

علمی

هایپرپلازی

خوش خیم

پروستات

ترجمه و تلخیص: دکتر فرشاد روشن ضمیر
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آنتی آندروژن‌ها موجب کاهش حجم پروستات و تخفیف نشانه‌های انسداد مثانه می‌شود. Finastride عوارض جانبی معدودتری داشته توسط بیماران به خوبی تحمل می‌شود. داروهای دیگر شامل اگونیستهای هورمون رهاکننده گونادوتروپین (GnRH) و پروژستورن‌ها و سرانجام مسدد گیرنده دی هیدروتستوسترون یعنی Flutamide خواهد بود. شیوه انتخاب شده در مواردی که کاربرد جراحی مطرح نباشد بکارگیری تلفیقی از مسددهای آلفا و فیناستراید است.

* * *

شیوع عارضه بزرگی خوش خیم پروستات (BPH) از گرفتاریهای شایع مردان سالمند است و در جوامعی که تعداد سالمندان زیاد است، افزایش شیوع BPH دور از انتظار نخواهد بود.

خلاصه: طی دهه گذشته رویکردی نوین در مورد کنترل هایپرپلازی خوش خیم پروستات* (BPH) توسط داروها ایجاد گردیده که مبتنی بر استفاده از داروهای مسدد گیرنده آلفا و مقابله با اثر آندروژن‌ها بوده است.

مسددهای گیرنده آلفا عموماً سبب بهبود سیمپتومهای ادراری شده میزان جریان ادرار را ظرف ۲ تا ۴ هفته پس از آغاز درمان به حداکثر می‌رسانند، طبیعتاً مسددهای گیرنده‌های α_1 به علت عوارض کمتر بیشتر مورد توجه قرار دارند. امروزه پرازوسین، ترازوسین و دوکسازوسین وسیعاً در درمان BPH بکار می‌روند، از میان این سه پرازوسین به خاطر قیمت مناسبتر بار مالی کمتری را به سیستم درمانی تحمیل می‌نماید. استفاده از

گرفته توسط آنان را تشکیل می‌دهد. در سال ۱۹۹۰ در انگلستان ۶۲ تا ۹۱ میلیون پاوند برای درمان BPH هزینه شده است که البته این مبلغ فقط هزینه‌های مستقیم درمان را شامل می‌شود. بهر حال از زمان ارائه داروهای مناسب که بدیلی برای TURP محسوب می‌شوند از میزان جراحی‌ها کاسته شده است هرچند هنوز جراحی در بسیاری از موارد اجتناب ناپذیر بوده سهم بزرگی از اعتبارات درمانی را به خود اختصاص می‌دهد.

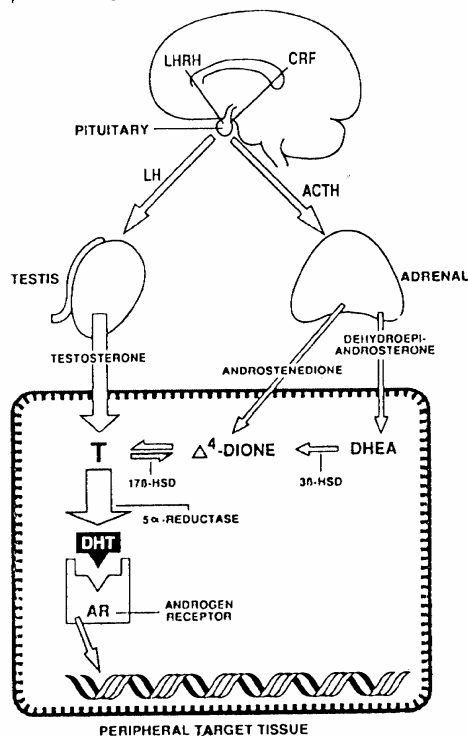
● شیوع عارضه بزرگی خوش‌خیم پروستات (BPH) از گرفتاریهای شایع مردان سالمند است و در جوامعی که تعداد سالمندان زیاد است، افزایش شیوع آن دور از انتظار نخواهد بود.

در مورد «سبب‌شناسی» BPH مطالب اندکی روشن شده است. به نظر می‌رسد که تلفیقی از سالمندی و آندروژنها زمینه سازگسترش BPH شوند چرا که اختلال مذکور در افراد فاقد بیضه (اخته شده) گزارش نشده و نیز به ندرت در مردان جوانتر از ۴۰ سال واقع گردیده است. در دهه هشتم عمر در ۸۵ درصد مردان شواهدی دال بر وقوع BPH به دست آمده است. درمان پیشگیرانه‌ای برای این اختلال وجود ندارد و تمامی درمانها اعم از جراحی یا دارویی درمان علامتی به شمار می‌آیند. از آنجا که تظاهرات بالینی بسیاری از موارد BPH مرتبط با انسداد مجاری ادرار است، جهت‌گیری درمان

BPH یک بیماری هتروژن است که ممکنست در بدو امر فاقد سیمپتوم باشد اما اغلب نشانه‌های آن در دهه پنجم عمر ظاهر می‌شود. به دلیل آنکه پروستات میز راه را احاطه نموده است معمولاً سیمپتومهای ادراری را بعنوان نشانه‌های هایپرپلازی پروستات محسوب می‌نمایند.

درمان استاندارد برای (BPH) تراشیدن فضای داخل میزراه در ناحیه پروستات یا TURP** است. در سال ۱۹۸۸ میزان TURP انجام گرفته برای بیماران BPH، چهارصد هزار مورد بوده است.

انجام این روش ۲۴ درصد حجم کاری اورولوژیستها را و ۳۸ درصد جراحی‌های انجام



شکل (۱)

تخفیف با رفع انسداد از مثانه خواهد بود. تا سالهای اخیر، دارو-درمانی BPH نارسا بود چرا که دانش کافی در مورد آثار داروها بر روی پروستات وجود نداشت اما از هنگامیکه Caine و همکارانش توزیع گیرنده‌های α و β آدرنرژیک را در عضلات صاف پروستات توصیف نمودند جستجو برای داروهای شل‌کننده این عضلات صاف گسترش یافت. با کاهش تون عضلات صاف پروستات که از

● با کاهش تون عضلات صاف پروستات که از طریق انسداد گیرنده‌های آلفا صورت می‌گیرد، فشار داخل میزراه و نیز فشار داخل مثانه کاستی می‌گیرد.

طریق انسداد گیرنده‌های آلفا صورت می‌گیرد، فشار داخل میزراه و نیز فشار داخل مثانه کاستی می‌گیرد. با ارائه داروهایی که فعالیت آندروژنها را تعدیل می‌نمایند، طیف دارو درمانی در مورد BPH گسترده‌تر شد. این داروها موجب کاهش حجم پروستات شده فشار منجر به انسداد آنرا بر میزراه کاهش می‌دهند. البته علیرغم نتایج امیدوارکننده‌ای که از بکارگیری مسددهای گیرنده α و یا داروهای تعدیل‌کننده سیستم آندروژنی به دست آمده، هنوز راهی طولانی پیش رو داریم تا به محصول مطلوبی با عنوان «قرص پروستات» دست پیدا کنیم، قرصی که بتواند همسنگ و بدیل جراحی به شمار آید، همینجا باید تاکید

نمود که تمامی مبتلایان به BPH از دارو-درمانی نتیجه کافی کسب نمی‌کنند و جایگزینی داروهای موجود با تراش داخل پروستات یا بیرون آوردن آن به نظر غیرواقع بینانه است. حذف پروستات بکمک جراحی (پروستاتکتومی) احتمالاً همیشه جایگاهی در درمان BPH خواهد داشت و چالش آتی به این قصد خواهد بود که بیمارانی با BPH سیمپتوماتیک را قانع و راضی نماید به طوریکه درمان کارسازتری با موربیدیتی کمتر برای آنان فراهم آورد.

۱- مسددهای گیرنده‌های آلفا:

باور بر اینستکه انسداد مثانه مرتبط با BPH دو جنبه متفاوت دارد: یک بخش پویا (داینامیک) و یک قسمت ایستا (استاتیک). بخش داینامیک بعلت افزایش تون پروستات و بخصوص بوسیله عضلات صاف کپسول پروستات ایجاد می‌شود که عصبگیری و تنظیم آن بوسیله سیستم آدرنرژیک انجام می‌پذیرد. به طور کلی بافت کپسول پروستات «فیبروماسکولار» بوده از نظر تشریحی و عملکردی با مثانه و میزراه ارتباط دارد. تغییر تون فیبروماسکولار کپسول پروستات سبب کاهش فشار در بخش میزراهی پروستات شده به طور تئوریک سبب بهبود جریان ادرار خواهد شد. بخش استاتیک انسداد ناشی از بزرگی پروستات بعلت فشار حاصل از هایپرپلازی آدنومائی این بافت است که راه را بر خروج ادرار می‌بندد.

رفع این انسداد بوسیله بریدن و تراشیدن و یا القاء کوچک شدن (پژمردگی) آدنومای پروستات توسط داروهای تعدیل کننده آندروژن امکان پذیر می شود.

مطالعات Caine و همکارانش نشان داد که آدنومای پروستات، کپسول پروستات و گردن مثانه دارای تعداد بیشتری از گیرنده های α (در مقابل تعداد اندکی از گیرنده های β) می باشند. تحقیقات بیشتر نشان داد که تراکم گیرنده های α در پروستات و گردن مثانه بیشتر از مثانه است از اینرو رسیدن به این نتیجه که مسددهای α سبب تغییر تون کپسول پروستات شده موجب کاهش فشار در قسمت پروستاتی میزراه و گردن مثانه می گردند بی اینکه اثری

● بخش استاتیکی انسداد ناشی از بزرگی پروستات بعلت فشار حاصل از هایپرپلازی آدنومایی این بافت است که راه را بر خروج ادرار می بندد.

برفشار مثانه داشته باشند امری قابل پیش بینی بود و همین امر منطق بکارگیری α بلاکرها در درمان BPH را تشکیل می دهد. مسددهای گیرنده α_1 را به دو دسته مسددهای انتخابی α_1 و مسددهای غیرانتخابی تقسیم می کنند. از میان ایندو گروه مسددهای α_1 عوارض جانبی کمتر و خفیف تری داشته نسبت به مسددهای غیرانتخابی رحجان دارند.

در سال ۱۹۹۰، Lepor نشان داد که اثرات سودمند مسددهای α در درمان BPH به انسداد

گیرنده های α_1 ارتباط دارد در حالیکه اکثر عوارض جانبی با انسداد گیرنده های α_2 مربوط می شوند. اخیراً گروه های فرعی تری (ساب تایپ) از گیرنده های α_1 پروستات یعنی α_{1A} و α_{1B} کشف گردیده اند. با مطالعات انجام شده چنین به نظر می رسد که فشار بافتی اعمال شده توسط فنیل افرین عمدتاً از طریق گیرنده های α_{1B} وساطت می شود در حالیکه عوارض ایجاد شده توسط مسددهای α_1 ممکنست حاصل انسداد گیرنده های α_{1A} باشد که در بافتهای مغزی و عروقی پراکنده اند. از نظر تئوری دستیابی به یک مسدد انتخابی گیرنده های α_{1B} می تواند ضمن ایجاد پاسخ درمانی مناسب در BPH، دارای حداقل عوارض جانبی باشد.

۱-۱- فنوکسی بنزامین:

یک مسدد غیرانتخابی گیرنده آلفا است که برای هر دو نوع گیرنده α_1 و α_2 تمایل بالایی از خود نشان می دهد. این دارو اولین آلفا بلاکری بود که در درمان BPH بکار رفت. مصرف آن با مقادیر ۵ تا ۱۰ میلیگرم دو بار در روز و به مدت دو هفته موجب افزایش چشمگیر جریان ادرار شد. عوارض جانبی قابل ذکر دارو عبارت هستند از: هیپوتانسیون وضعیتی همراه با تاکیکاردی و آریتمی، خستگی، گیجی و مهار قابل برگشت اِجکولیشن (Ejaculation) و فقدان اسپرم (Aspermia). مصرف این دارو در موش صحرایی با بروز بدخیمی در روده ها همراه بوده است، از این رو به دلیل عوارض ذکر

شده و نیز عرضه داروهای α_1 - بلاکر امروزه مصرف فنوکسی بنزامین در درمان BPH رونقی ندارد.

۱-۲- پرازوسین

این دارو آنتاگونیست رقابتی نوراپین افرین بوده با انسداد گیرنده های α_1 موجب شل شدن عضلات صاف عروق (اعم از شریان یا ورید) می شود که حاصل آن کاهش تون عروق محیطی است بدون اینکه به صورت جبرانی افزایش ضربانات قلب را موجب شود، به احتمال زیاد با مکانیسم مشابهی موجب کاهش فشار در میزراه مبتلایان BPH می گردد.

از اشکالات تجویز پرازوسین، وقوع هیپوتانسیون وضعیتی و سنکوپ متعاقب تجویز دوز اول آنست که خوشبختانه می توان با افزایش تدریجی دوز دارو و یا مصرف آن در هنگام خواب از این عارضه اجتناب نمود. عوارض جانبی دیگر شامل: سردرد، گیجی، خواب آلودگی و تهوع نیز گزارش گردیده اند. پرازوسین با دوز ۲ میلیگرم و دو تا سه بار تجویز در روز در درمان BPH بکار گرفته شود. نیمه عمر کوتاه پرازوسین موجب مزیت نسبی ترانزوسین و دوکسازوسین نسبت به آن گردیده است که با عنایت به قیمت مناسبتر پرازوسین شاید بتوان تجویز آنرا در برابر رقبای طولانی اثرش توجیه نمود.

۱-۳- ترازوسین و دوکسازوسین

این دو دارو از نظر ساختمانی قرابت زیادی

به پرازوسین دارند و از نظر عوارض جانبی نیز با یکدیگر (تا حد زیادی) همسنگ می باشند. وجه امتیاز این دو دارو نیمه عمر طولانی تر آنها نسبت به پرازوسین است که موجب شده مصرف آن به صورت روزی یکبار انجام شود.

۲- داروهای ضد آندروژن:

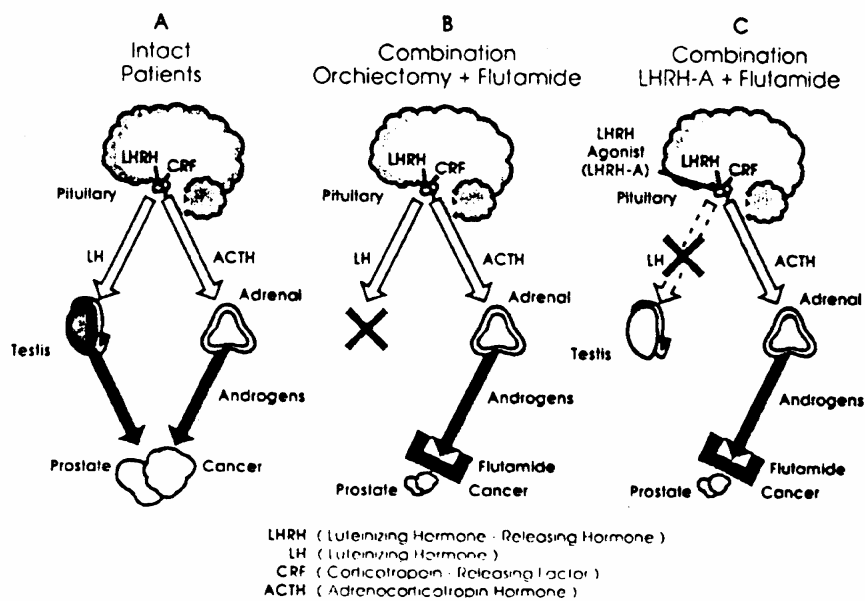
مقابله با اثر آندروژنها در بیماران BPH حدود یک قرن قدمت دارد. در آن زمان White و Cabot گزارش دادند که در ۸۵ درصد مبتلایان به BPH، با حذف بیضه ها (اخته کردن) نشانه های بیماری تخفیف یافته، پروستات بزرگ شده رو به قهقرا می رود.

با عرضه داروهای آنتی آندروژن، درمان دارویی BPH موجب جلب توجه عده کثیری شد بخصوص که تحقیقات ثابت کرده بود که گسترش BPH به تستوسترون و سایر آندروژنها نیاز دارد. از قرار آندروژن محیط هورمونی مساعدی را فراهم می کند تا BPH گسترش پیدا کند و در مقابل تضعیف آندروژن موجب کوچک شدن و تحلیل BPH می شود.

تستوسترون بوسیله بیضه ها و قسمت قشری غده فوق کلیه سنتز می شود و میزان ساخت آن از طریق مکانیسمهای پس نورد تنظیم می گردد. هورمونهای رهاکننده گونادوتروپین (GnRH) یا (LHRH) با ترغیب رهش LH از هیپوفیز قدامی موجب تحریک سلولهای لیدیگ (Leydig) در بیضه ها و قسمت قشری فوق کلیه در جهت تولید تستوسترون می گردد. (شکل - ۱)

پیشانی) وجود دارد. در حالیکه تستوسترون مهمترین آندروژن فیزیولوژیک در سرم است اما DHT مهمترین آندروژن فعال از نظر فیزیولوژیکی در غده پروستات محسوب می‌شود، این شکل هورمون برای رشد پروستات موردنیاز بوده و مهار فعالیتهای آنزیم ۵-آلفا - ردوکتاز با استفاده از داروی Finastride موجب کاهش اندازه پروستات و سیمپتومهای بزرگی پروستات شده است.

انسداد یا مهار هر یک از بخشهای این سیستم تنظیمی موجب کاهش سطح سرومی تستوسترون شده به طور ثانویه ظرف ۶ ماه موجب کاهش حجم پروستات می‌شود. در غده پروستات تستوسترون توسط آنزیم ۵-آلفا - ردوکتاز به دی هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌شود (شکل ۱-). میزان نسبتاً زیادی از آنزیم فوق فقط در غده پروستات، پوست ناحیه تناسلی (ژنیتال) و پوست فرق سر (ناحیه



شرح شکل (۲):

- A-، تغذیه بافت پروستات از آندروژنهای بیضه و غدد فوق کلیه.
- B-، حذف بیضه‌ها همراه با استفاده از آنتاگونیست گیرنده آندروژنی (فلوتاماید).
- C-، استفاده توأم از آنالوگهای LHRH و نیز آنتاگونیست گیرنده آندروژنی (فلوتاماید).

۲-۱- اگونستهای GnRH

همه این اگونستها مثل نافارلین - بوسرلین - گوسرلین (جدول - ۱) قادر به کاهش ریلیز LH از طریق غیرحساس سازی گیرنده های GnRH هیپوفیز قدامی هستند. مشروط بر آنکه به صورت ممتد تجویز گردند. همه داروهای فوق الذکر قادر به کاهش تولید تستوسترون بوده حجم پروستات را بین ۲۹ تا ۴۶ درصد کاهش می دهند و موجب کاهش سیمپتومهای اداری BPH می گردند متاسفانه عوارض این داروها مثل ناتوانی جنسی موجب انصراف بسیاری از بیماران از ادامه درمان می شود.

۲-۲- پروژستوژن ها

داروهای این گروه (مدروکسی و یا هیدروکسی پروژسترن و نیز Megestrol) اثرات تضعیفشان را بر تستوسترون از طریق مهار ریلیز LH و انسداد گیرنده های آندروژنی اعمال می نمایند. حاصل این اعمال نهایتاً کاهش حجم پروستات خواهد بود. عوارض جانبی آنها مثل کاهش میل جنسی و ناتوانی جنسی موجب شده که مصرف پروژستوژن ها در درمان BPH فراگیر و گسترده نباشد.

۲-۳- فلوتاماید

یک ترکیب غیراستروئیدی با خاصیت ضد آندروژنی است که با DHT برای گیرنده های سیتوزولی سلولهای پروستات رقابت می نماید. فلوتاماید به نحوی اساسی موجب تغییر توان و میل جنسی (همانند اگونستهای GnRH و پروژستوژن ها) نمی شود بلکه عوارض جانبی شایع آن شامل درد پستان، ژینکوماستی و اسهال است.

۲-۴- فیناستراید

این دارو مهارکننده آنزیم ۵- آلفا - ردوکتاز است که تستوسترون را به شکل فعالش یعنی DHT در آورده رشد پروستات را موجب می گردد. در سال ۱۹۷۴ سندرومی معرفی شد که در آن بعضی افراد به طور مادرزادی فاقد آنزیم ۵- آلفا ردوکتاز بوده پروستات آنها یا کوچک است و یا اینکه اصلاً وجود ندارد، در چنین افرادی علیرغم بالا رفتن

Table 1 Androgen-suppressing drugs in BPH treatment

Drug	Primary site of action
GnRH agonists	Blockade of LH action at the LH receptor level in the pituitary by desensitisation of GnRH receptors
leuprorelin (leuprolide)	
nafarelin	
goserelin	
buserelin	
Progestogens	Inhibition of LH release and androgen receptor blockade
megestrol acetate	
medrogestone	
hydroxyprogesterone	
Flutamide	Competitive inhibition of androgen receptors in prostatic cells
Finasteride	Inhibition of 5 α -reductase

Abbreviations: GnRH = gonadotrophin-releasing hormone [luteinising hormone-releasing hormone (LHRH)]; LH = luteinising hormone.

سن، بزرگی پروستات مطرح نیست ضمناً افراد مذکور از نظر جنسی توانا بوده قادر به اجکولیت هستند. مسددهای آنزیم ردوکتاز مثل فیناستراید موجب سیر قهقرایی BPH شده از گسترش آن جلوگیری می‌نمایند البته مشروط بر آنکه به موقع و به صورت زود هنگام تجویز گردند. این دارو به صورت خوراکی - روزی یکبار - تجویز شده فاقد اثر آندروژنی، ضد آندروژنی و یا سایر خواص مرتبط با هورمونهای استروئیدی نیست.

در طول درمان با فیناستراید سطح تستوسترون سروم به نحو معنی‌داری بالا می‌رود که البته از نظر بالینی اهمیتی ندارد. از عوارض جانبی عمده این دارو ناتوانی جنسی، کاهش میل جنسی و تقلیل حجم منی خارج شده قابل ذکر است هر چند تقلیل عملکرد جنسی با آن به حد سایر داروهای تضعیف سیستم آندروژنی نمی‌رسد. ضمناً برای حصول آثار درمانی حداکثر، طول تجویز فیناستراید بایستی ۶ ماه یا بیشتر باشد. تجویز این دارو برای بیماران BPH توسط FDA تایید گردیده است.

توصیه‌های درمانی

دارو-درمانی BPH تنها برای بیمارانی توصیه می‌شود که گرفتار سیمپتومهای خفیف تا متوسط انسداد مثانه باشند برای افرادی که احتباس ادرار واقع شده باشد، استفاده از جراحی اجتناب‌ناپذیر است.

بعلاوه در بیماران با خون ادراری (هماچوری) حاد راجعه و نیز عفونت‌های دستگاه ادراری مقاوم به داروهای ضد میکروبی، TURP (که هنوز بعنوان «درمان استاندارد طلایی» از آن نام برده می‌شود) یا سایر جراحیهای استاندارد توصیه می‌شود.

در بیماران BPH با سیمپتومهای خفیف تا متوسط انتخاب میان جراحی و دارو درمانی دشوار است. در هر روش جراحی درصدی از گرفتاریها و در هر شیوه دارو-درمانی میزان معینی از عوارض جانبی مطرح می‌شود در صورت لزوم بهره‌گیری از دارو درمانی، انتخاب داروهای α بلاکر همراه با فیناستراید ممکنست رویکردی نوین و مطلوب در درمان BPH به شمار آید.

* Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

** Transurethral Resection of The Prostate (Turp)

منبع:

Jonier M., Riehmman M. Bruskewits R.C.
Drugs 47(1) 66-81, 1994