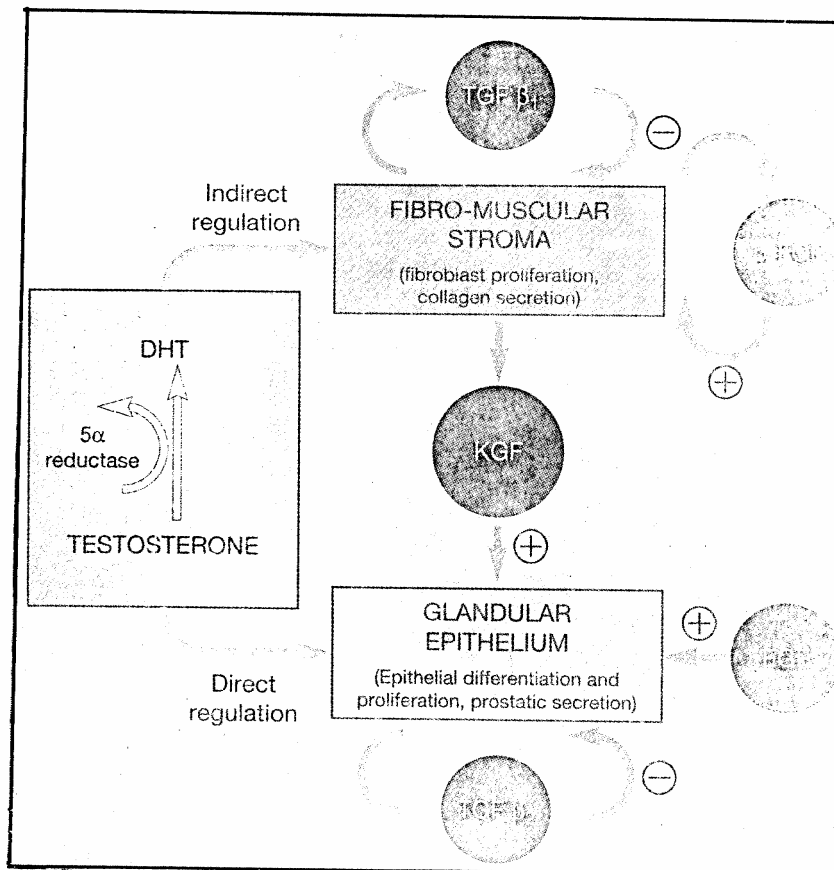
ساخته می‌شود و موجب مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپی تلیال می‌گردد. DHT موجب مهار تولید  $TGF\beta$  می‌شود. KGF در استروما تولید می‌شود و موجب تکثیر سلول‌های اپی تلیال می‌گردد. تولید آن تحت تاثیر DHT است.

b-FGF توسط فیبروبلاست‌ها ترشح می‌شود و آندروژن‌ها تاثیری بر تولید آن ندارند (شکل ۲). EGF در خود پروستات تولید نمی‌شود اما تحت کنترل آندروژن‌ها است و موجب تکثیر سلول‌های اپی تلیال می‌گردد.

پروستات می‌گردند. این فاکتورهای رشد پلی پپتیدهایی هستند که دارای اثر اتوکراین یا پاراکراین در پروستات می‌باشند. ۴ خانواده مهم از این فاکتورها تا به حال شناخته شده است که در رشد پروستات نقش دارند:

1. Transforming growth factor  $\beta$  ( $TGF\beta$ )
2. Epidermal growth factor (EGF)
3. basic fibroblast growth factor (b-FGF)
4. Keratinocyte growth factor (KGF)

$TGF\beta$  هم توسط فیبروبلاست‌ها ( $TGF\beta_1$ ) و هم توسط سلول‌های اپی تلیال غده‌ای ( $TGF\beta_2$ )



شکل ۱- تاثیر فاکتورهای رشد بر پروستات

شایع‌ترین بیماری غده پروستات، هیپرپلازی خوش خیم آن است (BPH) [Benign Prostatic Hyperplasia]. ۵۰ درصد بیماران در ۵۰ سال به این بیماری مبتلا هستند. در سن ۸۰ سالگی شانس ابتلا به این عارضه ۹ به ۱۰ است. برای علت بروز BPH چندین نظریه و فرضیه ارائه شده است:

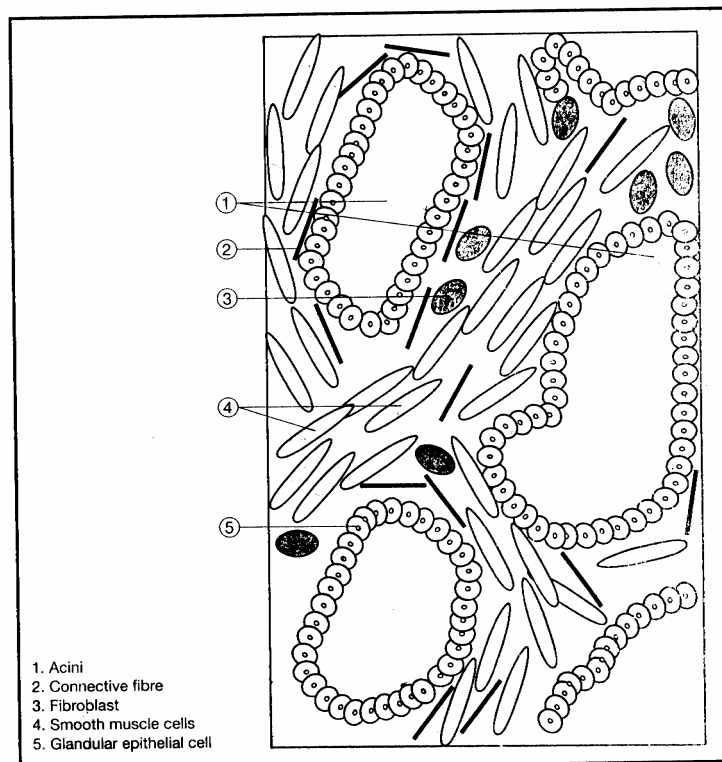
#### ■ تئوری هورمونی

این تئوری به نقش آندروژن‌ها و استروژن‌ها اشاره دارد. در واقع آندروژن‌ها موجب تحریک رشد اپیتلیوم غده‌ای می‌شوند و استروژن‌ها که تحت تاثیر آروماتاز از هورمون‌های آندروژنی تولید می‌گردند، موجب

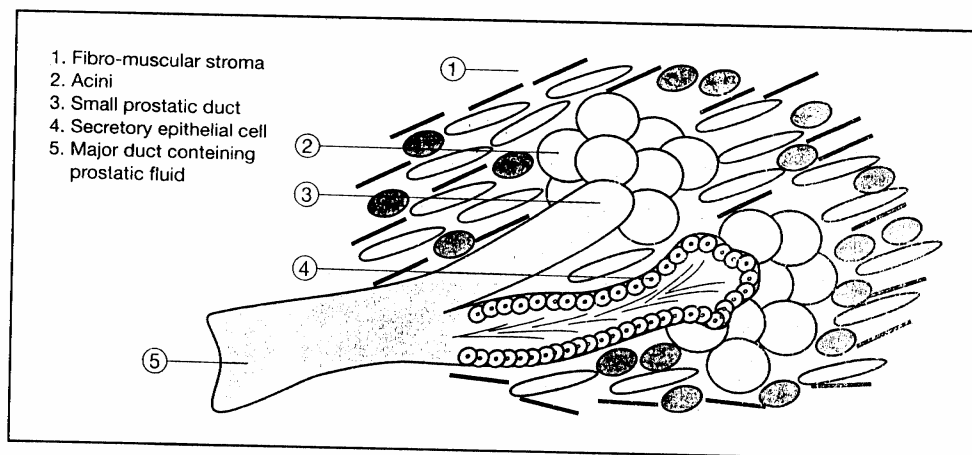
تحریک استروما می‌شوند. این تئوری در مورد شروع تکثیر شدید سلول‌ها و بافت پیوندی قادر به ارائه توضیحات قانع‌کننده‌ای نیست.

#### ■ اثر تحریکی میکروتروماها

ضربه‌های ظریف که به‌طور دائم و مکرر به دستگاه تناسلی - ادراری وارد می‌شود (در مواردی مثل (ejaculation, erection, micturition) و نیز عفونت‌های ادراری موجب تحریک سنتز b-FGF در پروستات می‌شوند. این فاکتور موجب تکثیر زیاده از حد فیبروبلاست‌ها و ایجاد ندول‌های فیبروتیک می‌گردد که این ندول‌ها به بافت غده‌ای حمله می‌کنند. این امر موجب بزرگ شدن پروستات در اطراف مجرای خروج ادرار می‌گردد.



شکل ۲ - بافت غده‌ای و Stroma در پروستات



اطراف مجرای خروج ادرار ضخیم می‌شود و سپس هیپرپلازی glandular acini می‌دهد این هیپرپلازی معمولاً با التهاب و ادم همراه است که خود این امر موجب افزایش حجم پروستات می‌گردد. به نظر می‌رسد که مسئول فیبروزه شدن دیواره مثانه و کاهش انعطاف پذیری آن نیز b-FGF می‌باشد.

### اثرات urodynamic هیپرپلازی پروستات

هیپرپلازی پروستات موجب می‌شود که مجرای خروج ادرار در نزدیکی پروستات انسداد نسبی پیدا کند. متعاقباً شکل قیفی گردن مثانه تغییر یافته و در نتیجه در خروج ادرار دچار اشکال می‌شود که این امر خود موجب تحریک تولید b-FGF از مثانه می‌شود، نتیجه این اثر هیپرتروفی دیواره مثانه می‌باشد. التهاب پروستات این مشکل را شدیدتر کرده و دستگاه ادراری را تحریک پذیر می‌کند. مثانه انعطاف پذیری خود را از دست می‌دهد. دیواره آن

### فعال شدن مجدد مکانیسم‌های جنینی رشد پروستات

سلول‌های استروما توسط b-FGF تحریک شده و به اثر مهارى  $TGF \beta$  مقاوم بوده و پاسخ نمی‌دهند در نتیجه b-FGF موجب تحریک بدون تنظیم (unregulated) سلول‌های استروما شده و ندول‌های فیبروتیک ایجاد می‌شوند.

### عدم تعادل بین هورمون‌های آندروژن و عوامل رشد

#### عوامل التهابی و ایمنی

در حال حاضر تصور می‌شود که در پروستات طبیعی و سالم بین هورمون‌های جنسی از یک طرف و اثرات تحریکی و مهارى فاکتورهای رشد از طرف دیگر تعادل وجود دارد و آدنوما موقعی ظاهر می‌شود که این تعادل به هم خورده و اثر تحریکی عوامل رشد به خصوص b-FGF غالب می‌شود. دلیل به هم خوردن این تعادل هنوز به خوبی مشخص نشده است.

در BPH استرومای فیبروماسکولار در

ضخیم‌تر شده و ظرفیت مثانه کاهش می‌یابد. این امر موجب افزایش دفعات ادرار کردن - که در طول شب بیمار را بیشتر آزار می‌دهد - (anocturia) و نیز نیاز فوری به ادرار کردن در فرد می‌شود. در این حالت میزان ادرار کم است و بیمار در ادرار کردن دچار مشکل است. این حالت شایع‌ترین شکل واکنش مثانه به هیپرپلازی پروستات است که به bladder in conflict گویند.

نوع دیگر واکنش مثانه به انسداد ادراری ناشی از Distended bladder, BPH است (شکل ۳). در این حالت در اثر انسداد مزمن، مثانه قدرت انقباضی لازم برای ادرار کردن را از دست می‌دهد. در نتیجه بیمار به سختی ادرار می‌کند و جریان ادرار ضعیف بوده و یا حالت اسپری پیدا می‌کند. در این حالت برای خروج ادرار، بیمار از عضلات دیافراگم و شکم کمک می‌گیرد که این امر موجب فتق مثانه می‌گردد. با گسترش گشاد شدن مثانه، میزان ادرار باقی مانده در مثانه پس از هر بار ادرار کردن افزایش می‌یابد و موجب افزایش تمایل به ادرار کردن می‌گردد. به مرور بیمار دچار احتباس ادرار می‌گردد که در موارد شدید برای تخلیه مثانه نیاز به کاتتر وجود خواهد داشت. عفونت دستگاه ادراری، سنگ‌های مثانه و ندرتاً هیدرونفروز از عوارض عدم کنترل BPH در دراز مدت خواهد بود.

## دارو درمانی BPH

داروهای مورد استفاده در مداوای BPH با شدت خفیف تا متوسط، شامل مسددهای گیرنده آلفا - آدرنرژیک، مهارکننده‌های آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز و داروهای گیاهی می‌باشند.

## مسددهای گیرنده آلفا آدرنرژیک

این داروها شامل alfuzosin, prazosin, tamsulosin, doxazosin, terazosin می‌باشند. این داروها با بلوک گیرنده‌های آلفا - یک آدرنرژیک در عضلات صاف موجب برطرف شدن انسداد ناشی از انقباض عضله صاف در اطراف گردن مثانه و عضلات صاف اطراف مجرای خروج ادرار که در مجاورت پروستات می‌باشند (Prostatic urethra) می‌گردند. با مصرف اولین دوز این داروها عضلات صاف شل می‌شوند. اثر این داروها سریع شروع شده و تداوم دارد. مزیت دیگر این داروها این است که هیچ‌گونه اثر هورمونی ندارند. این داروها دارای نقاط ضعف زیر می‌باشند:

۱- این داروها فقط بر عضلات صاف اثر دارند و بر سایر عوامل دخیل در بیماری‌زایی BPH (مثل هورمون‌های جنسی و فاکتورهای رشد) تاثیری ندارند.

۲- هیچ‌گونه اثری بر بافت پروستات (ندول‌های فیبروتیک) ندارند.

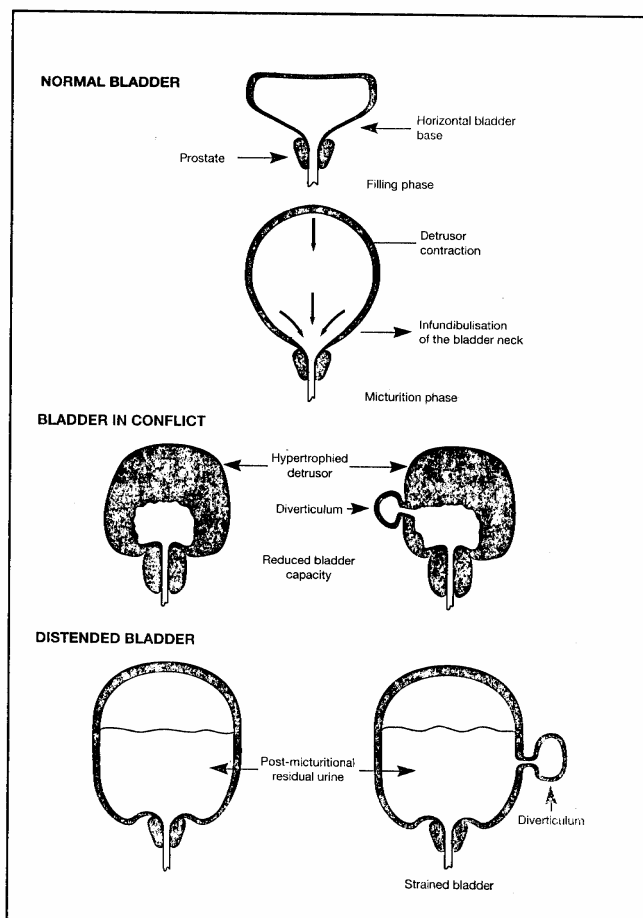
۳- بر حالت التهابی پروستات که در BPH ایجاد شود اثری ندارند.

۴- دو دسته عارضه مهم دارند:

الف - عوارض قلبی - عروقی. با کاهش مقاومت عروق محیطی موجب کاهش فشار خون وضعیتی و تپش قلب می‌گردند. این امر موجب محدود شدن مصرف این داروها در بیماران قلبی - عروقی می‌گردد.

ب - بر روی عملکرد جنسی اثر دارند و موجب retrograde ejaculation می‌گردند.

۵- این داروها با سایر داروهای قلبی - عروقی به خصوص بلوکرهای کانال کلسیم و مسددهای



شکل ۳ - واکنش مثانه به انسداد نسبی گردن مثانه ناشی از هیپرپلازی خوش خیم پروستات

کاهش غلظت DHT (که در بزرگ شدن پروستات نقش دارد) در غده پروستات می‌گردند. آمار نشان می‌دهد که مصرف روزانه ۵ میلی‌گرم Finasteride به مدت ۳ ماه در ۵۵ درصد بیماران موجب ۲۰ درصد کاهش در حجم پروستات می‌گردد.

مزیت دیگر این دارو این است که به صورت روزی یک بار و تک دوز مصرف می‌شود. اما این

گیرنده آلفا تداخل داشته و خطر افت فشار خون، سنکوپ، تاکیکاردی، ادم محیطی، سردرد و سرگیجه وجود خواهد داشت.

### مهارکننده‌های آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز

از داروهای این دسته Finasteride را می‌توان نام برد. این داروها با مهار آنزیم مسؤل تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون، موجب

دارو بر ندول‌های فیبروتیک پروستات اثری ندارد. یکی از نقاط ضعف مهم این دارو این است که سطح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) را کاهش می‌دهد این مارکر در سرطان‌های پروستات افزایش می‌یابد و علامت خوبی برای تشخیص بدخیمی‌های پروستات می‌باشد اما کاهش آن توسط فیناستراید موجب پوشانده شدن علامت سرطان (در صورت وجود داشتن) می‌گردد. یکی دیگر از نقاط ضعف این دارو اثرات ضد هورمونی آن می‌باشد که در ۳/۷ درصد بیماران سبب ناتوانی جنسی، در ۳/۳ درصد موجب کاهش میل جنسی و ۲/۸ درصد بیماران موجب کاهش حجم مایع منی می‌گردد. همچنین اثر این دارو آهسته بوده و برای بروز اثرات درمان ایده‌آل می‌بایست حداقل ۶ ماه مصرف گردد.

### داروهای گیاهی

در این دسته یکی از داروهایی که دارای قدمت ۳۵ ساله است و با استقبال زیاد مواجه شده، عصاره پوست درخت *Pygeum africanum* می‌باشد. از پوست این درخت همیشه سبز یک عصاره لیپیدی - استرولی گرفته می‌شود، اجزاء موثره این عصاره شامل n-docosyl trans-ursolic acid ferulate می‌باشد.

#### خواص فارماکولوژیک عصاره *Pygeum*

۱- اثر ضدادم و التهاب

الف - مهار افزایش نفوذپذیری عروق ناشی از هیستامین

ب - کاهش ادم ناشی از ماده التهاب‌زای کاراجینان  
ج - مهار آنزیم لیپواکسیژناز و در نتیجه مهار تشکیل پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها

۲- اثر مهاری بر فاکتورهای رشد و در نتیجه مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها در موش سوری،

موش صحرایی و انسان

۳- اثر مستقیم بر مثانه

الف - کاهش hypercontractility مثانه و تحریک‌پذیری دترسور، بدون این که بر فعالیت انقباضی فیزیولوژیک مثانه اثری داشته باشد.

ب - افزایش خاصیت انعطاف‌پذیری دیواره مثانه  
۴- فاقد فعالیت هورمونی

این دارو هیچ گونه اثر مهاری یا تحریکی بر آندروژن‌ها، استروژن‌ها و پروژسترون ندارد، همچنین تاثیری بر فعالیت آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز ندارد.

این دارو هیچ گونه عارضه سمی یا کشنده در مطالعات حیوانی نداشته است. عصاره *Pygeum* حدود ۳۵ سال است که در اروپا و در بیش از ۵۰ کشور جهان مصرف می‌شود و جالب است که عارضه خاصی ندارد و فقط در ۳ درصد از بیماران عوارض گوارشی شامل اسهال، یبوست و دل درد ایجاد کرده است.

این دارو به شکل کپسول ۵۰ و ۲۵ میلی‌گرم موجود است به همین دلیل طعم آن پوشانده شده و نسبت به سایر داروهای گیاهی پذیرش بهتری دارد و در مداوای موارد خفیف تا متوسط BPH ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز (صبح و عصر) به مدت ۶ هفته استفاده می‌شود که تا ۸ هفته قابل افزایش می‌باشد.

مزایای این دارو نسبت به دو دسته دیگر داروهای مورد مصرف در BPH عبارتند از:

۱- با مهار اثر فاکتورهای رشد موجب مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها هم در پروستات و هم در مثانه می‌گردد.

- ۲- دارای اثر ضدالتهاب و ضدادم می باشد.
- ۳- اثرات مفید بالینی دارو سریع ظاهر می شود و پس از قطع دارو تا مدتی تداوم دارد.
- ۴- عوارض این دارو خیلی کم و فقط گوارشی می باشد.
- ۵- بر عملکرد جنسی و میل جنسی بیمار تاثیری ندارد.
- ۶- در سطح PSA تغییری ایجاد نمی کند و با این مارکر سرطان پروستات تداخلی ندارد.
- ۷- فاقد تداخل دارویی است و می توان همزمان با این دارو از سایر داروها نیز استفاده نمود.
- این دارو اخیراً جهت مداوای کاهش قدرت باروری (fertility) و کاهش ترشحات پروستات نیز به کار رفته است و مطالعات بالینی نشان دهنده اثربخش بودن آن می باشد (دو کیپسول سه بار در روز به مدت ۳ ماه).

### منابع

1. Brackman F. and Autet W. Once and twice daily dosage regimens of pygeum africanum extract (PA): a double - blind study in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). J. urol. 1999; 161 (4 suppl): 361.
2. Choo MS. constantinou CE. and Bellamy F. Beneficial effects of pygeum africanum extract (PA) on dihydrotestosterone (DHT) induced modifications of micturition and prostate growth in rat. J. urol. 1999; 161 (4 suppl): 229.
3. Breza J. Dzurny O. Borowka A. et al. Efficacy and acceptability of pygeum africanum extract in the treatment of benign prostate hyperplasia (BPH): a multi - center trial in central Europe. curr. Med. Res. opin. 1998; 14: 127 - 139.
4. Paubert - Braquet M. Monboisse JC. servent - saez N. et al. Inhibition of bFGF and EGF - induced proliferation of 3T3 fibroblasts by extract of pygeum africanum Tadenan (R). Biomed. pharmacother. 1994; 48 (suppl 1): 43 - 47.
5. Paubert - Braquet M. Cave A. Hocquimiller R. et al. Effect of pygeum africanum extract on A23187 - Stimulated production of lipoxigenase metabolites from human polymorphonuclear cells. J. Lipid. Mediat. cell. signal. 1994; 9: 285 - 290.
۶. طاهری محمودی م. بررسی اثرات درمانی عصاره pygeum africanum در آدنوم پروستات. پایان نامه جهت دریافت درجه تخصصی اورولوژی. دانشگاه علوم پزشکی تهران. سال ۱۳۷۵.
7. Micromedex pygeum africanum. 2002.
8. PDR. 2002.
9. Hardman JG. Limbird LE. The pharmacological basis of therapeutics (Goodman & Gilman's). 2001.

