

## امنیت و کارایی درمان ترکیبی آنتی کولینرژیک و آلفابلوکر در معالجه هایپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)

دکتر علی کاویانی<sup>۱</sup>، \*دکتر علیرضا گلشن<sup>۲</sup>، دکتر بابک جوانمرد<sup>۳</sup>، دکتر بهزاد لطفی<sup>۴</sup>، بنفشه زاهدی<sup>۵</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۸/۱۲/۲۳

تاریخ اعلام وصول: ۸۸/۸/۲

### چکیده

سابقه و هدف: علی رغم اینکه علائم تخلیه ادراری بیشتر به BPH مربوط است، حدود ۵۰٪ بیماران می توانند علائم تحریکی را تجربه کنند. ما کارایی و امنیت درمان ترکیبی آلفابلوکر و داروی آنتی کولینرژیک را با استفاده تنها از تامسولوسین مقایسه کردیم. مواد و روش ها: ما درمان ترکیبی آنتی کولینرژیک و آلفابلوکر در مقابل آلفابلوکر به تنهایی، در بین بیماران BPH با علائم تحریکی غالب در سال ۲۰۰۶ طی یک کارآزمایی بالینی مقایسه کردیم.

۸۶ بیمار که معیارهای ورود و خروج را بر می کردند به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه با درمان تکی تامسولوسین در مقابل گروه با درمان ترکیبی تامسولوسین و داروی آنتی کولینرژیک. با استفاده از IPSS و حجم ادراری باقیمانده، کارایی و امنیت درمانی آنالیز شد.

یافته ها: به طور چشمگیر IPSS کل در دو گروه بهبود یافت. ما متوجه شدیم این بهبودی چشمگیر در IPSS کل برای گروه با درمان ترکیبی مشاهده شد (در بین گروه  $p=0/0008$ ) ولی نه برای گروه با درمان تکی، در پایان درمان، PVR برای گروه با درمان ترکیبی (۵۱/۶ ml) به نسبت گروه تک درمانی (۰/۴۷ ml) به طور برجسته بالاتر نبود ( $P=0/173$ ). در هیچ کدام از گروه ها رتانسیون وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری: در بیماران BPH با علائم تحریکی غالب، ترکیب آلفابلوکر و آنتی کولینرژیک، انتخاب درمانی معقول و ایمن، بدون بالارفتن در میزان رتانسیون ادراری می باشد.

کلمات کلیدی: داروهای آنتی کولینرژیک، هایپرپلازی خوش خیم پروستات، آلفابلوکر

### مقدمه

پس از Micturition به طور کلاسیک به BPH مربوط می شود (۳)، نزدیک به ۵۰٪ بیماران علائم ذخیره ای (تحریکی) ادراری را تجربه می کنند (۴).

شایع ترین درمانی که در BPH مورد استفاده قرار می گیرد آلفابلوکرها می باشند که اغلب در مردان با انسداد خروجی مثانه علامت دار (BOO) مؤثرند. با این حال شماری از مردان مبتلا به BPH با BOO و

همراه با بالارفتن سن در مردان هایپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) شیوع می یابد (۱).

اگر چه این شرایط تهدید کننده حیات نیست ولی تظاهرات کلینیکی به صورت علائم مجاری ادراری تحتانی (LUTS) کیفیت زندگی بیمار را کاهش می دهد (۲). هر چند علائم تخلیه ادراری و علائم

۱- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ارولوژی بیمارستان شهدای تجریش  
۲- دستیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ارولوژی بیمارستان شهدای تجریش  
تلفن: ۰۹۱۵۳۰۲۲۱۴۶ آدرس الکترونیک: golshanalireza@yahoo.com  
۳- دستیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ارولوژی بیمارستان شهدای تجریش  
۴- دستیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ارولوژی بیمارستان شهدای تجریش  
۵- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ارولوژی بیمارستان شهدای تجریش

criteria را داشتند، exclude شدند. ۸۴ بیمار بر اساس chart ارقام پزشکی به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای ۴۳ بیمار با عدد فرد درمان تکمی تامسولوسین (گروه با درمان تکمی) انجام شد، در حالی که برای ۴۱ بیمار با عدد زوج درمان ترکیبی تامسولوسین و یک داروی آنتی کولینرژیک (اکسی بوتینین) (گروه با درمان ترکیبی) انجام شد.

در هر دو گروه دوز روزانه تامسولوسین ۰/۴mg بود. در گروه با درمان ترکیبی، اکسی بوتینین را با ۰/۲/۵ TDS شروع کردیم و آنرا به ۵mg TDS برای همه بیماران تیترا کردیم. هر دو درمان برای ۸ هفته انجام شد.

کارایی درمان با استفاده از IPSS و حجم ادراری باقیمانده (RUV) اندازه گیری شده با اولترا سونوگرافی شکمی، آنالیز شد. امنیت درمانی بر اساس واکنش های ناخواسته و RUV سنجش شد. ما برای کارایی و امنیت مداخله خود، همه بیماران را به مدت ۸ هفته طی درمان و در پایان درمان پیگیری کردیم.

داده ها بر اساس mean + standard deviation و median بیان شد (inter quartile range) تست رده بندی Wilcoxon signed در زمان شروع و اتمام دوره درمانی برای مقایسه داده ها استفاده شد. Unpaired t-test برای مقایسه سن و حجم تخمینی پروستات در بین گروه ها انجام شد و Mann – Whitney's U-test در مقایسه بین گروهی برای تمامی پارامترهای دیگر استفاده شد. در این مطالعه رضایت نامه همراه توضیحات از تمامی بیماران گرفته شد.

#### یافته ها

در کل ۳ بیمار از گروه تک درمانی و یک بیمار از گروه درمان ترکیبی مطالعه را کامل نکردند و دیگر هیچ بیماری از شرکت در مطالعه سرباز نزد.

هیچ تفاوت محسوسی در شاخص های اساسی دو گروه شامل حد PSA، PVR اولیه، سن و حجم پروستات وجود نداشت. (جدول ۱) برای گروه با درمان ترکیبی (بین گروه  $P=0/0008$ ) بهبودی قابل ملاحظه در IPSS کل دیده شد ولی برای گروه تک درمانی (بین گروه ۰/۱۲۸) دیده نشد.

IPSS کل قبل درمان در گروه تک درمانی و ترکیب درمانی این

مثانه بیش فعال (OAB) از علائم مقاوم شکایت دارند (۵).

با توجه به شیوع بالای علائم ذخیره ای در بیماران BPH/BOO، اثر شدید آن بر کیفیت زندگی بیماران و داروهای موجودی که بر بیش فعالی عضله دتروسور مؤثرند، به نظر منطقی می رسد که برای این دسته از بیماران، داروهای آنتی موسکارینی که تأثیرش در گروه های دیگر بیماران اثبات شده است تجویز شود (۶).

از سوی دیگر مشکل این است که همیشه ترس از ازدیاد حجم ادرار پس از تخلیه (PVR) و احتباس ادراری به دنبال درمان با آنتی کولینرژیک در بیمار BPH وجود دارد.

ما تصمیم گرفتیم برای ارزیابی امنیت و کارایی درمان ترکیبی، مقایسه ای بر درمان تکمی با تامسولوسین و درمان ترکیبی آلفابلوکر به همراه یک داروی آنتی کولینرژیک، در بیماران BPH با علائم تحریکی غالب به عمل آوریم.

#### مواد و روش ها

ما در یک کارآزمایی بالینی طی ۲۰۰۶، کارایی و امنیت درمان ترکیبی آنتی کولینرژیک و آلفابلوکر در مقابل آلفابلوکر به تنهایی در بیماران با LUTS مطرح کننده BPH، با علائم تحریکی غالب مقایسه کردیم. ۱۶۶ مرد با LUTS مطرح کننده BPH تحت inclusion/ exclusion criteria و ارزیابی اولیه غربالگری در کلینیک ما قرار گرفتند. Include مردانی بودند که تشخیص بالینی BPH داشتند با  $IPSS \geq 8$ ، همراه علائم غالب ذخیره ای و تخلیه ادراری (SCORE انسدادی < score تحریکی)، آزمایش ادراری نرمال و DRE خوش خیم (بدون ندول و قوام نرمال) و PVR کمتر از ۱۰۰ml بودند.

Exclusion criteria شامل: علائم انسدادی غالب،  $PSA > 4ng/ml$ ، سابقه جراحی ارولوژی، مردان با بیماری نورولوژیک (سکته، دیابت، MS، پارکینسون)، نارسایی قلبی و نارسایی کلیوی بود.

بیماران با سابقه بدخیمی های مجاری genitourinary نیز exclude شدند.

پلی اوری و سرطان insitu مثانه به ترتیب توسط تقویم روزانه تخلیه و سیتولوژی ادراری exclude شدند.

پرسش نامه IPSS برای همه بیماران پر شد. ادرار باقیمانده پس از تخلیه برای همه مردان با اولتراسونوگرافی شکمی اندازه گیری شد. ۸۲ مرد (از بین ۱۶۶ نفر اصلی) به علت اینکه یکی از exclusion،

چنین بود:

در گروه تک درمانی (mean ± SD) ۲۵/۱۵ ± ۶/۸، ۲۱/۵ ± ۵/۶ IPSS کل پس از درمان ۸ هفته‌ای در گروه تک درمانی (P=۰/۷۸۵۹) و در گروه درمان ترکیبی (P=۰/۴۲۰۵) ۱۷/۳ ± ۳/۶ بود.

PVR در قبل و پس از درمان اندازه‌گیری شد.

در شروع درمان PVR معاینه برای گروه تک درمانی ۴۱/۷ ml (mean + SD = ۴۱/۷ ± ۲۳/۵) و برای گروه ترکیب درمانی ۴۵/۵ ml (mane + SD ۴۵/۵ ± ۳۱/۷) بود و بدون هیچ تفاوت بین گروهی قابل ملاحظه (P=۰/۱۷۳)، در پایان درمان PVR گروه درمان ترکیبی (۵۱/۶ ± ۲۱/۶ ml) نسبت به گروه تک درمانی (۴۷/۰ ± ۲۴/۵ ml) خیلی بالاتر نبود (P<۰/۱۳۴) در هیچ گروه رتانسیون وجود نداشت. در بین ۸۰ بیماری که بطور مطمئن آنالیز شدند، برای گروه تک درمانی فرکانس عوارض ناخواسته ۴/۴٪ (سرگیجه با n=۱ و دل درد با n=۱) و برای گروه با درمان ترکیبی ۷/۳٪ (تهوع با n=۲؛ پری شکم با n=۱) بود.

همه عوارض ناخواسته ملایم بود و پس از قطع دارو برطرف شد. (P=۰/۶۷۶۶)

تفاوت بارزی از نظر فرکانس عوارض ناخواسته بین گروه‌ها مشاهده نشد. (P=۰/۶۷۶۶)

## بحث و نتیجه گیری

علایم مجاری ادراری تحتانی مرتبط با BPH به طور واضحی کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به عنوان بیماری QOL شناخته می‌شود.

برای بیماران BPH علایم ذخیره‌ای مثل تکررادرار روزانه و شبانه آزار دهنده است (۷) و حدود ۵۰٪ بیماران علایم ذخیره‌ای (تحریکی) را تجربه می‌کنند.

حتی در یک مطالعه از مردان با LUTS، این بیماران از علایم ذخیره‌ای خیلی بیشتر از علایم تخلیه‌ای رنج می‌برند. با این حال بیشتر درمان‌های مورد استفاده در BPH اغلب بر روی علایم انسدادی موثر هستند و مردانی که در پی درمان LUTS آزاردهنده بودند به نظر محتمل‌تر است که با دارو برای بیماری پروستات درمان شوند تا اینکه برای مثانه بیش فعال بدون توجه به علایم موجود، درمان شوند (۸).

دکتر Steve Kaplan روی LUTS در مردان متمرکز شد و بر تغییر نظریه کنونی در رابطه با تمرکز به تنهایی روی پروستات، به بررسی حول اختلافات عملکرد مثانه در این بیماران تأکید کرد (۹).

استفاده از داروهای آنتی کولینرژیک در درمان BPH توسط بسیاری از guidelineها پیشنهاد نمی‌شود (۱۰). هر چند در بیماران BOO حضور این علایم ذخیره‌ای بسیار شایع است، ولی تنها برخی مقاله‌های منتشر شده به صورت جداگانه به این مسئله پرداخته‌اند و درمان مناسب هنوز نامشخص است (۱۱).

یک مقاله مروری در مورد شرایط داروهای آنتی کولینرژیک در بیماران با انسداد خروجی مثانه و علایم مجاری تحتانی ادراری که توسط Artibani et al صورت گرفت، نشان داد که تنها ۴ کارآزمایی بالینی در مورد این مسئله منتشر شده است (۱۲). بقیه مطالعات برگردانده شده prospective review، editorial comments یا خلاصه کنگره‌ها بوده است (۱۳، ۱۴). بر اساس این مطالعات در پارامترهای subjective و objective شامل فرکانس روزانه، فرکانس شبانه و علایم urgency در گروه درمان ترکیبی بهبودی ایجاد شد.

در یک مطالعه صورت گرفته توسط Kaplan et al، ۳۹ مرد با سن متوسط ۶۱ سال یک آزمون ۶ ماهه را کامل کردند. متوسط فرکانس micturition، ۲۴ ساعته از ۹/۸ به ۶/۳ تخلیه و نوکتوری از ۴/۱ به ۲/۹ بار کاهش یافت. هیچ گزارشی در مورد رتانسیون ادراری وجود نداشت (۱۷).

Artibani et al اظهار داشت که شواهد برگرفته از چند کارآزمایی بالینی محدود موجود برای حمایت از استفاده درمانی کلینیکی با آلفابلوکر و داروی آنتی کولینرژیک در این بیماران، کافی نیست. مطالعه ما نشان داد که روی هم رفته بهبودی IPSS شامل علایم تحریکی در گروه ترکیبی که آنتی کولینرژیک و آلفابلوکر دریافت کردند، به طور بارزی نسبت به بیمارانی که به تنهایی آلفابلوکر مصرف کردند بیشتر بود (P<۰/۰۰۵).

داده‌های ما به داده‌های موجود در مورد ارجحیت استفاده از آنتی کولینرژیک در بیماران LUTS مطرح کننده BPH که علایم ذخیره‌ای قابل ملاحظه داشتند اضافه می‌شود.

مطالعه ما هم چنین نشان‌دهنده این است که در گروه با درمان ترکیبی نسبت به گروه مصرف کننده تامسولوسین ریسک بیشتری در بالارفتن حجم ادرار باقی مانده پس از تخلیه یا رتانسیون ادراری

ترکیب آلفابلوکر و آنتی کولینرژیک در بیماران با LUTS مطرح کننده BPH، که نیاز به یک انتخاب درمانی معقول دارند، یک درمان مناسب به عنوان درمان اولیه یا پس از شکست با آلفابلوکر به تنهایی می‌باشد که نسبت به آلفابلوکر به تنهایی میزان رتانسیون ادراری را بالا نمی‌برد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از راهنمایی‌ها و مساعدت آقای دکتر سید جلیل حسینی رئیس انجمن ارولوژی ایران کمال تشکر را داریم.

وجود ندارد. این داده‌ها با مطالعات Kaplan et al که هیچ گونه رتانسیون ادراری در گروه مطالعه شده وجود نداشت، هماهنگی دارد (۱۷). با این حال کتراندیکاسیون داروهای آنتی کولینرژیک در بیماران رتانسیون ادراری و BOO انسدادی که در معرض خطر رتانسیون قرار دارند، باید بررسی شود و این داروها باید با احتیاط مصرف شوند (۱۷، ۱۸، ۱). در واقع داروهای آنتی کولینرژیک بدون بالابردن بروز رتانسیون حاد ادراری در بیماران انتخاب شده، علایم مثانه بیش فعال را بهبود می‌بخشند.

### References

- 1- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469-71.
- 2- De la rosette. J, Alivizatos. G, Madersbacher. S, Rioja sanz.C, Nordling. J, Emberton.m, etal. Guideline on Bening Prostatic Hyperplasia. EAU Guidline, 2007.
- 3- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurol Urodyn* 2002; 21: 167-78
- 4- 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; 14: 13-6.
- 5- Youl Lee JI, Hyun W K, Seung JL, Jun Sung K, Hong Jin S, CHANCELLOR MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU* 2004; 9 4, 817-820.
- 6- Abrams P. Ner words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994; 308: 929-30.
- 7- Jolleys JV, Donoban JL, Nanchahal K, Peters TJ, Abrams P. Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *BJU* 1994; 74: 551-5.
- 8- Chapple C R. Advancing the management of overactive bladder: new data directions. *Eur Urol (suppl 6)*, 2007; 1-3.
- 9- Kaplan S A. New data on tolterodine: Do recent findings dispel questions about treating overactive bladder in men? *Eur Urol (suppl 6)*, 2007; 10-16.
- 10- Novara G, Galfano A, Gardi A, Ficarra V, Boccon-Gbod L, Artibani W. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. *Eur urol (suppl 5)*. 2006; 418-429
- 11- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an a-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253-6.
- 12- Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005; 174: 1334-8.
- 13- Lim E, Chia SJ. Combination therapy using alpha-blocker and antimuscarinic drugs in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction and an overactive bladder: is it safe and efficacious? 2005 ICS annual meeting [abstract 205].
- 14- Saito H, Yamada T, Oshima H, et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride alone and combination of propiverine hydrochloride and tamsulosin hydrochloride in the benign prostatic hypertrophy with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999; 12: 525-36.
- 15- O'Leary MP. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Editorial comment *J Urol* 2005; 174: 2275-6.
- 16- Alloussi S, Igawa Y, Saito H, et al. Bladder outlet obstruction and symptomatic overactive bladder—contraindication for antimuscarinics? A study review on propiverine. ICS annual meeting [abstract 148]. 2005
- 17- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273-6.
- 18- Giacomo N, Antonio Ga, Vincenzo F, Walter A. Anticholinergic Drugs in Patients with Bladder Outlet Obstruction and Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. 2006; *Eur Urol* 506: 75-683.

## Safety and efficacy of anticholinergic and $\alpha$ -blocker combination therapy in treatment of benign prostatic hyperplasia

Kaviani. A; MD<sup>1</sup>, \*Golshan. A R; MD<sup>2</sup>, Javanmard. B; MD<sup>3</sup>, Lotfi. B; MD<sup>4</sup>, Zahedi. B<sup>5</sup>

Received: 24 Oct 2009

Accepted: 14 Mar 2010

### Abstract

**Background:** Although voiding symptoms are classically related to BPH, as many as 50% of patients can experience irritative symptoms. We compared safety and efficacy of combination therapy using  $\alpha$ -blocker with anticholinergic agents with tamsulosin alone.

**Materials and Methods:** We compared anticholinergic and  $\alpha$ -blocker combination therapy versus  $\alpha$ -blocker alone in BPH patients with dominant irritative symptoms in a clinical trial during 2006. Eighty four patients who fulfilled the inclusion/exclusion criteria were randomly divided into two groups of tamsulosin monotherapy versus tamsulosin and an anticholinergic agent combination therapy. Therapeutic efficacy and safety were analyzed using international prostate symptom score (IPSS) and residual urine volume.

**Results:** Total IPSS was significantly improved in both groups. We considered Significant improvements in total IPSS were also seen for the combination therapy group ( $P= 0.0008$  within group), but not for the monotherapy group. At the end of treatment, median PVR was not significantly higher for the co-therapy group (51.6mL) than for the monotherapy group (47.0 mL) ( $P= 0.173$ ). There was no retention in either group.

**Conclusion:** Combination of  $\alpha$ -blocker and anticholinergics in BPH patients with dominant irritative symptoms is a reasonable and safe therapeutic option without any increase in urinary retention rate.

**Keywords:** anticholinergic,  $\alpha$ -blocker, benign prostatic hyperplasia

1- (Corresponding author) Assistant professor, Shaheed Beheshti University Medical Sciences, Shohada Tajrish Hospital, Dept of Urology, Tehran, Iran. Tel: 09153022149 E-mail: golshanalireza@yahoo.com

2- Resident, Shaheed Beheshti University Medical Sciences, Shohada Tajrish Hospital, Dept of Urology, Tehran, Iran

3- Resident, Shaheed Beheshti University Medical Sciences, Shohada Tajrish Hospital, Dept of Urology, Tehran, Iran

4- Resident, Shaheed Beheshti University Medical Sciences, Shohada Tajrish Hospital, Dept of Urology, Tehran, Iran

5- Researcher, Shaheed Beheshti University Medical Sciences, Shohada Tajrish Hospital, Dept of Urology, Tehran, Iran