الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

النتائج العلاجية لكل من النادالافيل، السيلودوسين والمشاركة بينهما في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بضخامة الموثة الحميدة – دراسة مقارنة

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

برئاسة
أ.د صلاح الدين رمضان

وإشراف:
م.د محمد الطويل

الطالب الباحث:
بشير احمد الحريري

٢٠٢٥ م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Approval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من طالب الدراسات العليا: بشير احمد الحريري

تبين أنها تقيدت بالملاحظات وأجرت التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – رئيساً.

الاسم: أ.د.

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة....، قسم....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم: أ.د.

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: أ.د.

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان (النتائج العلاجية لكل من النادلافيل، السيلودوسين والمشاركة بينهما في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بضخامة الموثة الحميدة – دراسة مقارنة) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأنّ كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأنّ أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع:

بشير احمد الحريري

فهرس المحتويات

المحتوى	الصفحة
فهرس الأشكال	**III**
فهرس الجداول	**IV**
فهرس المخططات البيانية	**V**
الملخص	**VI**
الجزء التمهيدي	١
الجزء الأول – الدراسة النظرية	٧
١. مقدمة	٨
٢. لمحة تشريحية	٨
٣. الفيزيولوجيا المرضية	١١
٤. عوامل الخطر	١٢
٥. التقييم التشخيصي	١٩
٦. التدبير	٢٧
١.٦ الانتظار اليقظ	٢٨
٢.٦ العلاج الدوائي	٢٨
٣.٦ الجراحة	٣١
٧. الإنذار	٤٣
الجزء الثاني – الدراسة العملية	٤٤
١. هدف البحث	٤٥
٢. مناهج البحث وأدواته	٤٥
١.٢ مكان وتاريخ الدراسة	٤٥
٢.٢ تصميم الدراسة	٤٥
٣.٢ مجموعة الدراسة	٤٥
٤.٢ معايير الاستبعاد من الدراسة	٤٥
٥.٢ طريقة الدراسة	٤٦
٣. النتائج ومناقشتها	٤٧
٤. المقارنة مع الدراسات العالمية	٥٥

٥. الاستنتاجات	٦٠
٦. التوصيات	٦١
المراجع	٦٢

فهرس الأشكال

الشكل	الصفحة
الشكل (١): شكل ترسيمي لمقطع سهمي في الحوض يوضح مكان توضع البروستات	١٠
الشكل (٢): صورة بالأمواج فوق الصوتية عبر البطن لقياس حجم البروستات	٢٦
الشكل (٣): صورة عبر تنظير المثانة تظهر ضخامة الفصين الجانبيين للبروستات في سياق BPH	٢٧
الشكل (٤): تجريف البروستات عبر الإحليل TURP (شكل ترسيمي)	٣٣
الشكل (٥): شق البروستات عبر الإحليل TUIP	٣٤
الشكل (٦): الاستئصال المائي (الاجتثاث أو التسليخ بنفث الماء)	٣٨
الشكل (٧): التوسيع باستخدام بالون البروستات المغلف بالباكليتاكسيل	٣٩
الشكل (٨): الخياطة الجانبية الداخلية للإحليل البروستاتي	٤٠

فهرس الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (١): توزع المرضى على الفئات العمرية في مجموعات الدراسة	٤٨
الجدول (٢): حجم البروستات المقدر واسطة الإيكو البطني في مجموعات الدراسة	٤٩
الجدول (٣): القياسات البولية للمرضى في مجموعات الدراسة قبل التداخل الدوائي	٥٠
الجدول (٤): القياسات البولية للمرضى في مجموعات الدراسة قبل التداخل الدوائي وبعده بـ٦ أشهر	٥١
الجدول (٥): التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعات الدراسة	٥٤
الجدول (٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث متوسط العمر	٥٦
الجدول (٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث متوسط درجات IPSS قبل وبعد التداخل	٥٦
الجدول (٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث التأثيرات الجانبية للأدوية	٥٧
الجدول (٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث متوسط العمر وحجم البروستات	٥٨
الجدول (١٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث القياسات البولية قبل وبعد التداخل	٥٩
الجدول (١١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث التأثيرات الجانبية للأدوية	٦٠

فهرس المخططات البيانية

المخطط البياني	الصفحة
المخطط البياني (١): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث توزع المرضى على الفئات العمرية	٤٨
المخطط البياني (٢): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث حجم البروستات المقدر واسطة الإيكو البطني	٤٩
المخطط البياني (٣): المقارنة بين متوسطات PVR في المجموعات الثلاثة قبل وبعد التداخل الدوائي	٥٢
المخطط البياني (٤): المقارنة بين متوسطات Qmax في المجموعات الثلاثة قبل وبعد التداخل الدوائي	٥٢
المخطط البياني (٥): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث جودة الحياة QoL قبل وبعد التداخل الدوائي	٥٣
المخطط البياني (٦): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث متوسط درجات IPSS قبل التداخل الدوائي وبعده	٥٣
المخطط البياني (٧): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث متوسط درجات OABSS قبل التداخل الدوائي وبعده	٥٤
المخطط البياني (٨): التأثيرات الجانبية التالية للعلاج الدوائي في المجموعات الثلاث	٥٥
المخطط البياني (٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث متوسط درجات IPSS قبل وبعد التداخل الدوائي (سيلودوسين أو تادالافيل بمفردهما)	٥٧
المخطط البياني (١٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث متوسط درجات IPSS قبل وبعد التداخل الدوائي	٥٩

الملخص

- **هدف البحث**: إن هدف هذا البحث هو دراسة فعالية المشاركة الدوائية بين السيلودوسين والتادالافيل مقابل العلاج المفرد لكل منهما في تدبير أعراض BPH ودراسة مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير.
- **المواد والطرائق**: دراسة حشدية تقدمية، تم فيها توزيع المرضى عشوائياً لثلاث مجموعات علاج (المجموعة A: السيلودوسين لوحده، المجموعة B: التادالافيل لوحده، المجموعة C: السيلودوسين + التادالافيل)، تشمل الدراسة المرضى المشخص لديهم ضخامة موثة حميدة غير مختلطة ممن يستطب لديهم العلاج المحافظ في مشفيي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) في الفترة الممتدة ما بين ٢٠٢٣/٢ وحتى ٢٠٢٥/٢.
- **النتائج**: شملت الدراسة ١٥٠ مريض، ٥٠ مريض في كل مجموعة. أغلب المرضى كانوا في العقد السابع من العمر. متوسط حجم البروستات في المجموعة A (٥٢.٧ ± ١١.٣ غ) وفي المجموعة B (٥٤.٥ ± ٩.٨ غ) والمجموعة C (٥٣.٩ ± ١٢.٨ غ). أدى العلاج المشترك إلى تحسن أفضل وذا دلالة إحصائية هامة في كل من مشعر جودة الحياة ومشعر IPSS وOABSS و Qmax دون أن يؤدي ذلك لزيادة هامة في نسبة التأثيرات الجانبية.
- **الخلاصة**: العلاج المشترك (السيلودوسين + تادالافيل) مفضل على العلاج المفرد بإحداهما في تدبير الأعراض البولية السفلية الناجمة عن ضخامة البروستات الحميدة في حال عدم وجود مضاد استطباب لاستعمالهما.

- **الكلمات المفتاحية**: سيلودوسين، تادالافيل، ضخامة الموثة الحميدة.

الجزء التمهيدي

مقدمة:

- تعد ضخامة الموثة الحميدة (Benign Prostatic Hyperplasia "BPH") مرضاً واسع الانتشار و شائع جداً بين الرجال المسنين مع زيادة الإصابة لتشمل حوالي ٩٠% من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن ٨٠ سنة [1].
- يعد BPH سبباً شائعاً و متكرراً لحدوث أعراض المسالك البولية السفلية (Lower Urinary Tract Symptoms "LUTS") لدى الرجال في منتصف العمر و كبار السن و له تأثير سلبي على نوعية حياة المريض [2-4].
- تتكون الأعراض التخريشية من التكرار ، الإلحاح ، التبول الليلي و السلس الزحيري. بينما تتكون الأعراض الانسدادية من ضعف رشق البول ، الشعور بعدم الإفراغ الكامل ، التردد في بدء التبول ، و التنقيط في نهاية التبول [5,6].
- تتوفر طرق علاجية مختلفة لتحقيق التدبير الأمثل لـLUTS. و تعد حاصرات a1 الخط الأول في علاج BPH. كما أظهرت مثبطات الفوسفوديستيراز-٥ (PDE-5) مثل التادالافيل أيضاً نتائج واعدة في الآونة الأخيرة [7].
- لإنقاص لحمة الموثة ، يمكن إعطاء مثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز مثل "فيناستراير" أو "دوتاستراير" [8]. كما يمكن إضافة الأدوية المضادة للكولين للتحكم في التكرار ، الإلحاح و سلس البول [7]. كما تتوفر العديد من الخيارات العلاجية لتدبير BPH مثل تجريف البروستات عبر الإحليل (Transurethral resection of prostate "TURP") [9].
- سيلودوسين هو الجيل الثالث من حاصرات a1 و قد وجد أن تأثيره على LUTS يتفوق على جميع حاصرات a1 الأخرى. لكن لا يزال بعض الرجال المصابين بـBPH يعانون من تحسن غير كافٍ و

غير مرضى تماماً حتى بعد العلاج بالسيلودوسين [10,7]. تادالافيل هو واحد من أحدث الأدوية و قد أظهرت العديد من الدراسات أنه يمكن استخدامه كعلاج وجيد في المرضى الذين يعانون أو لا يعانون من ضعف الانتصاب. و تمت الموافقة على تادالافيل في العديد من البلدان لعلاج LUTS المرتبطة بـBPH ، و قد أثبتت الدراسات السريرية المعشاة السابقة أن فعاليته مماثلة لفعالية حاصر a1 آخر و هو تامسولوسين [11,7].

- يوصى باستخدام المقياس الدولي لأعراض البروستات (International Prostate Symptom Score "IPPS") كأداة مثالية لفحص شدة LUTS ، الاستجابة العلاجية ، تحسن الأعراض [12].

المشكلة البحثية:

تكمن في شيوع ضخامة الموثة الحميدة و ما تسببه من اضطرابات في إفراغ البول لدى الرجال فوق سن الخمسين عاماً. مما يستلزم معرفة مدى فعالية المعالجات الدوائية المستخدمة لدى مرضى ضخامة الموثة الحميدة غير المختلطة من حيث الوصول إلى معالجة تؤدي إلى تحسن الأعراض السريرية و نوعية حياة المريض دون الحاجة إلى تعرض المريض لتداخل جراحي غازٍ.

تساؤلات البحث:

- ما مدى فعالية استخدام التادالافيل في تدبير أعراض BPH؟
- ما مدى فعالية استخدام السيلودوسين في تدبير أعراض BPH؟
- هل السيلودوسين أفضل من التادلافيل في تدبير أعراض BPH عند الاستخدام بشكل مفرد أم العكس؟
- هل المشاركة الدوائية بين كلا الصنفين أفضل من الاستخدام المفرد في تدبير أعراض BPH؟
- ما مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير؟

هدف البحث:

- دراسة فعالية التادالافيل في تدبير أعراض ضخامة الموثة الحميدة .
- دراسة فعالية السيلودوسين في تدبير أعراض ضخامة الموثة الحميدة .
- دراسة فعالية المشاركة الدوائية (تادلافيل + سيلودوسين) في تدبير أعراض ضخامة الموثة الحميدة.
- إجراء مقارنة بين الطرق العلاجية الثلاث من حيث تحسن أعراض المريض ، نوعية الحياة والتأثيرات الجانبية.

مناهج البحث وأدواته:

مكان وتاريخ الدراسة: عيادة الجراحة البولية في مشفيي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) في الفترة الممتدة ما بين ٢٠٢٣/٢ وحتى ٢٠٢٥/٢

تصميم الدراسة: دراسة حشدية تقدمية (Prospective cohort study)، تم فيها توزيع المرضى عشوائياً لثلاث مجموعات، تشمل الدراسة المرضى المشخص لديهم ضخامة موثة حميدة غير مختلطة ممن يستطب لديهم العلاج المحافظ، حيث تم بداية تدوين بيانات ومعلومات المرضى ومن ثم متابعتهم بعد التداخل الدوائي المتخذ لمدة ٦ أشهر بالإيكو والأعراض والفحص السريري في العيادة البولية لدراسة الاختلاطات الناجمة، الحاجة لإجراءات إضافية ونوعية الحياة لكل تداخل دوائي.

مجموعة الدراسة: تشمل مرضى ضخامة الموثة الحميدة غير المختلطة والذين راجعوا عيادة الجراحة البولية في مشفيي جامعة دمشق (المواساة الجامعي – الوطني الجامعي) والذين تمكنا من متابعتهم لمدة ٦ أشهر، خلال الفترة الممتدة بين ٢٠٢٣/٢ وحتى ٢٠٢٥/٢

معايير الإستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم نتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الدوائي.
- المرضى الذين لم يلتزموا بالعلاج الدوائي المقترح.
- مرضى القصور الكلوي
- من كان لديهم مضاد استطباب لأي زمرة دوائية مستخدمة في الدراسة.
- وجود مضاد استطباب لاستخدام العلاج المحافظ لتدبير ضخامة الموثة الحميدة.
- المرضى المُشخص لديهم تضيق إحليل سابقاً.
- مرضى المثانة العصبية.

حجم العينة: بالاعتماد على الموقع الالكتروني http://powerandsamplessize.com. قمنا باستخدام القانون الإحصائي المحدد لحجم العينة الأصغري المفترض جمعه وذلك بعد الارتكاز على المعايير التالية:

اعتماد قوة الدراسة ٨٠% و نسبة الخطأ ٥%

بناءً على ما سبق وبتطبيق القانون الإحصائي المناسب فإن حجم العينة الأصغري اللازم حتى يكون للدراسة المجراة دلالة إحصائية هو (١٥٠) مريض يتوزعون ضمن ثلاث مجموعات.

مصادر البيانات: البيانات التي سترد في الدراسة مأخوذة من السجلات الطبية للمرضى المدروسين والتي تم الاحتفاظ بها في أرشيف المشافي الجامعية بدمشق.

تحليل البيانات:

- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج (SPSS) وتم اعتبار قيمة الخطأ ألفا تساوي a=0.05.
- تم استخدام اختبارات (T.test) للمتغيرات الرقمية ذات التوزع الطبيعي أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الرقمية ذات التوزع غير الطبيعي و اختبار (Chi-square) للمتغيرات الفئوية. ولمقارنة

فعالية العلاج بين المجموعتين سنقوم بإجراء اختبار Student T مع فرض صفري Ho ينص على عدم وجود فروق جوهرية إحصائية بين نتائج طرق العلاج المستخدمة

- مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة و مناقشتها.

الدراسات المرجعية:

١ . دراسة Mahajan وزملاؤه:[13] المنشورة عام 2021، الدراسة تمت على 136 مريض، وقد توصلت الدراسة إلى تحسن الأعراض لدى المرضى باستخدام كل من تادالافيل و سيلودوسين، لكن كان السيلودوسين أكثر فعالية في تحسين الأعراض السريرية وفقاً لمقياس IPSS.

٢ . دراسة Abdelrazek وزملاؤه:[14] المنشورة عام 2022، الدراسة تمت على 308 مريض، وقد توصلت الدراسة إلى تحسن الأعراض لدى المرضى باستخدام كل من تادالافيل و سيلودوسين، وكانت المشاركة الدوائية بينهما أفضل من العلاج المفرد.

مكونات البحث:

❖ **الجزء الأول**: يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

١. مقدمة
٢. لمحة تشريحية
٣. الفيزيولوجيا المرضية
٤. عوامل الخطر
٥. التقييم التشخيصي

٦. التدبير

٧. الإنذار

❖ **<u>الجزء الثاني</u>**: يتحدث عن الإطار العملي لدراستنا ويشمل طريقة الدراسة والنتائج التي توصلنا لها ومقارنتها مع الدراسات العالمية، ويشمل الفصول الآتية:

١. هدف البحث

٢. مناهج البحث وأدواته

٣. النتائج

٤. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

٥. الاستنتاجات

٦. التوصيات

الجزء الأول – الدراسة النظرية

١. مقدمة:

أعراض المسالك البولية السفلية (LUTS) شائعة جداً لدى كلا الجنسين، وخاصة لدى كبار السن وتؤثر سلباً على جودة لحياة الصحية للأفراد المصابين. يرتبط انتشار ضخامة البروستات الحميدة ارتباطاً وثيقاً بالعمر، حيث يتراوح من ٨% لدى الرجال في الخمسينات من العمر إلى حوالي ٩٠% لدى الرجال الذين تزيد أعمارهم عن ٨٠ عاماً. يعتمد انتشار LUTS/BPH على عمر المرضى. في الواقع يوجد المرض لدى حوالي ٨% من الرجال الذين تتراوح أعمارهم بين ٣١ و ٤٠ عاماً، ويصل إلى ٩٠% في غضون ٩٠ عاماً. علاوةً على ذلك، يرتبط وجود LUTS أيضاً بمزيد من المضاعفات مثل الأسر البولي الحاد. كما زادت احتمالية الإصابة بـLUTS المتوسطة إلى الشديدة تدريجياً بعد سن الخمسين وكانت أكثر تكراراً بمقدار ٣.٥ و ٢.٤ مرة لدى الرجال الذين لديهم حجم بروستات أكبر من ٥٠ وأقل من ٥٠ غ على التوالي. السبب الدقيق لأعراض LUTS/BPH غير معروف تماماً. من بين العديد من عوامل الخطر، تمثل المتلازمة الاستقلابية والداء السكري والبدانة أهمها. [15]

٢. لمحة تشريحية:

تقع البروستات في الحوض الحقيقي وتلعب دوراً داعماً في الجهاز التناسلي الذكري. الغرض الرئيسي منها هو إفراز محلول قلوي يحمي الحيوانات المنوية في البيئة الحمضية للمهبل. يعمل السائل على موازنة حموضة المهبل، مما يزيد من العمر الإجمالي للحيوانات المنوية، مما يسمح بأكبر قدر من الوقت لتخصيب البويضة بنجاح. يحتوي السائل أيضاً على بروتينات وإنزيمات داعمة توفر التغذية للحيوانات المنوية. يسمح الحجم الإضافي لسائل البروستات إلى السائل المنوي والحيوانات المنوية بالدفع الميكانيكي بسهولة عبر الإحليل.

البروستات هي غدة ليفية عضلية كثيفة. شكلها يشبه المخروط المقلوب الذي له قاعدة أعلاه تحيط بعنق المثانة، وقمة أدناه تقع على المصرة الإحليلية الظاهرة للإحليل. تقع البروستات مباشرة أسفل المثانة وتلتف حول الإحليل

القريب في الحوض الصغير. تغلف بمحفظة ليفية، مع الأعصاب والضفيرة الوعائية التي تحيط بها طبقة حشوية من اللفافة الحوضية. [16]

العلاقات:

أمامياً: تقع خلف عظم العانة، مفصولة عنها بوسادة شحمية والضفيرة الوريدية.

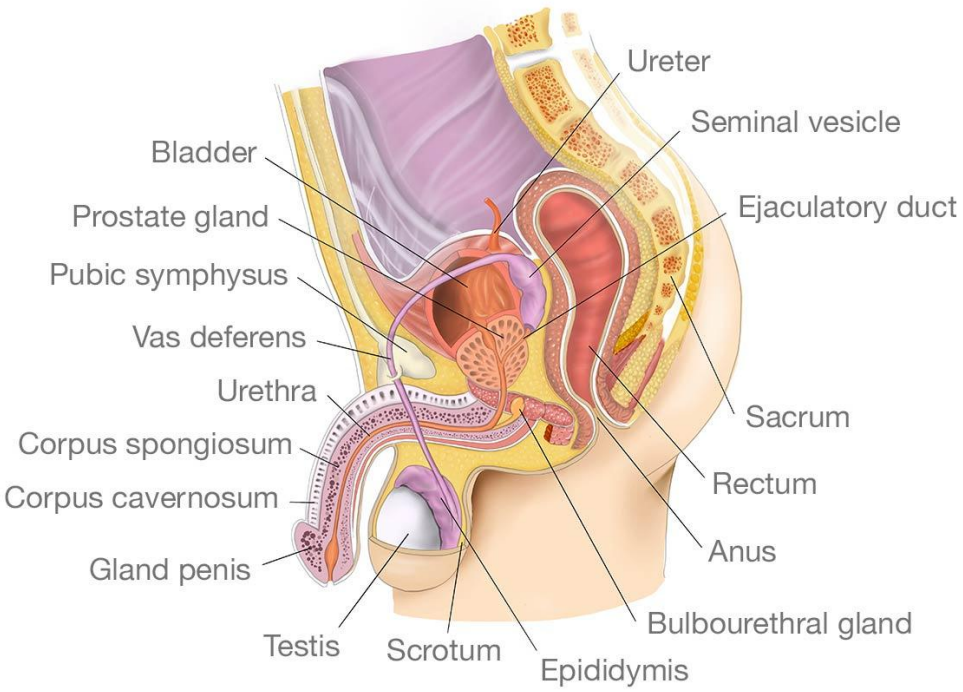
خلفياً: ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالمستقيم ومفصوله عنه بلفافة Denonvilliers

توجد عضلة المصرة الظاهرة للإحليل أسفل البروستات حيث تلتف حول الإحليل للمساعدة في التحكم بتدفق البول والقذف. على الجانبين، ترتبط الغدة بالعضلة رافعة الشرج لقاع الحوض المغطاة باللفافة الحوضية.

تنقسم غدة البروستات تشريحياً إلى خمسة فصوص: فص أمامي، فص خلفي، فصين جانبيين، وفص متوسط. هذا الوصف موجود في العديد من الكتب المدرسية التشريحية. في العيادات، يتم وصفها بأنها تحتوي على فصين جانبيين يميناً ويساراً، وفص متوسط.

تتكون غدة البروستات من مناطق مختلفة نسيجياً، وبناءً على هذه المناطق تنقسم الغدة إلى ثلاث مناطق تشريحية:

- تشكل المنطقة المركزية قاعدة الغدة التي تحيط بالقنوات الدافقة.
- المنطقة المحيطية هي أكبر منطقة تشكل ٧٠% من الغدة وتحيط بمعظم المنطقة المركزية وتحيط جزئياً بالجزء البعيد من الإحليل البروستاتي.
- المنطقة الانتقالية هي منطقة غدية صغيرة تحيط بجزء من الإحليل بين المثانة والأكيمة المنوية.
- توجد منطقة يُشار إليها باسم اللحمة العضلية الليفية الأمامية داخل البروستات، هذه المنطقة ليست غدية، وتحتوي في الغالب على أنسجة عضلية وليفية وتحيط بالجزء السفلي من البروستات المُسمى القمة.
- أخيراً، تُحاط البروستات بطقة ليفية تُسمى المحفظة.



الشكل (١): شكل ترسيمي لمقطع سهمي في الحوض يوضح مكان توضع البروستات

نظراً لأن البروستات تشترك في علاقة تشريحية وثيقة مع المثانة، فإنها تشترك أيضاً في جزء من إمداد المثانة بالدم. الشريان المثاني السفلي هو مصدر الدم الرئيسي للبروستات، ويتلقى أيضاً تروية من الشرايين المستقيمية المتوسطة والشريان العجاني الباطن. الأوردة حول البروستات تشكل الضفيرة البروستاتية التي تصب في الأوردة الحرقفية الباطنة. تنزح البروستات إلى العقد الحرقفية الباطنة والعقد العجزية.

تتلقى البروستات التغذية العصبية عبر الألياف اللاإرادية من الضفيرة الخثلية السفلية، وتتلقى تداخلات ودية من العصب الخثلي. تأتي التدخلات اللاودية من العصب الحوضي. توفر كل من الضفيرتين الخثلية والحوضية مدخلات حسية للبروستات. [16]

٣. الفيزيولوجيا المرضية:

يمكن أن يُعزى تطور LUTS وانسداد مخرج المثانة لدى الرجال المصابين بضخامة البروستات الحميدة إلى مكونات ثابتة وديناميكية. [17] الانسداد الثابت هو نتيجة مباشرة لتضخم البروستات، مما يؤدي إلى ضغط حول الإحليل وانسداد مخرج المثانة، مما يتطلب زيادة ضغوط التبويل للتغلب على مقاومة التدفق. [18]

يمكن أن يتضخم الفص الأوسط للبروستات داخل المثانة، حيث يميل الضغط المتزايد للعضلة الدافعة إلى إغلاق مخرج المثانة وتقييد التبول بشكل أكبر. إذا تضخم الفص الأوسط بشكل غير متساوٍ، فقد يؤدي ذلك إلى إنشاء تأثير رف أو "صمام كروي" مما يغلق مخرج المثانة أثناء التبول، مما يؤدي إلى تقييد التدفق بشكل كبير وإفراغ المثانة بشكل غير كامل.

تشمل المكونات الديناميكية توتر العضلات الملساء للبروستات. [19] وهذا ما يفسر انخفاض المرونة والكولاجين في الإحليل البروستاتي عند الرجال المصابين بضخامة البروستات الحميدة، مما يؤدي إلى تفاقم أعراض انسداد مخرج المثانة بسبب فقدان المطاوعة وزيادة مقاومة التدفق. كما يفسر سبب عدم كون حجم البروستات وحده دائماً مؤشراً موثوقاً به للمرض. [20]

على الرغم من أن ضخامة البروستات الحميدة يمكن أن تزيد من مستويات المستضد النوعي للبروستات (PSA)، إلا أنه ليس عامل خطر للإصابة بسرطان البروستات. تحدث BPH بشكل أساسي في الجزء المركزي/الانتقالي من البروستات، بينما تتكون الأورام الخبيثة عادةً في المنطقة المحيطية للبروستات. [21]

يُظهر الفحص النسيجي المجهري أن ضخامة البروستات الحميدة هي عملية تضخمية مع زيادة أعداد الخلايا، بما في ذلك تكاثر الخلايا الغدية والسدوية. يحدث تضخم البروستات في كل من المناطق المحيطة بالإحليل والمناطق الانتقالية. على وجه التحديد، تُظهر المناطق المحيطة بالإحليل عقيدات سدوية تضخمية، بينما يُرى تكاثر العقيدات الغدية داخل المنطقة الانتقالية. [22]

تعد ضخامة البروستات الحميدة (BPH) أحد أكثر الأمراض شيوعاً لدى الرجال المسنين والتي قد تؤدي إلى أعراض المسالك البولية السفلية (LUTS). العلاقة بين BPH وLUTS معقدة، لأن ليس كل الرجال المصابين بضخامة البروستات الحميدة يصابون بأعراض بولية سفلية، وليس كل المصابين بـLUTS يعانون من BPH.

٤. عوامل الخطر:

١.٤ العمر:

يرتفع معدل انتشار BPH بشكل ملحوظ مع تقدم العمر. وقد لاحظت الدراسات التي أُجريت على الجثث انتشاراً نسيجياً بنسبة ٨% و٥٠% و٨٠% في العقود الرابع والسادس والتاسع من العمر على التوالي. كما أظهرت الدراسات الرصدية من أوروبا والولايات المتحدة وآسيا أن التقدم في السن يعد عامل خطر لبداية ضخامة البروستات الحميدة وتطورها. علاوةً على ذلك، يزداد حجم البروستات مع تقدم العمر بناءً على البيانات من دراسة Krimpen و Baltimore الطولانية والتي أشارت إلى معدل نمو بنسبة ٢%–٢.٥% سنوياً لدى الرجال الأكبر سناً. يعد نمو البروستات المستمر عامل خطر لتطور LUTS. [23–25]

٢.٤ العرق:

لم تظهر أنماط واضحة فيما يتعلق بخطر ضخامة البروستات الحميدة والعرق. أنتجت الدراسات الرصدية التي قارنت بين الرجال السود والآسيويين والبيض نتائج متباينة. لاحظت دراسات أجريت على الرجال السود في الولايات المتحدة نمو في المنطقة الانتقالية للبروستات والحجم الإجمالي مقارنةً بالرجال البيض. لم تلاحظ التحليلات الكبيرة لتجربة مسح سرطانات البروستات، الرئة، الكولون والمستقيم، والمبيض (PCLO) في الولايات المتحدة أي اختلافات في خطر حدوث BPH بين الرجال السود والبيض. اقترحت بعض البيانات انخفاض خطر الإصابة بـBPH الهام سريرياً لدى الآسيويين مقارنةً بالرجال البيض. [26]

٣.٤ العوامل الجينية:

تشير الأدلة إلى وجود مكون جيني قوي لضخامة البروستات الحميدة. لاحظ تحليل حالة شاهد، الذي خضع فيه رجال تقل أعمارهم عن ٦٤ عاماً لعلمية جراحية لـBPH، أن الأقارب الذكور والأخوة لديهم زيادة بمقدر ٤ و٦ أضعاف، على التوالي، في المخاطر المرتبطة بالعمر لجراحة BPH. وقد هؤلاء أيضاً أن ٥٠% من الرجال الذين تقل أعمارهم عن ٦٠ عاماً والذين خضعوا لعملية جراحية لـBPH لديهم شكل جيني من المرض. في دراسة لاحقة، لاحظوا أن المرض الوراثي كان مرتبطاً بحجم البروستات الأكبر وعمر أصغر عند بدء المرض مقارنةً بـBPH غير الموروث. تشير هذه النتائج وغيرها إلى نمط وراثي جسدي سائد للوراثة. [27]

٤.٤ نمط الحياة:

لقد لوحظ بشكل متزايد أن عوامل نمط الحياة القابلة للتعديل تؤثر بشكل كبير على التطور الطبيعي لـBPH.

١.٤.٤ النظام الغذائي:

هناك بعض المؤشرات على أن كل من المغذيات الكبرى والصغرى قد تؤثر على خطر الإصابة بـBPH على الرغم من أن الأنماط غير متسقة. بالنسبة للمغذيات الكبرى، فإن زيادة إجمالي تناول الطاقة، وإجمالي تناول البروتين، واللحوم الحمراء، والدهون، الحليب، منتجات الألبان، الحبوب والخبز، والدواجن والنشاء كلها تزيد من مخاطر الإصابة بـBPH الهام سريرياً وجراحة BPH، في حين أن الخضراوات، الفواكه، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، حمض اللينوليك وفيتامين د تقلل من خطر الإصابة بـBPH. فيما يتعلق بالمغذيات الدقيقة، ارتبطت التركيزات العالية من فيتامين E، الليكوبين، السيلينيوم، الكاروتين عكسياً بـBPH. وأخيراً ارتبط الزنك بكل من انخفاض وزيادة المخاطر. [28]

٢.٤.٤ النشاط البدني:

ارتبط زيادة النشاط البدني والتمارين الرياضية باستمرار بانخفاض مخاطر جراحة BPH، وBPH الهام سريرياً، وأعراض المسالك البولية السفلية. أشار تحليل تلوي لـ١١ دراسة منشورة (ن=٤٣٠٨٣ مريض) إلى أن النشاط

البدني المعتدل إلى القوي يقلل من خطر الإصابة بـBPH بنسبة تصل إلى ٢٥% مقارنةً بأسلوب الحياة الهامد، مع زيادة حجم التأثير الوقائي مع ارتفاع مستويات النشاط. [29]

٣.٤.٤ الكحول:

كما هو الحال مع ممارسة الرياضة، يبدو أن تناول الكحول باعتدال يحمي أيضاً من العديد من النتائج المرتبطة بـBPH. لاحظ تحليل تلوي لـ١٩ دراسة منشورة (ن= ١٢٠٠٩١ مريض) انخفاضاً يصل إلى ٣٥% في احتمالية الإصابة بـBPH بين الرجال الذين يشربون يومياً. [30]

٥.٤ المتلازمة الاستقلابية:

١.٥.٤ البدانة:

لاحظت الدراسات باستمرار أن البدانة ترتبط بشكل إيجابي بحجم البروستات – فكلما ازدادت البدانة، ازداد حجم البروستات. ارتبط وزن الجسم ومشعر كتلة الجسم (BMI) ومحيط الخصر بشكل إيجابي بحجم البروستات في العديد من مجموعات الدراسة المختلفة. في دراسة Baltimore الطولانية للشيخوخة، كل زيادة بمقدار ١ كغ/م^{٢} في مشعر كتلة الجسم تتوافق مع زيادة قدرها ٠.٤١ مل في حجم البروستات وكان لدى المشاركين المصابين بالبدانة (BMI > ٣٥ كغ/م^{٢}) خطر متزايد بنسبة ٣.٥ أضعاف لـBPH مقارنة بالمشاركين غير المصابين بالبدانة (BMI < ٢٥ كغ/م^{٢}). كما توضح الأدلة الوبائية أن البدانة تزيد من مخاطر جراحة BPH وتطور الأعراض البولية وبدء العلاج الدوائي لـBPH. [31]

٢.٥.٤ الداء السكري:

ارتبط تشخيص الطبيب للداء السكري، زيادة الأنسولين في المصل، ارتفاع نسبة الغلوكوز في البلازما أثناء الصيام بزيادة حجم البروستات وزيادة خطر تضخم البروستات وBPH الهام سريرياً وجراحة BPH. [32]

٣.٥.٤ الشحوم:

هناك بيانات قليلة نسبياً حول الارتباطات المحتملة بين الشحوم و BPH. أظهرت بعض الدراسات ارتباطات إيجابية بينما لم تجد دراسات أخرى أي ارتباط بينهما. [29]

٦.٤ ضعف الانتصاب:

هناك أدلة دامغة تدعم أن ضعف الانتصاب وأعراض المسالك البولية السفلية مرتبطة. وقد تم طرح فرضية وجود أمراض أساسية مشتركة بين هاتين الحالتين ولكن لا يوجد ما يشير إلى أن إحدى الحالتين تسبق الأخرى. [33]

٧.٤ الالتهاب:

من المرجح أن يلعب الالتهاب دوراً في تطور وتقدم ضخامة البروستات الحميدة كما يتضح من الروابط القوية بين BPH والالتهاب النسيجي في العينات التي تم الحصول عليها من خزعات البروستات وجراحة BPH. علاوةً على ذلك، يتم التعبير عن السيتوكينات الالتهابية بشكل مفرط في أنسجة البروستات المتضخمة. تظل الأسباب الكامنة وراء التهاب البروستات غير واضحة على الرغم من وجود العديد من الفرضيات: ١) الاستجابة لأذية الأنسجة بسبب الإنتان، ٢) الاستجابة المناعية الذاتية، ٣) البدانة والشحوم، بسبب الإفراط في إنتاج السيتوكينات الالتهابية من الأنسجة الدهنية. [34]

سيكون من المعقول أن نفترض إذن أن تثبيط المسارات الالتهابية من شأنه أن يخفف من خطر الإصابة بـBPH. في مجموعة Olmsted كان لدى الرجال الذين أبلغوا عن استخدام يومي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) أو الستاتينات مخاطر أقل بشكل ملحوظ لكل من معدل تدفق البول المنخفض وضخامة البروستات. ومع ذلك، لم يرتبط استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية بانخفاض خطر الإصابة بـBPH الهام سريرياً في مجموعات كبيرة أخرى. [35]

نظراً لأن الالتهاب يُعتقد أنه يشارك في التسبب بأعراض المسالك البولية السفلية، فقد يُستخدم وجود علامات التهابية كعوامل خطر موضوعية لـLUTS. وقد أثبت ذلك Choi وآخرون[36] الذين وجدوا مستويات أعلى بكثير

من البروتين الارتكاسي C (CRP) لدى الرجال الذين يعانون من LUTS المتوسطة إلى الشديدة مقارنةً بالرجال ذوي الأعراض الخفيفة أو غير العرضيين. ومع ذلك، في دراستهم للرجال من عيادة المسالك البولية، لم يجد Chang وآخرون[37] علاقة بين CRP وأعراض المسالك البولية السفلية، مما يترك ذلك مجالاً مفتوحاً للمناقشة.

٨.٤ دور الهرمونات:

١.٨.٤ الأندروجينات:

لم يتم توضيح دور الأندروجينات في تطور ضخامة البروستات الحميدة بشكل كامل حتى الآن، لذا فإن الأدلة التي تم العثور عليها تُظهر نتائج متناقضة. ومع ذلك، فمن المعروف بشكل عام أن النمو الطبيعي ووظيفة غدة البروستات يعتمدان على وجود الأندروجينات الخصوية. وبهذا المعنى، من المعروف، أنه في البروستات يتحول التستوستيرون (T) إلى ديهيدروتستوستيرون (DHT) من خلال عمل إنزيم 5a–reductase type II، وهو الأندروجين الأساسي في هذا النسيج، لأنه يتمتع بألفة أعلى بمقدار ١٠ أضعاف لمستقبلات الأندروجين (AR) من T.

من المثير للدهشة أنه قد ثبت أن مستويات DHT تظل مرتفعة لدى الرجال الأكبر سناً (٩٠% من إنتاجه من أصل البروستات و ١٠% من الغدة الكظرية)، بينما تنخفض مستويات T في الدوران مع تقدم العمر. لذلك، تُعزى التأثيرات المرتبطة بضخامة البروستات الحميدة إلى DHT وليس T.

تتم آلية عمل الأندروجينات عن طريق الارتباط بمستقبلات الأندروجين المحددة، والتي يتم التعبير عنها بشكل أساسي داخل لمعة الخلايا الظهارية وبنسبة منخفضة في خلايا لحمة البروستات. ومن المثير للاهتمام أنه قد ثبت أن هرمون الأندروجين، مثل ديهيدروتستوستيرون، يتم تنظيمه بشكل تصاعدي في الأنسجة المصابة بضخامة البروستات الحميدة مقارنةً بالأنسجة الطبيعية. بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن نقص إنزيم ٥–ألفا ريدوكتاز من النمط الثاني لا ينتج عنه الاستطالة المرتبطة بـBPH، مع تأثير مماثل للذي لوحظ في المخصيين

أو المرضى الذين يعانون من قصور الأقناد، حيث لم يحدث التغيير التضخيمي المميز لهذا المرض. ومع ذلك، لا توجد أدلة كافية حول أهمية ارتفاع DHT و AR في مسببات ضخامة البروستات الحميدة. [38]

٢.٨.٤ الإستروجينات:

الإستروجينات هي هرمونات ستيروئيدية يتم تصنيعها بشكل رئيسي في الخصيتين من خلال التحول الحيوي لهرمون التستوستيرون إلى إستراديول (E2) عن طريق عمل إنزيم الأروماتاز. بمجرد تصنيعها، تنتقل عبر الدوران لممارسة نشاطها في أنسجة مختلفة.

أحد أكثر التأثيرات الإستروجينية التي تمت دراستها هي ردود الفعل السلبية على إفراز هرمون التستوستيرون. يرتبط هذا التأثير بتثبيط إفراز الهرمون الملوتن (LH) في الغدة النخامية، مما يؤثر على محور الوطاء–النخامى–الأقناد المسؤول عن تحفيز خلايا لايديغ الخصوية لإنتاج هرمون التستوستيرون. وبسبب هذا، سيكون هناك انخفاض في مستويات هرمون التستوستيرون، وكذلك مستقلبه النشط DHT.

تحدث هذه التأثيرات عن طريق الارتباط بمستقبلات هرمون الإستروجين المحددة (ER; ER a; ER β)، مع آثار مباشرة على الفيزيولوجيا المرضية للبروستات. تشير الأدلة إلى أن Era يعزز التكاثر، على النقيض من ERβ، الذي له تأثير مؤيد للموت الخلوي، حيث يتصرف كعامل وقائي في ضخامة البروستات الحميدة وسرطان البروستات. قد يكون هذا التأثير بسبب موقع ER حيث يوجد Era بشكل أساسي داخل أنسجة لحمة البروستات، بينما يوجد ERβ بشكل أساسي في الخلايا الظهارية.

ومع ذلك، عندما يكون التعرض للإستروجين مفرطاً، فإنه يرتبط باستعداد الجسم للإصابة باضطرابات فرط التكاثر الحميدة والخبيثة. ويبدو أن هذا نتيجة للتغيرات في نمط التعبير لمستقبلات الهرمونات الستيروئيدية في الظهارة، والتي تتحول من كونها نسيجاً يعتمد بشكل أساسي على الأندروجين إلى نسيج أكثر حساسية للإستروجين، وبالتالي تكون أكثر عرضة للإصابة بضخامة البروستات الحميدة. [38]

٣.٨.٤ عوامل النمو:

عوامل النمو هي جزيئات ببتيدية صغيرة لها دور مركزي في تنظيم النمو والتمايز والموت الخلوي المبرمج. يتم إطلاقها بشكل أساسي بواسطة الخلايا السدوية في البروستات، والتي تعمل لتنظيم توازن خلايا البروستات. من بين هذه العوامل، التي يحفزها DHT، عامل النمو المحول بيتا (TGF−β)، عامل نمو الخلايا الليفية (FGF)، عامل النمو البشروي (EGF)، من ناحية أخرى يعد TGF−β مثبطاً لنمو الخلايا الظهارية، على عكس EGF وFGF الذي يحفز نمو الخلايا وتمايزها.

ومن المثير للاهتمام أن هناك علاقة وثيقة بين عوامل النمو والهرمونات الستيروئيدية في تطور ضخامة البروستات الحميدة، حيث يؤدي تنشيط مستقبلات الأندروجين إلى زيادة مستويات عوامل النمو المسؤولة عن تكاثر الخلايا. وعلى وجه التحديد، فقد تبين أنه في الخلايا الليفية التي تعبر عن مستقبلات الأندروجين، يتم التعبير عن FGF بشكل مفرط. وبالمثل، تم الإبلاغ عن أن TGF يحفز تمايز الخلايا الليفية إلى خلايا عضلية ليفية في اللحمة، مما ينظم استجابة الخلايا الظهارية لعامل النمو الشبيه بالأنسولين−١ (IGF−1)، مما يزيد من تكاثر الخلايا السدوية الملحوظ في ضخامة البروستات الحميدة. [38]

٤.٨.٤ البرولاكتين:

البرولاكتين (PRL) هو هرمون بروتيني يتم تصنيعه بشكل أساسي في الغدة النخامية ويتم تنظيمه عن طريق تثبيط الدوبامين موضعياً. يتم تصنيعه في أنسجة مختلفة، بما في ذلك الثديين، المبيض، الخصيتين، والبروستات. يشارك PRL في مجموعة واسعة من العمليات الفيزيولوجية، بما في ذلك تنظيم الاستقلاب ونمو الأقناد والتمايز والتكاثر.

الآلية التي يؤدي بها PRL تأثيراته هي الارتباط بمستقبل غشائي محدد، مستقبلات البرولاكتين (PRLP) والتي تنتمي إلى عائلة مستقبلات السيتوكين من الفئة الأولى، وتشترك في التشابه مع مستقبل هرمون النمو (GHR) ومستقبل هرمون تحرير الثيروتروبين (TRHR). في ظل الظروف الطبيعية، ثبت أن PRL يزيد من إنتاج

الأندروجين في البروستات وتحويل التستوستيرون إلى مستقلبه DHT. وبالمثل، أظهرت الدراسات "في المختبر" أن PRL يحفز نمو الأنسجة الظهارية، وهو تأثير مستقل عن وجود الأندروجينات، مما يزيد من النمو والانقسام وتخليق الحمض النووي.

من ناحية أخرى، تشير بعض التقارير إلى أن مستويات PRL تزداد لدى مرضى ضخامة البروستات الحميدة، مما يشير إلى أنه يمكن أن يحفز بشكل مباشر تطور هذا المرض. على وجه التحديد فقد ثبت أن مستقبلات الأندروجين في البروستات و PRL تزداد لدى مرضى ضخامة البروستات الحميدة دون العثور على ارتباط مباشر مع التستوستيرون، مما يسلط الضوء على العلاقة بين PRL وتطور ضخامة البروستات الحميدة. [39]

٥. التقييم التشخيصي:

يجب أن تتضمن القصة السريرية جميع جوانب أعراض المسالك البولية، بما في ذلك البداية، التوقيت، الشدة، العوامل المفاقمة والمخففة ودرجة الإزعاج.

يمكن تقسيم أعراض المسالك البولية السفلية (LUTS) إلى اضطرابات التخزين (التكرار، التبول الليلي، الإلحاح) والاضطرابات الإفراغية (تدفق ضعيف أو متقطع، التردد في بدء التبول، التبول المطول، الإفراغ غير الكامل) ويمكن أن تساعد في تحديد أسباب أخرى لمشاكل المسالك البولية مثل إنتانات المسالك البولية (UTIs)، فرط فعالية المثانة، أو المثانة العصبية، بالإضافة إلى تحديد العضور المصاب (المثانة مقابل البروستات). من المرجح أن يُبلغ الرجال المصابون بضخامة البروستات الحميدة عن أعراض التبول الليلي، ضعف التدفق، التردد في بدء التبول والتبول المطول.

تساعد العلامات الحمراء في الإشارة إلى أسباب أكثر خطورة لأعراض المسالك البولية مثل سرطان البروستات، أو شذوذات نخاعية. كما يجب قصة مفصلة للسوابق الدوائية، بما في ذلك أي أدوية أو مكملات غذائية لعلاج

ضخامة البروستات الحميدة قد يكون المرضى قد جربوها واستخدامهم لمضادات التخثر، والتي قد تؤثر على الإجراءات الجراحية.

يجب أيضاً تحديد اللياقة البدنية العامة للمريض لتحديد مدى ملاءمته للتداخلات المستقبلية (اللياقة للتخدير، تحمل التمارين الرياضية، والقدرة على إكمال أنشطة الحياة اليومية). يجب أيضاً تحديد العبء الذي تشكله الأعراض على جودة الحياة.

يمكن أن تتسبب العديد من الحالات غير البولية في حدوث أو تفاقم الأعراض البولية. على سبيل المثال:

- يمكن أن يؤدي استخدام مدرات البول لعلاج قصور القلب الاحتقاني وارتفاع ضغط الدم إلى تفاقم تكرار التبول والبوال الليلي.
- يمكن أن تؤثر المشاكل العصبية مثل مرض باركنسون، السكتة الدماغية، التصلب المتعدد، ومتلازمة ذيل الفرس على ردود الفعل المعقدة التي تشارك في تخزين المثانة وإفراغها.
- يؤدي الداء السكري غير المضبوط بشكل جيد إلى كثرة التبول بسبب إدرار البول التناضحي والاعتلال العصبي، مما يؤدي إلى تدني إحساس المثانة وانخفاض الانقباض وعدم التفريغ الكامل.
- تؤدي البيلة التفهة إلى زيادة تكرار التبول والبوال.

١.٥ الفحص السريري:

يجب أن يشمل فحصاً للبطن (بحثاً عن ألم خلال الجس في المثانة/المنطقة الإربية، فتق، كتل) وفحصاً للأعضاء التناسلية الظاهرة (تضيق الصماخ، شذوذات الخصية، أو تضيق القلفة). سيساعد الفحص العصبي في تحديد أي اعتلال عصبي. يجب أن يشمل الفحص فحصاً إصبعياً عبر الشرج (DRE)، مع ملاحظة الحجم والتناظر والاتساق (ناعم/قاسٍ) ووجود عقد في البروستات. [40]

٢.٥ استبيانات درجات الأعراض Symptom Score Questionnaires:

تم التحقق من صحة كل من مشعر أعراض AUA ومشعر أعراض البروستات الدولي International Prostate Symptom Score (IPSS). يتم استخدامها لتحديد أعراض المسالك البولية السفلية المهمة، وتحديد نوعها (انسدادية أو تخريشية)، وتقييم شدتها. وهي مفيدة في تحديد شدة الأعراض، تتبع تخفيف الأعراض بالعلاج، وتنيف المرضى للعلاج.

يمكن إعطاء المرضى الجدد الذين تبلغ أعمارهم ٥٠ عاماً أو أكثر استبياناً مبسطاً لملئه أثناء وجودهم في غرفة الانتظار أو بعد وصولهم إلى غرفة الفحص قبل دخول الطبيب. إن إلقاء نظرة سريعة على درجة الأعراض سيحدد على الفور مشاكل المسالك البولية التي يجب معالجتها. يُشار إلى العلاج عموماً عندما تصل درجات الأعراض إلى ≤ ١٠. يمكن أيضاً استخدام التسجيل بعد العلاج لتتبع تحسن الأعراض. [41]

تصنف درجات أعراض IPSS وAUA المرضى إلى ٣ مجموعات بناءً على الأعراض. المجموعات هي:

- خفيفة: ٠–٩ درجات
- متوسطة: ١٠–١٩ درجة
- شديدة: ٢٠–٣٥ درجة

تُشير درجة الأعراض ≤ ١٠ إلى أنه يجب البدء في علاج ضخامة البروستات الحميدة أو زيادته أو تعديله بطريقة أخرى لتوفير راحة إضافية. الأشخاص الذين يعانون من أعراض أكثر شدة هم أقل عرضة للاستفادة بشكل كبير من التدابير المحافظة أو الدوائية وحدها.

يستخدم مشعر أعراض AUA (ومشعر IPSS المماثلة) الأسئلة التالية:

مشعر أعراض AUA (IPSS)						
الأعراض البولية (معيار نقاط الأعراض)	**لا شيء إطلاقاً**	**أقل من مرة في خمس مرات**	**أقل من نصف المرات**	**نصف المرات تقريباً**	**أكثر من نصف المرات**	**دائماً تقريباً**
١. الإفراغ غير الكامل: خلال الشهر الماضي كم مرة حدث لديك الشعور بعدم إفراغ مثانتك بشكل كامل بعد انتهائك من التبول	٠	١	٢	٣	٤	٥
٢. التواتر: خلال الشهر الماضي كم مرة حدث لديك أن اضطررت للتبول ثانية بعد أقل من ساعتين من انتهائك من التبول؟	٠	١	٢	٣	٤	٥
٣. التقطع: خلال الشهر الماضي كم مرة كنت تتوقف ثم تعاود ثانية مرات عديدة أثناء التبول؟	٠	١	٢	٣	٤	٥
٤. الإلحاح: خلال الشهر الماضي كم مرة كنت تجد أنه من الصعب تأخير التبول؟	٠	١	٢	٣	٤	٥
٥. الجريان الضعيف: خلال الشهر الماضي كم مرة حدث لديك جريان بول ضعيف؟	٠	١	٢	٣	٤	٥
٦. بذل الجهد: خلال الشهر الماضي كم مرة حدث لديك أن بذلك الجهد لبدء التبول	٠	١	٢	٣	٤	٥
	ولا مرة	**مرة واحدة**	**مرتين**	**٣ مرات**	**٤ مرات**	**٥ مرات أو أكثر**
٧. التبول الليلي: خلال الشهر الماضي كم مرة كنت تستيقظ من نومك ليلاً للتبول منذ بداية النوم وحتى استيقاظك صباحاً	٠	١	٢	٣	٤	٥

نوعية الحياة الناجمة عن المشاكل البولية:

	مبتهج	**سعيد**	**راضي غالباً**	**حالة وسط ما بين الرضا وعدم الرضا**	**غالباً منزعج**	**غير سعيد**	**مستاء**
إذا كنت ستمضي بقية حياتك مع مشكلتك البولية كما هي الآن. كيف ستشعر حيال ذلك؟	٠	١	٢	٣	٤	٥	٦

٣.٥ الفحوصات القياسية:

تشمل الفحوصات القياسية لضخامة البروستات الحميدة تحليل البول، درجة أعراض IPSS (AUA)، المس الشرجي، قياس الثمالة البولية، دراسات تدفق البول لتحديد ما إذا كان هناك دليل على الأعراض الإفراغية الانسدادية أو التخريشية. وقد تكون هناك حاجة إلى اختبارات أخرى اعتماداً على هذه النتائج وقصة المريض.

١.٣.٥ تحليل البول:

يمكن أن يساعد اختبار عينة البول في الكشف عن الإنتان أو وجود بيلة دموية مجهرية أو اضطرابات استقلابية (مثل البيلة الغلوكوزية). تعد الكريات البيض والنتريت من الموجودات الشائعة المرتبطة بالإنتان، في حين قد يشير وجود البروتين في البول إلى وجود اضطراب كلوي كامن. توصي إرشادات الجمعية الأمريكية للمسالك البولية (AUA) بإجراء تحليل بول لـBPH. [42]

٢.٣.٥ اختبارات الدم:

اختبارات الدم، بما في ذلك BUN والكرياتينين، مفيدة لتحديد وظائف الكلى الأساسية. حيث يمكن أن تساعد في دعم تشخيص الفشل الكلوي أو الأذية الكلوية الحادة لدى مريض يعاني من ارتفاع توتر شرياني مزمن أو أسر بولي حاد. يمكن لمستوى الغلوكوز الصيامي أو HbA1C تحديد الداء السكري. [42]

٣.٣.٥ مذكرات التبول خلال ٢٤ ساعة 24-Hour Voiding Diary:

يمكن أن يكون تسجيل التبول على مدار ٢٤ ساعة، حيث يقيس المريض ويسجل وقت التبول وحجمه طوال اليوم، مفيداً للغاية في تقييم الاضطرابات البولية، وخاصة التبول الليلي. إن أحجام البول العالية في الليل تتوافق بشكل أكبر مع كثرة التبول الليلي، في حين تشير تشير الأحجام الصغيرة إلى فرط نشاط المثانة. [43]

٤.٣.٥ المستضد النوعي للبروستات Prostate-Specific Antigen (PSA):

يعد هذا الاختبار إلى حدا ما تنبؤي بحجم البروستات. عادةً ما تولد البروستات الحميدة بحجم ٣٥ سم^{٣} مستوى PSA يبلغ ١.٥ نانوغرام/مل. يوصى بإجراء اختبار PSA في حالة الاشتباه في الإصابة بالسرطان (عقيدة البروستات القاسية، عدم التماثل، الاشتباه في المرض النقائلي) أو في حالة تحديد مستوى PSA القاعدي سابقاً. اختبار PSA ليس اختباراً روتينياً يتم إجراؤه لضخامة البروستات الحميدة ولكن يوصى به قبل بدء العلاج بالأدوية المثبطة لـ٥-ألفا ريدوكتاز أو إجراء الجراحة لتجنب تفويت ورم خبيث محتمل في البروستات. [44]

٥.٣.٥ قياس الثمالة البولية Postvoid Residual (PVR):

يتم قياس حجم البول المتبقي بعد التبول لتحديد مدى إفراغ المثانة بعد التبول. يمكن القيام بذلك من خلال مسح المثانة بالأمواج فوق الصوتية أو إجراء قثطرة إفراغية للمثانة بعد التبويل. يجب إجراء القياس فوراً بعد إفراغ المريض ولكنه لا يزال مفيداً إذا تم إجراؤه في غضون ١٥ إلى ٢٠ دقيقة. يعد قياس PVR عاملاً مهماً وقيماً في تقييم ضخامة البروستات الحميدة. كما توصي به إرشادات الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية لعام ٢٠٢١ بشأن محاكمة ضخامة البروستات الحميدة قبل التداخل الجراحي. [42]

٦.٣.٥ دراسات تدفق البول:

تحدد دراسات تدفق البول (قياس التدفق) معدلات تدفق البول القصوى. يمكن أن يساعد هذا في تحديد ما إذا كان هناك دليل موضوعي على انسداد المسالك البولية. معدل التدفق الأعظمي هو القياس الأكثر أهمية، وتعتبر قيمته ≤ ١٣ سم مكعب/ثانية مقبولاً. يتطلب اختبار التدفق حجماً لا يقل عن ١٥٠ سم مكعب ليتم اعتباره صالحاً. في الوضع الأمثل، يتم إجراء قياس PVR فوراً بعد دراسة قياس التدفق. عادةً ما يكون انخفاض معدل التدفق الأعظمي غير المرتبط بالحجم غير الكافي ناتجاً عن انسداد (ضخامة البروستات الحميدة، عسر التآزر المثاني المصري، تضيق الإحليل، تقبض عنق المثانة) أو انخفاض قلوصية العضلة الدافعة. توصي إرشادات

الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية لعام ٢٠٢١ بشأن محاكمة ضخامة البروستات قبل التداخل الجراحي بقياس التدفق. [42]

٧.٣.٥ دراسة الضغط/التدفق:

يوصى بإجراء دراسة الضغط/التدفق في حالات التبول غير الطبيعي حيث يكون التشخيص غير مؤكد أو تكون فائدة التداخل الجراحي غير واضحة. الدراسات غير الغازية مثل قياسات PVR وقياس التدفق كافية بالتأكيد في معظم الحالات، ولكن دراسة الضغط/التدفق يمكنها تحديد مدى كفاية انقباض العضلة الدافعة ووجود انسداد مخرج المثانة بشكل موثوق. سيكون لدى معظم الرجال المصابين بضخامة البروستات الحميدة السادة ذورة تدفق منخفضة أقل من ١٠ سم مكعب/ثانية مع ضغط إفراغ دافع طبيعي أو مرتفع. توصي إرشادات الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية لعام ٢٠٢١ بشأن محاكمة ضخامة البروستات قبل التداخل الجراحي بإجراء دراسات الضغط/التدفق. [42]

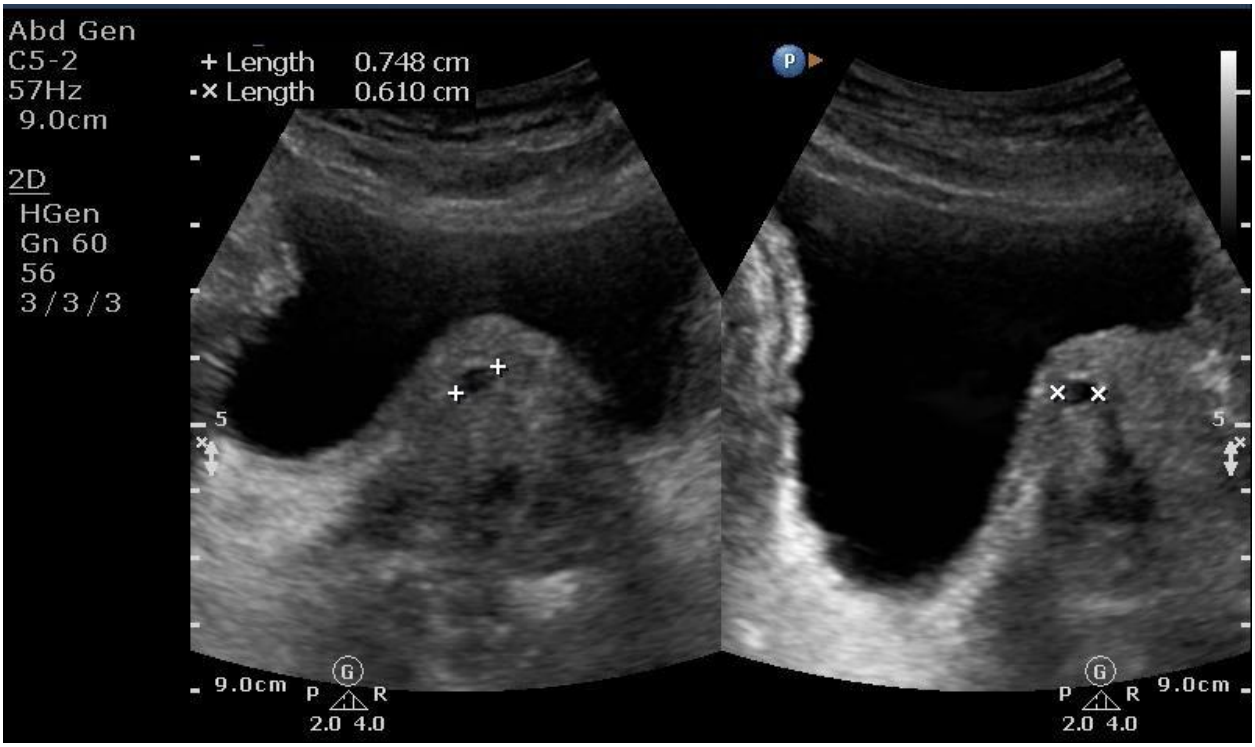
٤.٥ تخطيط المثانة Urodynamic:

تُستخدم دراسات ديناميكية البول لمعرفة كيفية إفراغ المثانة وامتلاءها. وهي تشمل دراسات الضغط/التدفق، ولكنها أيضاً تقيم وظيفة عضلة المصرة والنشاط العصبي المحتمل. يمكن أن تساعد دراسة ديناميكية البول في تقييم المرضى بشكل أكبر حيث لا يكون التشخيص مؤكداً أو حيث يُشتبه في وجود مثانة عصبية/مفرطة الفعالية (على سبيل المثال، الحالات العصبية التي قد تؤثر على المثانة، عسر التآزر المثاني المصري، دراسات التدفق الغامضة، التشخيصات غير الواضحة، أذيات النخاع الشوكي، وما إلى ذلك). لا تكون دراسة ديناميكية البول مطلوبة في معظم المرضى المصابين بضخامة البروستات الحميدة ولا يُشار إليها إلا في حالة وجود شك في وظيفة المسالك البولية والانسداد حتى بعد دراسات أبسط. [42]

٥.٥ الأمواج فوق الصوتية:

يتم إجراء تصوير البروستات عادةً من خلال التصوير بالأمواج فوق الصوتية فوق العانة أو عبر الشرج. يعتبر TRUS الطريقة المفضلة لتحديد حجم البروستات، والتي يمكن أن تكون معلمة قيمة تدفع اختيار العلاج وتعمل كمؤشر لنتائج العلاج.

كما تُستخدم الأمواج فوق الصوتية للكليتين للبحث عن أدلة على استسقاء الكلية. وهي تُستخدم فقط في المرضى الذين لديهم ثمالة بولية مرتفعة، أو أسر بولي حاد، أو ضعف كلوي غير مبرر. وتشمل الاستطبابات الأخرى: الاشتباه في وجود حصيات في المسالك البولية أو للتحقق في وجود دم غير مبرر في البول. في حال الاشتباه في وجود حصيات كلوية أو مثانية، يمكن استخدام الأشعة السينية KUB أو التصوير المقطعي المحوسب دون تباين للبطن والحوض. [42]



الشكل (٢): صورة بالأمواج فوق الصوتية عبر البطن لقياس حجم البروستات

٦.٥ تنظير المثانة:

يجب استخدام تنظير المثانة المرن للتحقيق في أعراض العلامات الحمراء مثل وجود دم غير مبرر في البول أو حصيات المثانة المحتملة أو سرطان المثانة المشتبه به. يمكنه أيضاً تحديد تضيق الإحليل وتقييم تضخم الفص المتوسط واكتشاف امتدادات الفص المتوسط داخل المثانة، وتحديد درجة الانسداد في الإحليل البروستاتي، وتقييم المثانة بحثاً عن حصيات. يوفر تنظير المثانة تقديراً جيداً لحجم وشكل البروستات ويمكنه تقييم درجة الانسداد ويسمح برؤية علامات أذية المثانة. يوصى به بشدة قبل التداخل الجراحي لضخامة البروستات الحميدة. يمكن ملء المثانة أثناء تنظير المثانة، مما يسمح بدراسة تدفق البول وتحديد PVR. [42]

الشكل (٣): صورة عبر تنظير المثانة تظهر ضخامة الفصين الجانبيين للبروستات في سياق BPH

٦. التدبير:

لدى الرجال الذين يعانون من ضخامة البروستات الحميدة العرضية، تتراوح خيارات العلاج من الانتظار اليقظ إلى التدخلات الدوائية والجراحية قليلة الغزو. بعد مناقشة كاملة للخيارات المتاحة ومخاطرها وفوائدها، سيعتمد نوع وطبيعة العلاج على درجة "الإزعاج" أو العبء المرضي على المريض (كما تقييمه من خلال درجة أعراض IPSS أو AUA). [45]

١.٦ الانتظار اليقظ:

هو عملية تدبير المرضى من خلال تقديم نصائح حول نمط الحياة. تشمل الأمثلة إنقاص الوزن، تقليل تناول الكافئين، تقييد تناول السوائل في المساء وتنفيذ تمارين عضلات أرضية الحوض (كيجل) وتجنب الإمساك لمحاولة تقليل عوامل الخطر وتحسين الأعراض البولية. يجب إشراك المرضى في المناقشة وإبلاغهم بمخاطر تطور المرض. أظهرت دراسة مراقبة واحدة أن التقدم السريري بلغ حوالي ٣١%، مع إصابة ٥% بالأسر البولي الحاد. يمكن النظر في هذه التدابير لدى أولئك الذين يعانون من أعراض خفيفة. [46]

٢.٦ العلاج الدوائي:

تساهم كل من المكونات الثابتة والديناميكية في الفيزيولوجيا المرضية لضخامة البروستات الحميدة. ويعدف العلاج الدوائي إلى معالجة كلا المكونين.

١.٢.٦ حاصرات ألفا:

تم تصميم حاصرات ألفا لتقليل توتر العضلات الملساء في أنسجة غدة البروستات وعنق المثانة. يؤدي حصار مستقبلات ألفا-١ الأدرينالجية إلى استرخاء العضلات الملساء في البروستات مما يعالج المكون الديناميكي لضخامة البروستات الحميدة، وبالتالي تحسين تدفق البول وأعراض التبول. التحسن النموذجي في درجات أعراض IPSS وAUA هو من ٤ إلى ٦ نقاط. تشمل الأمثلة حاصرات ألفا الانتقائية المصممة خصيصاً للبروستات، مثل تامسولوسين Tamsulosin (٠.٤ إلى ٠.٨ ملغ مرة واحدة يومياً)، ألفوزوسين Alfuzosin (١٠ ملغ مرة واحدة يومياً)، وسيلودوسين Silodosin (٤ إلى ٨ ملغ مرة واحدة يومياً). يصل تأثيرها إلى أقصى حد في غضون ٧٢ ساعة.

عند استخدامه للمرضى الذين يعانون من الأسر البولي الحاد، يشير هذا إلى أن المريض يحتاج إلى ثلاثة أيام على الأقل حتى يصل الدواء إلى ذروة فعاليته قبل محاولة التبول. لهذا الغرض، يُقترح استخدام جرعة ٠.٨ ملغ

من التامسولوسين أو ١٠ ملغ من ألفوزوسين. في حالة النجاح، يمكن تقليل الجرعة. عند استخدامه لأعراض ضخامة البروستات الحميدة الروتينية، يمكن تجربة جرعة ٠.٤ ملغ من التامسولوسين أولاً.

ترتبط هذه الأدوية بمتلازمة القزحية المترهلة ويجب استخدامها بحذر لدى المرضى الذين يحتاجون لجراحة عينية (مثل الساد). يجب مناقشة مثل هذه الحالات مع أطباء العينية. تعد مشاكل القذف من الآثار الجانبية الشائعة للعلاج بحاصرات ألفا، إلى جانب الدوار وانخفاض ضغط الدم. قد يرتكس المرضى الذين يعانون من حساسية شديدة للسلفا نادراً مع تامسولوسين، على الرغم من أن معظم هؤلاء المرضى يمكنهم تناول الدواء بأمان. على عكس مثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز، لا يبدو أن العلاج بحاصرات ألفا يؤثر على خطر الأسر البولي الحاد على المدى الطويل أو الحاجة النهائية لتدبير ضخامة البروستات الحميدة جراحياً.

تعتبر حاصرات ألفا الأخرى، مثل تيرازوسين ودوكسازوسين، بنفس الفعالية في تخفيف مشاكل البروستات ولكنها أكثر عرضة للتسبب في آثار جانبية مثل هبوط ضغط الدم الانتصابي. [47]

٢.٢.٦ مثبطات الفوسفوديستيراز-٥:

تعمل على زيادة أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي داخل الخلايا، مما يتسبب في استرخاء العضلات الملساء بوساطة أوكسيد النتريك في جميع أنحاء البروستات والعضلة الدافعة للمثانة والإحليل. ويُعتقد أن هذه هي آلية عمل مثبطات فوسفوديستيراز-٥ على المرضى الذين يعانون من ضخامة البروستات الحميدة و LUTS.

تادالافيل هو مثبط فوسفوديستيراز-٥ يشبه السيلدينافيل ويشار إليه لعلاج ضعف الانتصاب. وقد وجد أيضاً أنه مفيد في علاج أعراض ضخامة البروستات الحميدة ويعادل تقريباً في فعاليته تامسولوسين ٠.٤ ملغ. نظراً لأنه يمكنه علاج كل من ضعف الانتصاب وأعراض ضخامة البروستات الحميدة عند إعطائه بالجرعة الموصى بها ٥ ملغ/يوم، فقد يكون مفيداً بشكل خاص للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج لكلا الحالتين. أدى العلاج المركب بجرعة تامسولوسين ٠.٤ ملغ يومياً وتادالافيل ٥ ملغ إلى تحسين الفعالية في علاج أعراض ضخامة البروستات

الحميدة مقارنةً بالعلاج الأحادي من أي دواء بمفرده، على الرغم من التشكيك في هذه النتائج، وزيادة التأثيرات الجانبية. لذلك، لا توصى إرشادات AUA لعام ٢٠٢١ بالعلاج المركب لضخامة البروستات الحميدة.

على عكس تامسولوسين، لا توجد مخاطر ردود فعل تحسسية أو متلازمة القزحية المترهلة عند استخدام التادالافيل. يمكن أيضاً استخدام تادالافيل بأمان مع أدوية فرط فعالية المثانة مثل Mirabegron. تادالافيل غير مكلف نسبياً وله آثار جانبية قليلة، وهو خيار علاجي معقول للغاية، وإن كان غير مستغل بشكل كافٍ للمرضى الذين يعانون من ضخامة البروستات الحميدة وضعف الانتصاب. [48]

٣.٢.٦ مثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز:

مثل فيناستراید Finasteride ودوتاستيراید Dutasteride تمنع تحويل هرمون التستوستيرون داخل البروستات إلى ديهيدروتستوستيرون. يؤدي هذا إلى انخفاض في حجم الخلايا وزيادة الموت الخلوي المبرمج. التأثير العام هو انخفاض في حجم أنسجة البروستات، على الرغم من أن الأمر يستغرق عدة أشهر لإظهار تحسن ملحوظ، مع الحاجة إلى ستة أشهر لتحقيق أقصى قدر من الفعالية. نتيجة للعلاج، يمكن انخفاض PSA في المصل بنسبة ٥٠% مع انخفاض حجم البروستات بنسبة تصل إلى ٢٥%.

بشكل عام، من المرجح أن يرى فقط المرضى الذين لديهم بروستات أكبر من ٣٠ غ فائدة سريرية من هذا الدواء. وقد ثبت أن استخدام مثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز يعمل على تغيير عملية المرض، وإطالة فعالية أدوية ضخامة البروستات الحميدة التي تحصر مستقبلات ألفا، وتأخير التداخل الجراحي. على الرغم من التشابه، فإن دوتاستيراید له نصف عمر أطول ويبدو أنه أكثر فعالية قليلاً من فيناستراید.

يمكن أن تساعد مثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز في تقليل النزيف أثناء وبعد جراحة البروستات إذا تم البدء في تناولها قبل أسبوعين إلى أربعة أسابيع. كما أنها مفيدة في السيطرة على نزيف البروستات غير المرتبط بالجراحة وقد ثبت أنها تقلل من خطر الأسر البولي وتؤخر الحاجة إلى التداخل الجراحي لضخامة البروستات الحميدة.

غالباً ما يتم الجمع بين حاصرات ألفا ومثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز لتحسين أعراض التبول. ويدعم ذلك دراسات تؤكد فعالية العلاج المركب على العلاج الأحادي لضخامة البروستات الحميدة العرضية. [49]

٤.٢.٦ مضادات المسكارين:

تستخدم بشكل شائع لعلاج تكرار التبول، الإلحاح، وأعراض فرط فعالية المثانة. وهي مفيدة أيضاً في تدبير أعراض عدم استقرار العضلة الدافعة بسبب انسداد مخرج المثانة بسبب ضخامة البروستات الحميدة، والذي يمكن أن يؤدي إلى زيادة الإلحاح (فرط فعالية المثانة) وتكرار التبول. يمكن أن تساعد مضادات مستقبلات المسكارين في علاج هذه الأعراض عن طريق حصار المستقبلات المسكارينية في العضلة الدافعة. يقلل هذا من قوة العضلات الملساء ويمكن أن يحسن الأعراض التخريشية لدى الأشخاص الذين يعانون من فرط فعالية المثانة. تشمل الأمثلة Solifenacin، Tolterodine، Trospium، و Oxybutynin.

قد يتم النظر في استخدام Mirabegron أو Vibegron (مشابهات مستقبلات بيتا-٣ الأدرينالجية) في حال فشل العلاج المضاد للمسكارين، والتي تسبب أيضاً استرخاء العضلة الدافعة وتخفف أعراض فرط فعالية المثانة دون آثار جانبية كولينرجية أو عقلية.

يمكن استخدام العلاجات المرخية للمثانة للرجال المصابين بضخامة البروستات الحميدة بمفردها إذا كان تدفق البول جيداً ومعدلات تدفق البول منخفضة. ومع ذلك، غالباً ما يتم استخدامها مع حاصرات ألفا لمعظم المرضى المصابين بضخامة البروستات المحيدة العرضية والذين يتم علاجهم دوائياً لتقليل الثمالة البولية، وتوفير تخفيف للأعراض، والحد من خطر الأسر البولي. [50]

٣.٦ الجراحة:

يحتاج المرضى الذين يفشل لديهم أو لا يتحملون العلاج الدوائي إلى الخضوع لمزيد من التقييم والنظر في التدخل الجراحي. تتضمن المبادئ التوجيهية لاستطبابات الجراحة في ضخامة البروستات الحميدة كما حددتها الجمعية الأوروبية لجراحة المسالك البولية (EAU) والجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية (AUA) ما يلي: [51]

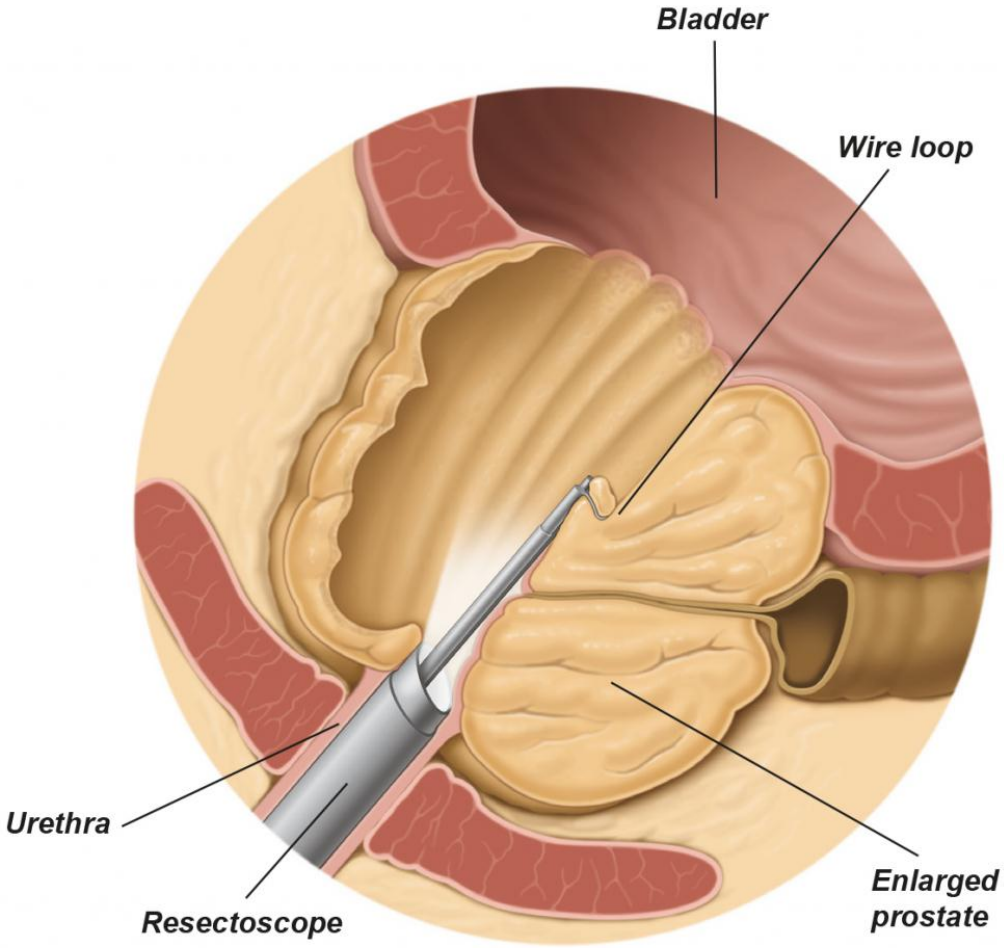
- حصيات المثانة
- البيلة الدموية المعندة على العلاج الدوائي
- الأسر البولي المتكرر (استطباب مطلق)
- عدم تحمل العلاج الدوائي
- إنتانات المسالك البولية المتكررة
- زيادة الثمالة البولية (عادةً > ٢٠٠ مل)
- الفشل الكلوي مع استسقاء الكلية ثنائي الجانب بسبب انسداد مخرج المثانة
- الأعراض البولية غير المستجيبة على العلاج الدوائي.

لقد اتسع نطاق التدبير الجراحي لضخامة البروستات الحميدة بشكل كبير على مر السنين، مع تطور المزيد من التقنيات الأقل غزواً. تشمل الإجراءات الموصى بها حالياً تجريف البروستات عبر الإحليل (TURP) والتقنيات الأحدث مثل التبخير بالليزر والاستئصال باستخدام ليزر هولميوم، والتي حلت إلى حد كبير مكان استئصال البروستات الجراحي المفتوح. تتوفر أيضاً خيارات جراحية أقل غزواً مثل التوسيع بالبالون المغلف بالباكليتاكسيل، والعلاج الحراري، والعلاج ببخار الماء، وهي متاحة أيضاً ووافقت عليها إدارة الغذاء والدواء. في حالات نادرة، يمكن استخدام تصميم الشريان البروستاتي كطريقة علاجية.

١.٣.٦ تجريف البروستات عبر الإحليل (TURP) Transurethral Resection of the Prostate:

تركز على تقليص حجم البروستات لإنتاج قناة مناسبة لتدفق البول. ويتم تحقيق ذلك باستخدام العلاج الحراري بالكهرباء لإنتاج تيار عالي التردد يسمح بقطع الأنسجة والتخثير. ويمكن إنشاء قناة مناسبة عن طريق استئصال جميع أنسجة البروستات السادة للسماح بتدفق البول بحرية. وقد حل العلاج الحراري بالكهرباء ثنائي القطب إلى حد كبير محل تقنيات العلاج أحادي القطب في TURP مع زيادة الفوائد مثل الاستئصال في محلول ملحي وانخفاض خطر الإصابة بمتلازمة TUR. ومع ذلك، قد يكون الاستئصال ثنائي القطب أبطأ إلى حد ما ويتطلب أدوات جديدة. توافق إرشادات الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية على كلا النمطين لعلاج BPH.

الميزة الأساسية لجراحة TURP هي أنها تزيل الأنسجة السادة بشكل نهائي، ولا توجد حدود للحجم أو الشكل (على الرغم من أن قلة من الجراحين لديهم المهارة لإجراء TURP بأمان على البروستات التي يزيد حجمها عن ٧٥ غ)، وتوفر أنسجة وفيرة للفحص المرضي. تم تطوير TURP في أوائل الأربعينات من القرن العشرين ولكنها لا تزال تعتبر العلاج الجراحي "المعيار الذهبي" لضخامة البروستات الحميدة. [52]

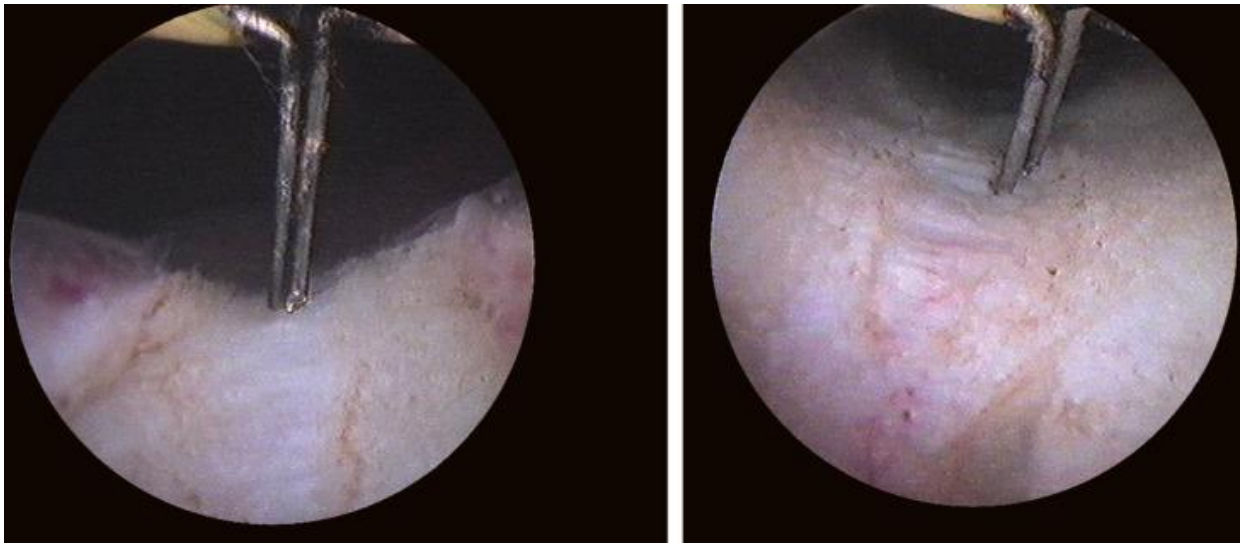


الشكل (٤): تجريف البروستات عبر الإحليل TURP (شكل ترسيمي)

٢.٣.٦ شق البروستات عبر الإحليل (TUIP) Transurethral Incision of the Prostate:

تشبه عملية TURP ولكنها تقتصر إلى إنشاء قناة في الإحليل البروستاتي عبر إجراء شق في عنق المثانة. يتم إجراؤها عادةً على البروستات الصغيرة (< ٣٠ غ) في المرضى الذين لديهم إمراضيات كثيرة مرافقة. لا تتم إزالة أي أنسجة بروستاتية، لذا يلزم إجراء فحص سرطان البروستات المناسب قبل الجراحة. هذا الإجراء أسرع وأقل

إمراضية من TURP، النتائج عند المرضى المختارين بعناية تستحق المقارنة، على الرغم من أنه أخبر عن نسبة منخفضة من حدوث القذف الراجع (٢٥%) عند إجراء شق الموثة عبر الإحليل. هذه التقنية تتطلب إجراء شقين باستخدام سكين كولينز وذلك في المواقع عند الساعة ٥ والساعة ٧. الشق يبدأ تماماً أسفل فوهة الصماخ الحالبي ويمتد للأسفل حتى يصل إلى الأكيمة المنوية. [53]



الشكل (٥): شق البروستات عبر الإحليل TUIP

٣.٣.٦ التبخير الكهربائي عبر الإحليل للبروستات Transurethral Electrovaporization of the Prostate:

يُشبه TURP ولكنه يستخدم الكترود تبخير بدلاً من عروة القطع، حيث أنه يبخر أنسجة البروستات بدلاً من قطعها. يمكن إجراؤه باستخدام أجهزة أحادية أو ثنائية القطب. الفائدة هي زيادة الأمان ونزيف أقل، لكن العملية أبطأ من TURP ولا يتوفر أي نسيج للتحليل المرضي. الفعالية الإجمالية لدى المرضى المختارين بشكل صحيح مماثلة لـTURP. لقد حل محله إلى حد كبير التبخير بالليزر، والذي يوفر نتائج مماثلة ولكن يمكن إجراؤه بشكل أسرع بكثير. [54]

٤.٣.٦ التبخير بالليزر عبر الإحليل للبروستات Transurethral Laser Vaporization of the Prostate:

يعد أحد الخيارات الأكثر شيوعاً لإزالة أنسجة البروستات السادة بأمان. بدلاً من العروة التي تقطع أنسجة البروستات (كما في TURP)، تستخدم هذه التقنية ألياف ليزر بطرف مائل يوجه طاقة الليزر جانبياً. تعمل الطاقة العالية لليزر على تبخير الأنسجة. تتم الجراحة تحت الرؤية المباشرة. يتم توجيه الليزر بطريقة كاسحة ودورانية لتغطية البروستات بالكامل. لها الميزة الرئيسية المتمثلة في الإرقاء الجيد، لذلك غالباً ما يتم تفضيلها للمرضى الذين يتناولون مضادات التخثر.

مثل التبخير الكهربائي، لا يتوفر أي نسيج في نهاية الإجراء للفحص المرضي. بالمقارنة مع TURP، فإن التبخير بطيء نسبياً ويتطلب معدات متخصصة قد لا تكون متوفرة في كل مستشفى ومرفق جراحي. [55]

٥.٣.٦ استئصال البروستات بالليزر هولميوم وثوليوم Holmium and Thulium Laser Enucleation:

هو خيار علاجي جديد لضخامة البروستات الحميدة، وهو مصمم للبروستات الأكبر حجماً والتي لا يمكن علاجها بسهولة من خلال إجراءات أخرى. في السابق، كانت فقط عملية استئصال البروستات الجراحي المفتوح تسمح بإزالة الورم الغدي البروستاتي المتضخم بالكامل دون محفظته، الآن يمكن تحقيق ذلك باستخدام الاستئصال بالليزر، والذي يُشار إليه باستئصال البروستات بالليزر هولميوم (HoLEP) أو استئصال البروستات بالليزر ثوليوم (ThuLEP)، اعتماداً على الليزر المستخدم.

تنتقل الطاقة إلى ذروة ألياف الليزر، حيث يمتصها سائل الغسيل. وهذا يخلق فقاعة تبخير تعمل على استئصال أنسجة البروستات بأقل قد من اختراق الأنسجة. ثم يتم استخدام هذا لاستئصال المنطقة الانتقالية للبروستات على طول المحفظة الجراحية. ثم يقوم جهاز منفصل بتقطيع أنسجة البروستات إلى قطع أصغر يمكن استخراجها.

يؤدي استئصال البروستات بالليزر بشكل عام إلى تقليل مدة بقاء القثطرة البولية ومضاعفات نزيف أقل أثناء الجراحة، وتقليل أيام الإقامة في المستشفى مقارنةً باستئصال البروستات عبر الإحليل. أظهر تحليل تلوي تحسناً كبيراً في معدلات تدفق البول، وانخفاض الثمالة البولية، وتحسناً عاماً في الأعراض مماثلاً لـTURP.

الميزة الرئيسية لاستئصال البروستات بالليزر هي القدرة على تدبير البروستات الأكبر حجماً (> ٧٥ غ إلى ١٠٠ غ) دون الحاجة لتداخل جراحي مفتوح. تشمل الفوائد الأخرى معدل نقل دم أقل دون زيادة في المضاعفات مقارنةً بـTURP. ومع ذلك، تشمل القيود الحاجة إلى معدات وتدريب متخصصين، مما يجعلها أقل توفراً. أيضاً، فإن عدد المرضى الذين لديهم بروستات كبيرة بما يكفي لتتطلب هذه التقنية صغير نسبياً، لذلك قد يستغرق التدريب واكتساب خبرة كبيرة في التقنية وقتاً.

٦.٣.٦ الإجراءات الجراحية الأقل غزواً:

تم تطوير العديد من الجراحات قليلة الغزو لعلاج ضخامة البروستات العرضية. ويمكن أن تساعد في تقليل مخاطر النزيف والتخدير والمضاعفات الأخرى لدى المرضى الذين يعانون من أمراض مصاحبة عالية الخطورة. وقد يفضلها أيضاً مرضى مختارون يرغبون في خيار جراحي منخفض المخاطر أو لمجرد تجنب الحاجة إلى الاستمرار في تناول الأدوية. نظراً لعدم الحصول على أي أنسجة للفحص المرضي، فيجب إجراء فحص سرطان البروستات المناسب قبل أي من هذه العلاجات.

الاستئصال المائي (الاجتثاث أو التسليخ بنفث الماء) Aquablation (Waterjet hydrodissection or ablation):

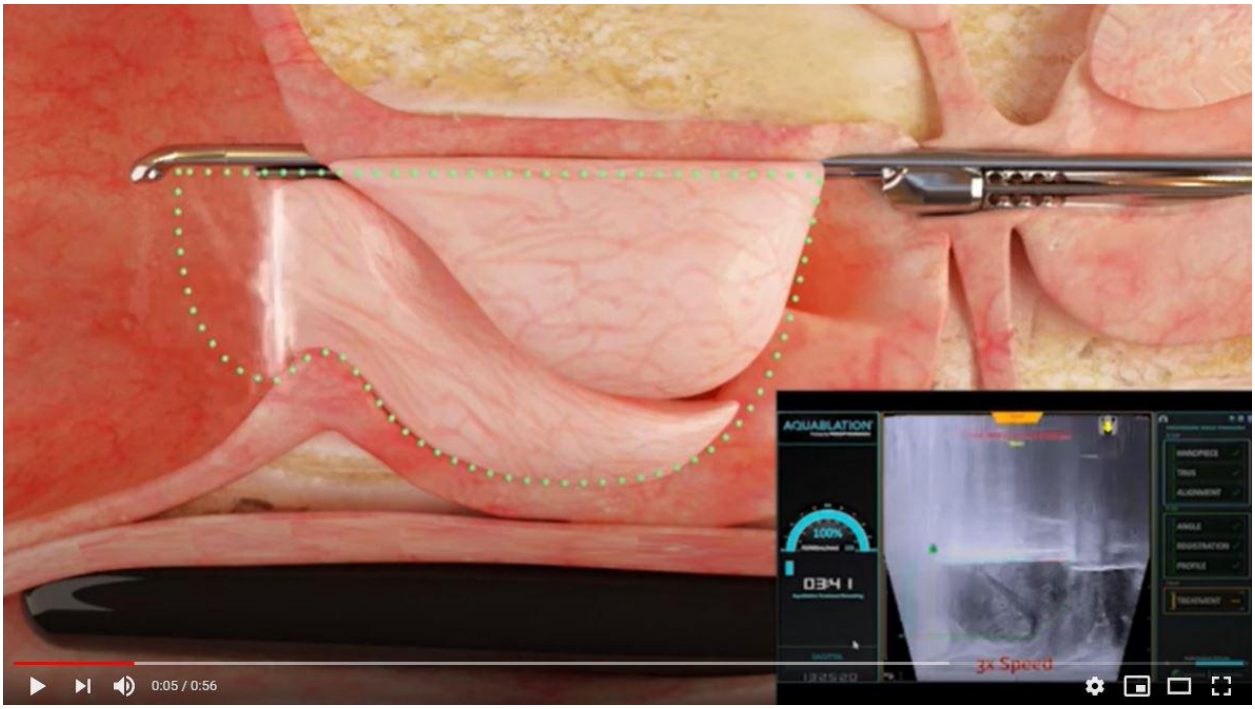
هو إجراء جراحي للبروستات بمساعدة الروبوت تم تطويره في عام ٢٠١٣ ووافقت عليه FDA في عام ٢٠١٧. يستخدم نفاثة ماء عالية الضغط عالية الضغط خالية من الحرارة من محلول ملحي نظامي لاستئصال أنسجة البروستات مفرطة التنسج بسرعة. يتم استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية عالية الدقة في الوقت الفعلي لعمل خريطة جراحية دقيقة للبروستات. يتم رسم الخريطة بحيث يتم الحفاظ على عنق المثانة والأكيمة المنوية. ثم

يستخدم مسبار يتم التحكم فيه بواسطة روبوت عبر الإحليل نفاثة ماء عالية الضغط خالية من الحرارة ومعدلة بدقة لتدمير أنسجة البروستات الزائدة من خلال اتباع الخطوط العريضة المرسومة جراحياً تلقائياً. لا يوجد تعرض للإشعاع، ولا ضرر حراري غير مرئي، ولا ضرر للأنسجة المجاورة مباشرة.

الحجم الأمثل للبروستات لهذا الإجراء هو من ٣٠ إلى ٨٠ غ، ولكن يمكن استخدام الاستئصال المائي لأي حجم. على عكس معظم الإجراءات الأقل غزواً، يمكن استخدام الاستئصال المائي لدى المرضى الذين لديهم فصوص متوسطة كبيرة وبروستات يصل وزنها إلى ١٥٠ غ أو أكثر. بل قد يوفر نتائج متفوقة في البروستات الكبيرة والكبيرة جداً مقارنةً بـTURP.

تشمل مزايا هذا الإجراء معدلات منخفضة من سلس البول أو القذف الراجع أو ضعف الانتصاب مقارنةً بالجراحات الأخرى. كما أدى إلى تحسين معدل السلس البولي وفرط فعالية المثانة لدى المرضى الذين عانوا من مثل هذه الأعراض قبل الجراحة وأظهر معدل إعادة الجراحة بنسبة ٠.٧% فقط.

تتمثل العيوب الرئيسية في التكلفة العالية جداً للمعدلات اللازمة لإجراء العملية وعدم وجود أي أنسجة بروستات مهمة يتم استرجاعها بعد ذلك للفحص النسيجي. وهذا يعني أنه يجب إجراء خزعات للبروستات قبل الجراحة في الحالات المشتبه بها قبل العلاج. الآثار الجانبية ضئيلة نسبياً، بما في ذلك عسر التبول المؤقت، البيلة الدموية، الأسر البولي والإلحاح وإنتانات المسالك البولية. لا يناسب هذا العلاج المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر أو الذين يعانون من اعتلالات تخثر الدم غير المصححة. [57]



الشكل (٦): الاستئصال المائي (الاجتثاث أو التسليخ بنفث الماء)

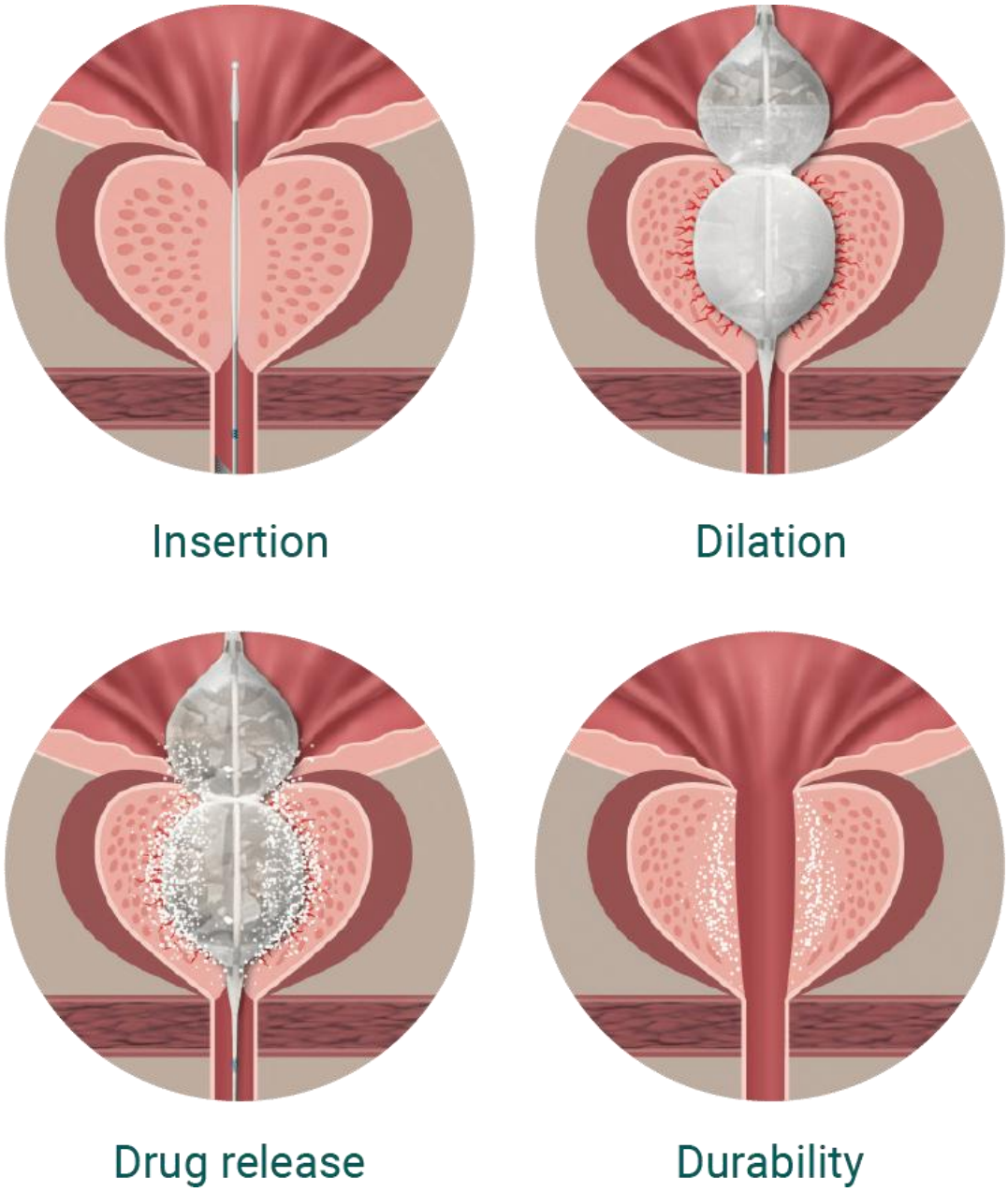
التوسيع باستخدام بالون البروستات المغلف بالباكليتاكسيل Paclitaxel-coated prostatic balloon dilation:

تمت الموافقة من قبل FDA على هذا العلاج كإجراء طفيف الغزو لتدبير ضخامة البروستات الحميدة.

الباكليتاكسيل هو دواء علاج كيميائي يُستخدم لعلاج سرطان الثدي والمبيض وسرطان الرئة صغير الخلايا، بالإضافة إلى ساركوما كابوزي، اللمفوما، واللوكيميا. يحفز توقف الانقسام، مما يؤدي إلى موت الخلايا. كما أن يستخدم كدواء رئيسي في الدعامات الوعائية لمنع تضيق الشرايين مرة أخرى، حيث يتمتع بخصائص مضادة للتكاثر ومضادة للالتهاب.

لم تحافظ هذه العلاجات على الفعالية، لكن الدراسات تشير إلى أن التوسيع باستخدام بالون البروستات المغلف بالباكليتاكسيل يحافظ على تحسن الأعراض في ضخامة البروستات الحميدة لمدة عام واحد على الأقل وحتى أربع سنوات. انخفضت درجات أعراض IPSS من الخط القاعدي قبل العلاج البالغ ٢٢.٣ إلى ١١.٥ بعد أربع سنوات، مما يشير إلى تحسن الأعراض المستمر طويل الأمد.

تبلغ مزايا هذا العلاج بعد الإبلاغ عن ضعف الانتصاب أو تغيير في القذف، وتكون الفوائد العرضية ملحوظة في غضون أيام من الإجراء. أيضاً، لا يتضمن الإجراء شقوقاً أو استئصالاً للبروستات، أو حرق أو تبخير أو قطع أو غرسات أو إشعاع. [58]

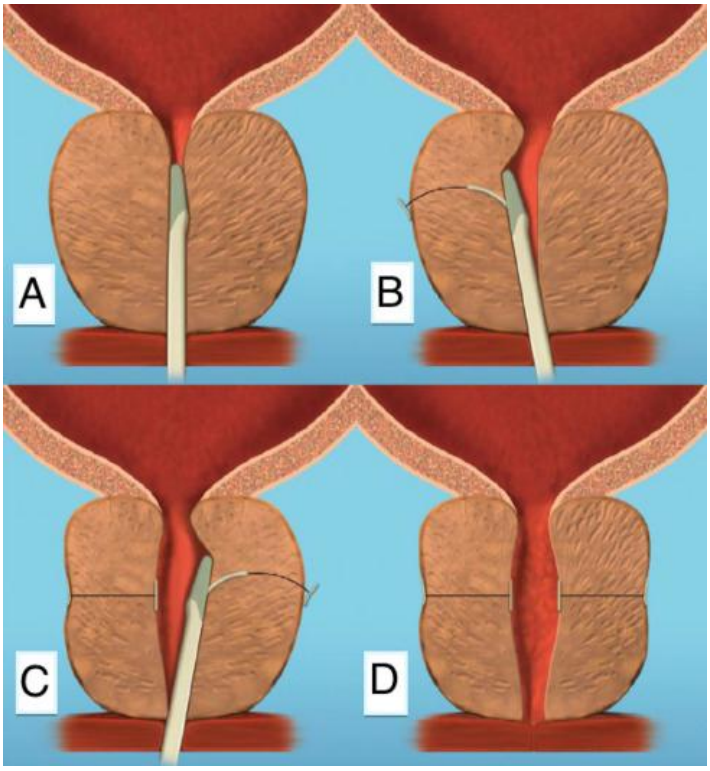


الشكل (٧): التوسيع باستخدام بالون البروستات المغلف بالباكليتاكسيل

الخياطة الجانبية الداخلية للإحليل البروستاتي (Prostatic urethral lift):

تتضمن ضغط فصوص البروستات الملتصقة والسادة جانبياً. يسمح هذا بتوسيع القناة البولية بشكل كبير دون قطع البروستات أو استئصالها مع ترك عنق المثانة سليماً. يحافظ هذا على القذف والوظيفة الجنسية مع تحسين أعراض المسالك البولية السفلية. أظهرت الدراسات الحفاظ على الوظيفة الجنسية وتحسين درجات الأعراض (IPSS وAUA) ومعدلات تدفق البول القصوى (Qmax)، ولكن اختيار المريض المناسب مهم.

يحدث تحسن في أعراض المسالك البولية السفلية بسرعة كبيرة، وعادةً في غضون بضعة أيام إلى أسابيع. الإجراء مناسب للمرضى الذين تتراوح أحجام البروستات لديهم بين ٣٠ إلى ٨٠ سم مكعب. وهو غير مناسب للمرضى الذين لديهم ضخامة كبيرة في الفص المتوسط، وخاصةً إذا كان هناك مكون كبير داخل المثانة، حيث يتم إجراء العلاج فقط على الفصوص الجانبية السادة. [59]



الشكل (٨): الخياطة الجانبية الداخلية للإحليل البروستاتي

التسريب الحراري لبخار الماء Water vapor thermal infusion:

إجراء يتم إجراؤه في العيادة ومصمم للبروستات التي يتراوح حجمها بين ٣٠ إلى ٨٠ سم مكعب. يتطلب الأمر الحد الأدنى من التخدير، مما يجعله مناسباً للمرضى الضعفاء غير القادرين على تحمل التخدير الكامل. يتم حقن البخار مباشرةً في البروستات تحت توجيه منظار المثانة أثناء الإجراء من خلال إبرة قابلة للسحب عبر الإحليل في دفعات مدتها ٩ ثوانٍ. ينتج مولد الموجات الدقيقة microwave البخار. وعلى عكس العلاج المباشر بالموجات الدقيقة، يكون اختراق الأنسجة محدوداً. تحسنت معدلات التدفق الأقصى بمقدار ٦ مل/ثانية. لم تتأثر الوظيفة الجنسية والقذف حيث لم يتم التداخل على منطقة عنق المثانة.

يقلل العلاج من حجم البروستات بنحو ٣٠% بمرور الوقت، ويقتصر هذا الانخفاض على الفصوص السادة. وعلى عكس Prostatic urethral lift يمكن أن يعالج ضخامة الفص المتوسط أيضاً. بشكل عام، يعتبر آمناً وفعالاً لمعظم المرضى. الفعالية مماثلة لـProstatic urethral lift ، لكنه ذو تكلفة أقل إلى حد كبير. ومع ذلك، يستغرق وقتاً أطول ويتطلب مزيداً من الوقت حتى يتم تحقيق أقصى قدر من الفعالية، وعادةً ما يكون ذلك حوالي ثلاثة أشهر.[60]

العلاج بالموجات الدقيقة عبر الإحليل Transurethral microwave therapy (TUMT):

يتسبب هذا في نخر حراري للأنسجة السادة، مما يؤدي لفتح الإحليل البروستاتي وتدفق البول بشكل طبيعي. يُعتبر عموماً إجراءً آمناً مع آثار جانبية قليلة نسبياً ولكنه يتم بشكل أعمى دون تنظير المثانة المباشر. يتطلب العلاج الحراري بالموجات الدقيقة معدات متخصصة، وكانت النتائج في بعض الأحيان متقطعة مع معدلات إعادة علاج عالية نسبياً. إنه الأنسب للرجال الذين يعانون من أمراض مصاحبة كثيرة، مما يجعل الخيارات الجراحية الأكثر غزواً غير مقبولة. [61]

تصميم الشريان البروستاتي الانتقائي Selective Prostatic Artery Embolization:

يمكن أن يكون فعالاً في السيطرة على نزيف البروستات الذي يصعب علاجه. وبالمناسبة، وجد أيضاً أنه يقلل من تضخم البروستات الناتج عن BPH. الإجراء يتطلب أخصائي أشعة تداخلية ماهر لإجرائه. تبدو الفعالية معقولة، إن لم تكن معادلة تماماً لجراحة ضخامة البروستات الحميدة القياسية. وهو مخصص بشكل أساسي للمرضى المضعفين بشدة. ولا يزال يعتبر قيد الدراسة. [62]

٧.٣.٦ استئصال البروستات المفتوح Open prostatectomy:

يتم الآن إجراء استئصال البروستات المفتوح للمرضى الذين يعانون من أي من الحالات التالية:

- ضخامة البروستات الحميدة التي تتجاوز ٧٥ غ
- حصيات المثانة المرافقة أو الرتوج المثانية.
- عدم القدرة على وضع المريض في وضع مناسب لإجراء جراحة عبر الإحليل.

تم إجراء استئصال البروستات البسيط بالتنظير في عدد من المؤسسات ويبدو أنه ممكن. ومع ذلك، يبدو أن استئصال البروستات الذي يتم إجراؤه بهذه الطريقة لا يزال مرتبطاً بخطر فقدان دم بشكل كبير. الخبرة حتى الآن في هذا الإجراء محدودة. في الآونة الأخيرة، تبين أن استئصال البروستات البسيط بمساعدة الروبوت ينطوي على فقدان دم أقل بشكل ملحوظ وإقامة أقصر في المستشفى ولكن في وقت جراحة أطول مقارنة باستئصال البروستات البسيط المفتوح. وبالمقارنة مع العلاجات التنظيرية، فإن الأساليب الروبوتية لها نتيجة مماثلة أثناء الجراحة، ولكنها تسبب رضاً أقل للإحليل. [60]

٧. الإنذار:

التدهور في أعراض المسالك البولية السفلية مع الأعراض الإفراغية المتزايدة المشاكل هو المؤشر الأكثر شيوعاً لتطور مرض ضخامة البروستات الحميدة. قد يعاني المرضى أيضاً من مضاعفات، بما في ذلك الأسر البولي، الإنتان، والبيلة الدموية.

وقد أظهرت الدراسات الرصدية أنه عند ترك المريض بدون علاج، ازداد التقدم السريري لـBPH على مدار ٤٨ شهراً، حيث احتاج ٣١% من المرضى إلى مزيد من العلاج وتطور الأسر البولي الحاد لدى ٥% في نفس الفترة. [46]

الجزء الثاني – الدراسة العملية

١. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو دراسة فعالية المشاركة الدوائية بين التامسولوسين والتادالافيل مقابل العلاج المفرد لكل منهما في تدبير أعراضBPH ودراسة مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير.

٢. مناهج البحث وأدواته:

٢.١ مكان وتاريخ الدراسة: عيادة الجراحة البولية في مشفيي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) في الفترة الممتدة ما بين ٢٠٢٣/٢ وحتى ٢٠٢٥/٢

٢.٢ تصميم الدراسة: دراسة حشدية تقدمية (Prospective cohort study)، تم فيها توزيع المرضى عشوائياً لثلاث مجموعات، تشمل الدراسة المرضى المشخص لديهم ضخامة موثة حميدة غير مختلطة ممن يستطب لديهم العلاج المحافظ، حيث تم بداية تدوين بيانات ومعلومات المرضى ومن ثم متابعتهم بعد التداخل الدوائي المتخذ لمدة ٦ أشهر بالإيكو والأعراض والفحص السريري في العيادة البولية لدراسة الاختلاطات الناجمة، الحاجة لإجراءات إضافية ونوعية الحياة لكل تداخل دوائي.

٢.٣ مجموعة الدراسة: ت تشمل مرضى ضخامة الموثة الحميدة غير المختلطة والذين راجعوا عيادة الجراحة البولية في مشفيي جامعة دمشق (المواساة الجامعي – الوطني الجامعي) والذين تمكنا من متابعتهم لمدة ٦ أشهر، خلال الفترة الممتدة بين 2/٢٠٢٣ وحتى 2/٢٠٢٥.

٢.٤ معايير الإستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم نتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الدوائي.
- المرضى الذين لم يلتزموا بالعلاج الدوائي المقترح.
- مرضى القصور الكلوي

- من كان لديهم مضاد استطباب لأي زمرة دوائية مستخدمة في الدراسة.
- وجود مضاد استطباب لاستخدام العلاج المحافظ لتدبير ضخامة الموثة الحميدة.
- المرضى المُشخص لديهم تضيق إحليل سابقاً.
- مرضى المثانة العصبية.

٥.٢ طريقة الدراسة:

تمت الدراسة بشكل دراسة حشدية تقدمية (Prospective cohort) عن طريق تدوين بيانات ومعلومات المرضى المشخصين ثم متابعتهم من خلال زيارتهم للعيادات الخارجية التابعة للمشفى.

حيث تم ملء لاستبيان خاص لجمع أكبر عدد ممكن من البيانات و تحليلها ووضعها في جداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد ليتم بعدها مقارنة النتائج.

أُجري للمرضى تحاليل دموية روتينية (CBC , Na , K , Ur , Cr , Glucose) و فحص بول وراسب، مع إيكو للجهاز البولي إضافة لقياس الثمالة البولية لجميع المرضى دورياً.

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات متساوية، تتألف كل مجموعة من ٥٠ مريض:

- **المجموعة A** ستعالج باستخدام سيلودوسين بجرعة (٨) ملغ
- **المجموعة B** ستعالج باستخدام تادالافيل بجرعة (٥) ملغ
- **المجموعة C** ستعالج باستخدام سيلودوسين (٨ ملغ) + تادالافيل (٥ ملغ)

ثم متابعة التطور العلاجي للمرضى بعد ستة أشهر من العلاج وتم تسجيل القياسات الآتية لكل من المجموعات الثلاثة:

- شدة أعراض ضخامة الموثة (IPSS): مقياس دولي يُستخدم لتقييم شدة الأعراض الناتجة عن ضخامة الموثة الحميدة، حيث تشير الدرجة (٠-٧) لأعراض خفيفة، (٨-١٩) لأعراض متوسطة، والدرجات (٢٠-٣٥) لأعراض شديدة.
- مشعر نوعية الحياة (QoL) (٠= سعيد جداً، ١= سعيد، ٢= راضٍ بشكل عام، ٣= مزيج من الرضا وعدم الرضا، ٤= غير راضٍ بشكل عام، ٥= سيء، ٦= سيء جداً).
- معدل الرشق البولي الأعظمي (Qmax)
- شدة أعراض المثانة مفرطة الفعالية (OABSS): مقياس يتألف من ٥ أسئلة تتعلق بـ(الإلحاح، السلس الإلحاحي، تكرار التبول، والاستيقاظ للتبول)، حيث أنه كلما زادت الدرجة كلما كانت الأعراض أشد.
- الثمالة البولية بعد الإفراغ (PVR)

إضافة لدراسة التأثيرات الجانبية المتوقعة لكل صنف دوائي (الصداع، الدوار، هبوط الضغط الانتصابي، احتقان الأنف، الآلام العضلية، الغثيان، القذف الراجع، النعوظ "لمرضى المجموعتين B و C)

٣. النتائج:

ضمت الدراسة ١٥٠ مريض تم توزيعهم بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات، في كل مجموعة ٥٠ مريض:

- **المجموعة A** ستعالج باستخدام سيلودوسين بجرعة (٨) ملغ
- **المجموعة B** ستعالج باستخدام تادالافيل بجرعة (٥) ملغ
- **المجموعة C** ستعالج باستخدام سيلودوسين (٨ ملغ) + تادالافيل (٥ ملغ)

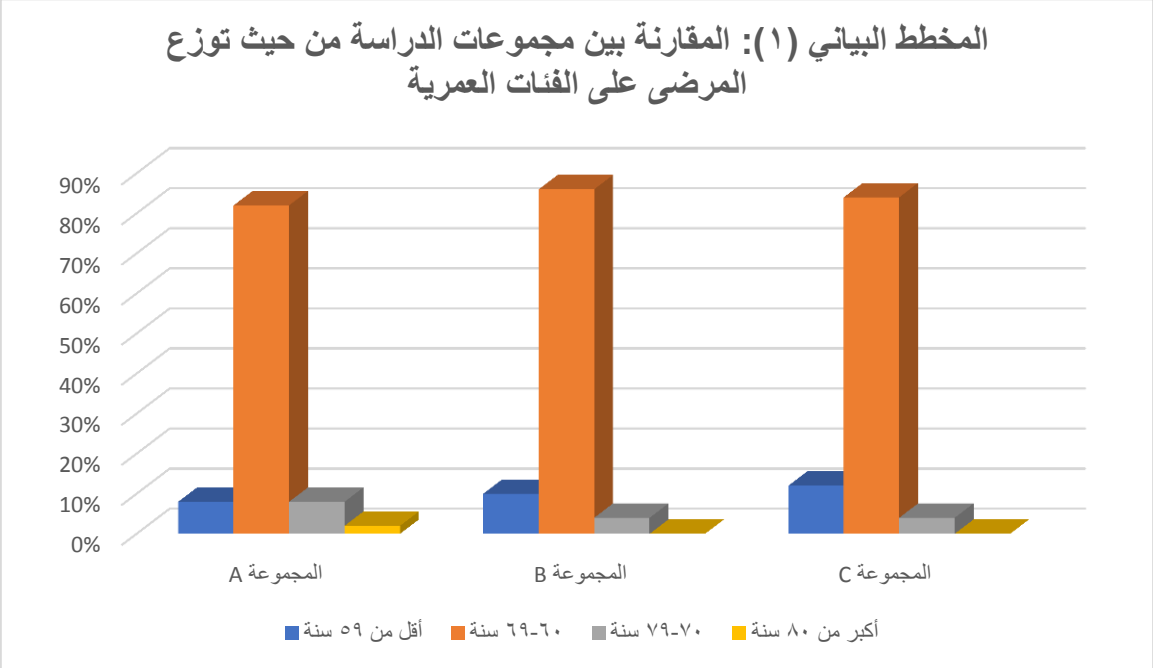
١.٣ الفئات العمرية في مجموعات الدراسة:

أغلب المرضى المشمولين في الدراسة كانوا في بداية العقد السابع من العمر بنسبة ٨٤% (من مجمل مرضى الدراسة)، وبنسبة ٨٢% في مجموعة السيلودوسين لوحده و٨٦% في مجموعة التادالافيل لوحده، و٨٤% في مجموعة العلاج التشاركي (سيلودوسين + تادالافيل)، دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاث من حيث توزع المرضى على الفئات العمرية (P= 0.8).

بلغ متوسط العمر في المجموعة A (٦٠.٩ ± ٥.١ سنة)، بينما بلغ في المجموعة B (٦١.٢ ± ٤.٨ سنة)، وفي المجموعة C (٦١.٣ ± ٤.٦ سنة).

الجدول (١): توزع المرضى على الفئات العمرية في مجموعات الدراسة:

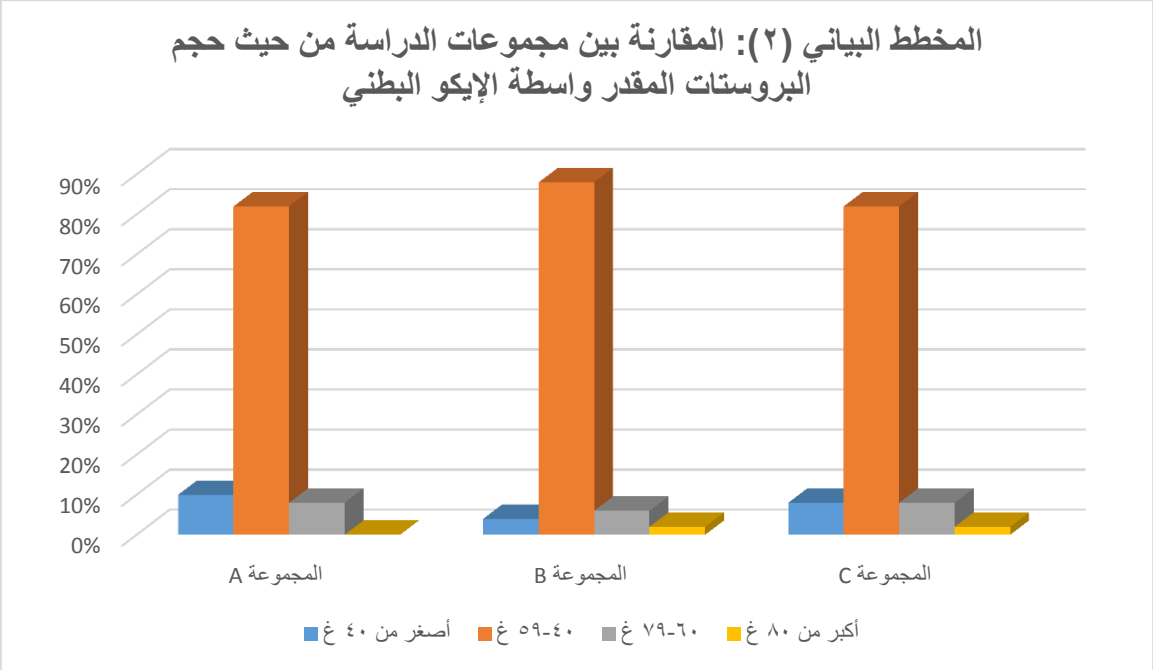
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	P Value
≤ ٥٩ سنة	٤ (٨%)	٥ (١٠%)	٦ (١٢%)	٠.٨
٦٠-٦٩ سنة	٤١ (٨٢%)	٤٣ (٨٦%)	٤٢ (٨٤%)	
٧٠-٧٩ سنة	٤ (٨%)	٢ (٤%)	٢ (٤%)	
≤ ٨٠ سنة	١ (٢%)	–	–	



٢.٣ حجم البروستات:

أغلب المرضى المشمولين في الدراسة كان حجم البروستات المقدر لديهم واسطة الإيكو البطني يتوضع ضمن المجال (٤٠-٥٩ غ)، بنسبة ٨٢% في المجموعة A، و٨٨% في المجموعة B، و٨٢% في المجموعة C و٨٤% من مجمل مرضى الدراسة. مع متوسط حجم بروستات بلغ ٥٢.٧ ± ١١.٣ غ في المجموعة A، و٥٤.٥ ± ٩.٨ غ في المجموعة B، و٥٣.٩ ± ١٢.٨ غ في المجموعة C.

الجدول (٢): حجم البروستات المقدر واسطة الإيكو البطني في مجموعات الدراسة:				
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	P Value
< ٤٠ غ	٥ (١٠%)	٢ (٤%)	٤ (٨%)	٠.٩
٤٠-٥٩ غ	٤١ (٨٢%)	٤٤ (٨٨%)	٤١ (٨٢%)	
٦٠-٧٩ غ	٤ (٨%)	٣ (٦%)	٤ (٨%)	
≥ ٨٠ غ	-	١ (٢%)	١ (٢%)	



٣.٣ القياسات البولية للمرضى في مجموعات الدراسة قبل التداخل الدوائي:

لدى كلتا المجموعتين كانت الثمالة البولية مهملة (٣٨.٧ مل في المجموعة A، ٣٩.٣ مل في المجموعة B، ٤٠.٢ مل في المجموعة C)، وفي كليهما عبر متوسط Qmax عن وجود عائق انسدادي واضح (٨.١ مل/ثا في المجموعة A، ٧.٨ مل/ثا في المجموعة B، ٧.٩ مل/ثا في المجموعة C). الأعراض كانت متوسطة في كلتا مجموعتي الدراسة وفقاً لمتوسط درجة IPSS (١٩.٨ في المجموعة A، ٢٠.٢ في المجموعة B، ٢٠.٠ في المجموعة C) وOABSS (٨.٢ في المجموعتين A وC، ٨.٠ في المجموعة B) دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاث.

متوسط جودة الحياة في المجموعة A بلغ ٤.٠ مقابل ٣.٩ في المجموعة B والمجموعة C، أي أن معظم المرضى عبروا بأنهم غير راضون عموماً (Generally unstaisfied) عن حياتهم

مما سبق نستنتج أن العينتين مستقلتين ومنسجمتين معملياً.

الجدول (٣): القياسات البولية للمرضى في مجموعات الدراسة قبل التداخل الدوائي:

	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	P Value
متوسط PVR (مل)	٣٨.٧ ± ٣.٢	٣٩.٣ ± ٥.١	٤٠.٢ ± ٣.٩	< ٠.٠٥
متوسط Qmax (مل/ثا)	٨.١ ± ٠.٩	٧.٨ ± ١.١	٧.٩ ± ١.٠	< ٠.٠٥
متوسط درجة QOL	٤.٠ ± ٠.٧	٣.٩ ± ٠.٥	٣.٩ ± ١.٢	< ٠.٠٥
متوسط درجة IPSS	١٩.٨ ± ١.٣	٢٠.٢ ± ١.١	٢٠.٠ ± ١.٥	< ٠.٠٥
متوسط درجة OABSS	٨.٢ ± ١.٨	٨.٠ ± ١.٥	٨.٢ ± ١.٧	< ٠.٠٥

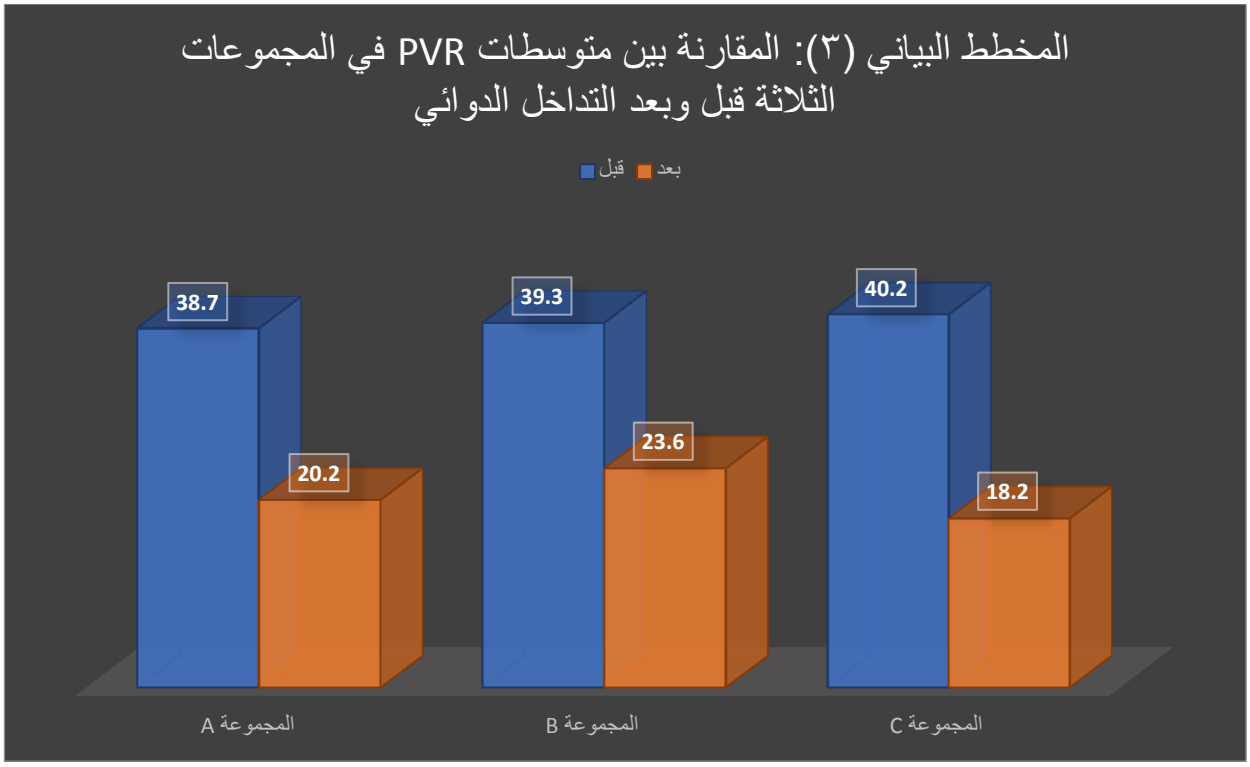
٤.٣ القياسات البولية للمرضى في مجموعتي الدراسة بعد التداخل الدوائي:

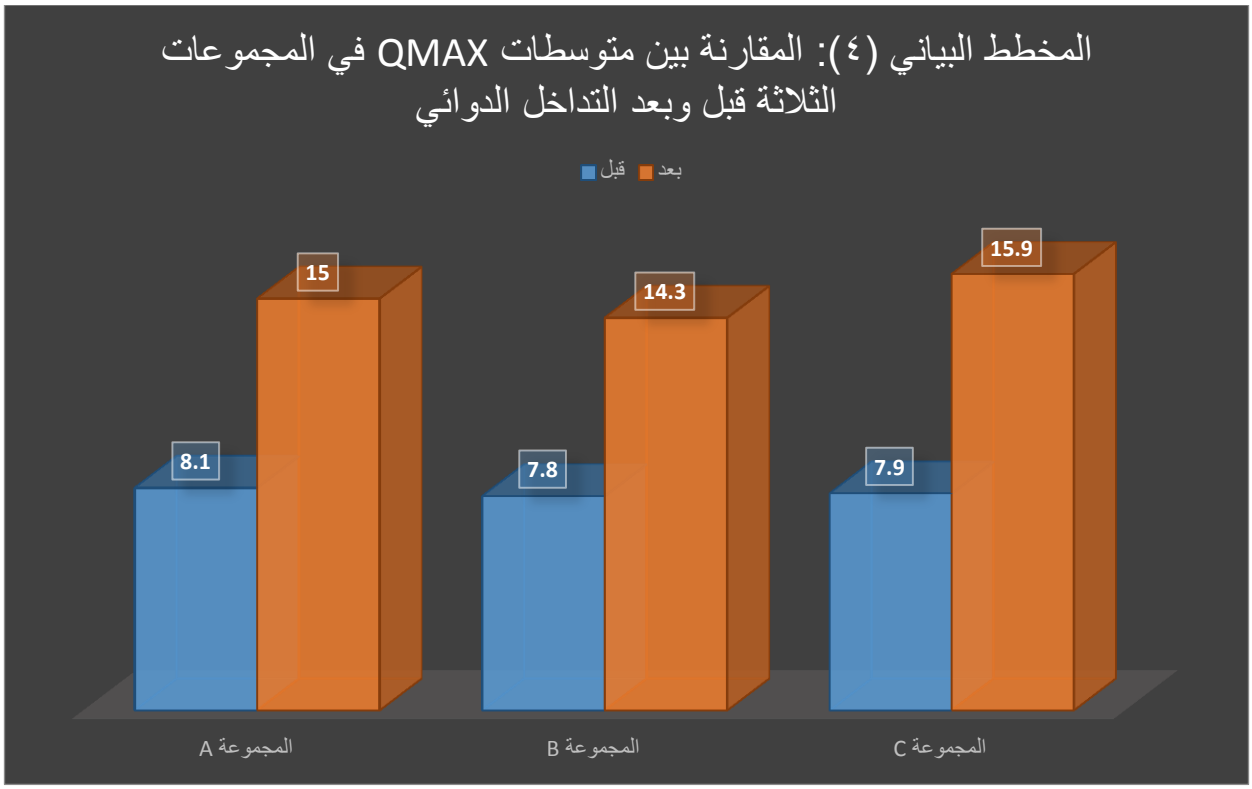
تناقص متوسط PVR في جميع مجموعات الدراسة، دون وجود فارق إحصائي هام. كما أدى العلاج إلى تحسن في متوسط Qmax في جميع المجموعات الثلاث، مع ملاحظة أن أقصى تحسن حدث في مجموعة العلاج التشاركي مع وجود دلالة إحصائية هامة (P value < 0.05).

في جميع مجموعات الدراسة تغيرت قيم متوسطات QOL وIPSS و OABSS نحو الأفضل، فمن ناحية جودة الحياة كان معظم المرضى راضين في المجموعتين A وB وسعداء في المجموعة C (مجموعة العلاج التشاركي)، وبالنسبة لـIPSS وOABSS عبرت القيم الحالية عن أعراض بولية سفلية أقل شدة كما هو موضح في الجدول (٤)، لكن هذا التحسن كان أكبر في مجموعة العلاج الدوائي المشترك (المجموعة C) مع وجود فارق إحصائي هام عن مجموعتي العلاج المفرد (P value < 0.05).

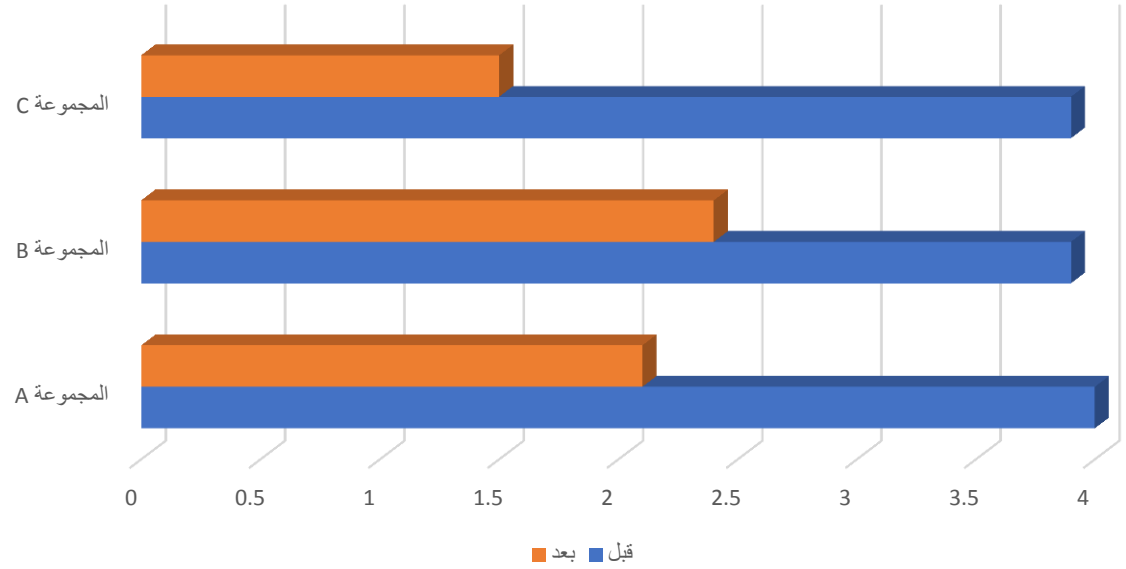
الجدول (٤): القياسات البولية للمرضى في مجموعات الدراسة قبل التداخل الدوائي وبعده بـ٦ أشهر:

	المجموعة A		المجموعة B		المجموعة C		
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	
متوسط PVR (مل)	٣٨.٧ ± ٣.٢	٢٠.٢ ± ٢.٥	٣٩.٣ ± ٥.١	٢٣.٦ ± ٣.١	٤٠.٢ ± ٣.٩	١٨.٢ ± ٢.٢	< ٠.٠٥
متوسط Qmax (مل/ثا)	٨.١ ± ٠.٩	١٥.٠ ± ١.٩	٧.٨ ± ١.١	١٤.٣ ± ٢.١	٧.٩ ± ١.٠	١٥.٩ ± ٠.٩	< ٠.٠٥
متوسط درجة QOL	٤.٠ ± ٠.٧	٢.١ ± ٠.٣	٣.٩ ± ٠.٥	٢.٤ ± ٠.٤	٣.٩ ± ١.٢	١.٥ ± ٠.٥	< ٠.٠٥
متوسط درجة IPSS	١٩.٨ ± ١.٣	١٣.٢ ± ١.١	٢٠.٢ ± ١.١	١٤.٠ ± ١.٢	٢٠.٠ ± ١.٥	١١.١ ± ٠.٩	< ٠.٠٥
متوسط درجة OABSS	٨.٢ ± ١.٨	٤.٤ ± ١.٤	٨.٠ ± ١.٥	٥.٢ ± ١.٣	٨.٢ ± ١.٧	٣.٩ ± ١.١	< ٠.٠٥

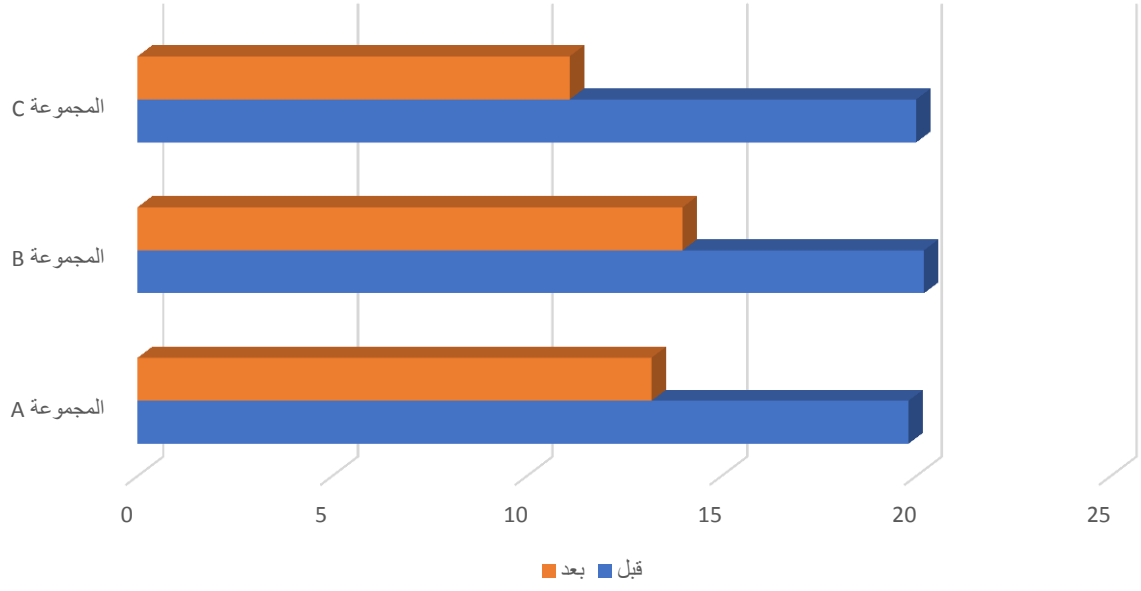

المخطط البياني (٣): المقارنة بين متوسطات PVR في المجموعات الثلاثة قبل وبعد التداخل الدوائي
قبل
بعد
38.7
20.2
39.3
23.6
40.2
18.2
المجموعة A
المجموعة B
المجموعة C

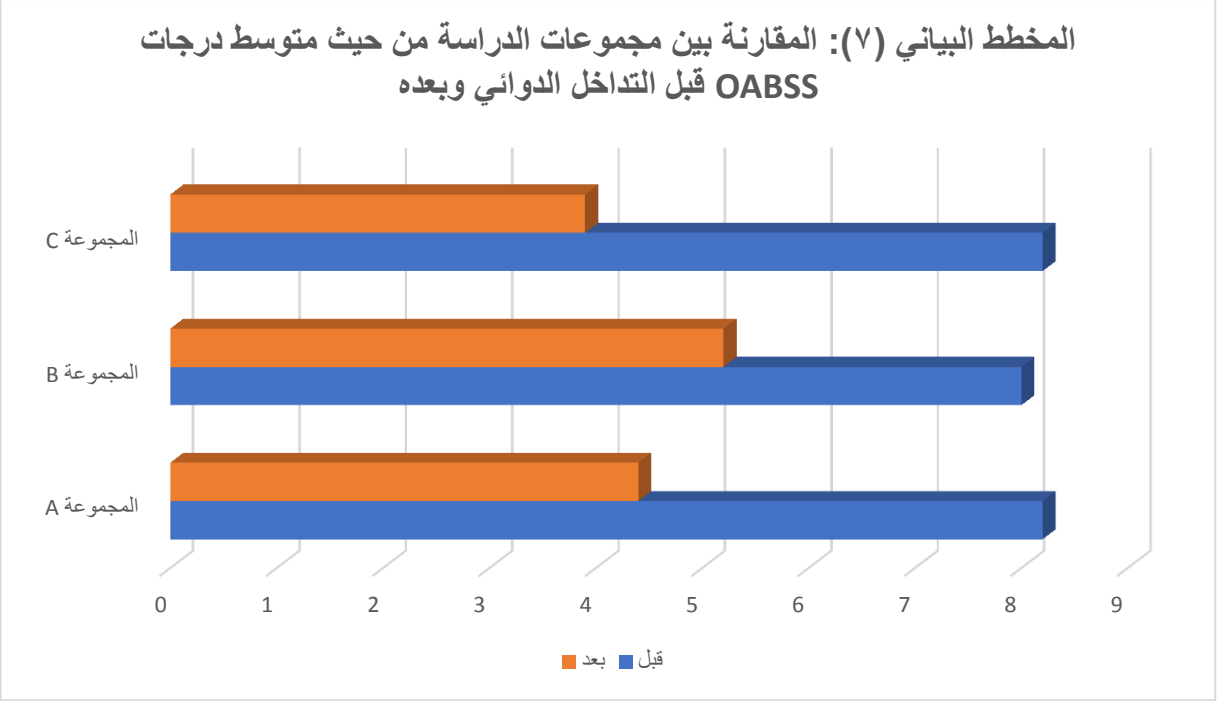

المخطط البياني (٤): المقارنة بين متوسطات QMAX في المجموعات الثلاثة قبل وبعد التداخل الدوائي
قبل
بعد
8.1
15
7.8
14.3
7.9
15.9
المجموعة A
المجموعة B
المجموعة C

المخطط البياني (٥): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث جودة الحياة QOL قبل وبعد التداخل الدوائي



المخطط البياني (٦): المقارنة بين مجموعات الدراسة من حيث متوسط درجات IPSS قبل التداخل الدوائي وبعده

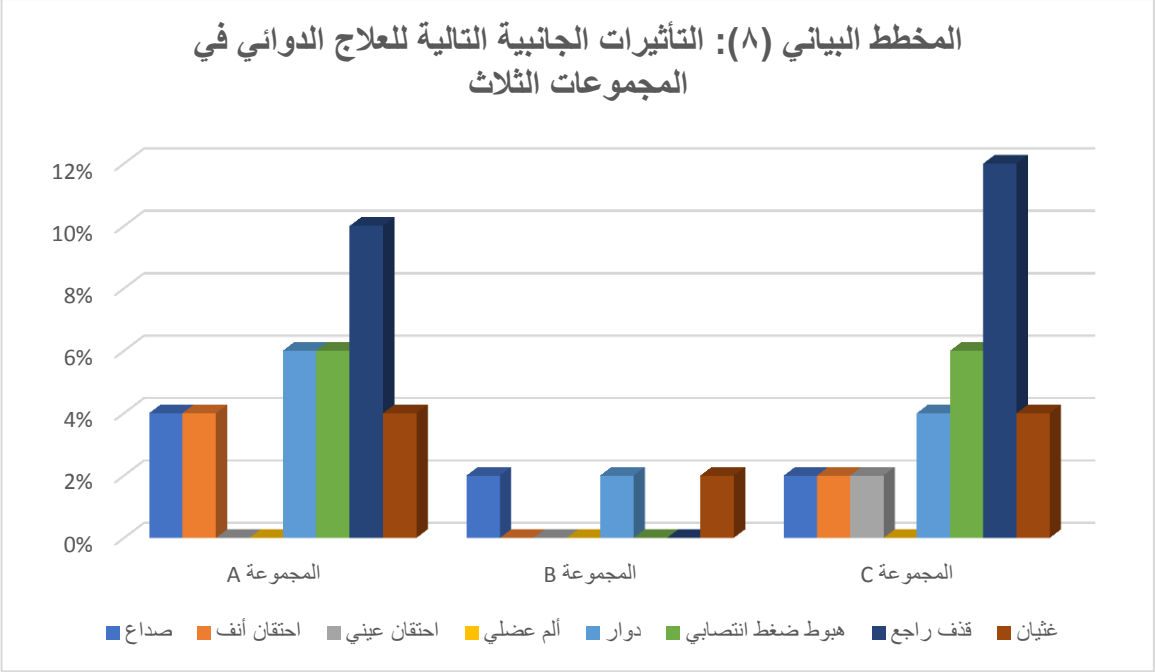




٥.٣ التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعات الدراسة:

لا يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعات الثلاث من حيث التأثيرات الجانبية التالية للعلاج الدوائي، مع ملاحظة أن أشيعها القذف الراجع في في المجموعتين التي تم استخدام السيلودوسين فيها (١٠% في المجموعة A، ١٢% في المجموعة C). مع عدم تسجيل أي حالة نعوظ عند الاستخدام اليومي للتادالافيل.

الجدول (٥): التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعات الدراسة:				
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	P Value
صداع	٢ (٤%)	١ (٢%)	٢ (٢%)	< ٠.٠٥
احتقان أنف	٢ (٤%)	–	١ (٢%)	
احتقان عيني	–	–	١ (٢%)	
ألم عضلي	–	–	–	
دوار	٣ (٦%)	١ (٢%)	٢ (٤%)	
هبوط ضغط انتصابي	٣ (٦%)	–	٣ (٦%)	
قذف راجع	٥ (١٠%)	–	٦ (١٢%)	
غثيان	٢ (٤%)	١ (٢%)	٢ (٤%)	



٤. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

أصبح التدبير الدوائي لضخامة البروستات الحميدة المعيار القياسي لتدبير جميع المرضى تقريباً. كانت حاصرات ألفا-١ هي الأدوية الأكثر وصفاً على نطاق واسع، في حين اكتسب استخدام مثبطات PDE-5 شعبية مؤخراً وأظهر نتائج واعدة. تعتبر حاصرات ألفا-١ ومثبطات ٥-ألفا ريدوكتاز العلاج الدوائي من الخط الأول للرجال الذين يعانون من LUTS متوسطة إلى شديدة مرتبطة بضخامة البروستات الحميدة.

تعمل كل من مثبطات PDE-5 وحاصرات ألفا-١ بشكل أساسي على تخفيف الانسداد الديناميكي للبروستات من خلال الإرخاء المباشر للعضلات الملساء في عنق المثانة، البروستات، والإحليل البروستاتي، وتقليل فعالية العضلة الدافعة.

قارنت دراستنا هذه فعالية العلاج التشاركي بين السيلودوسين والتادالافيل مقابل العلاج المفرد لكل منهما، في تدبير الأعراض الناجمة عن ضخامة البروستات الحميدة وLUTS الناجمة عنها. وتوصلت إلى أن العلاج التشاركي أكثر فعالية في تخفيف هذه الأعراض اعتماداً على عدة مشعرات مثل IPSS، OABSS، QoL.

ولاستخلاص النتائج بشكل أفضل، تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Mahajan وزملاؤه[13] المنشورة عام 2021، ودراسة Abdelrazek وزملاؤه[14] المنشورة عام 2022.

١.٤ المقارنة مع دراسة Mahajan وزملاؤه:

شملت دراسة Mahajan وزملاؤه 136 مريض تم تقسيمهم بالتساوي إلى مجموعتين:

- المجموعة (A): 68 مريض تناولوا السيلودوسين ٨ ملغ يومياً لمدة ٤ أسابيع.
- المجموعة (B): 68 مريض تناولوا التادالافيل ٥ ملغ يومياً لمدة ٤ أسابيع.

متوسط أعمار المرضى كان متقارب بين دراستنا ودراسة Mahajan في كلتا المجموعتين (العقد السابع من العمر).

الجدول (٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث متوسط العمر:

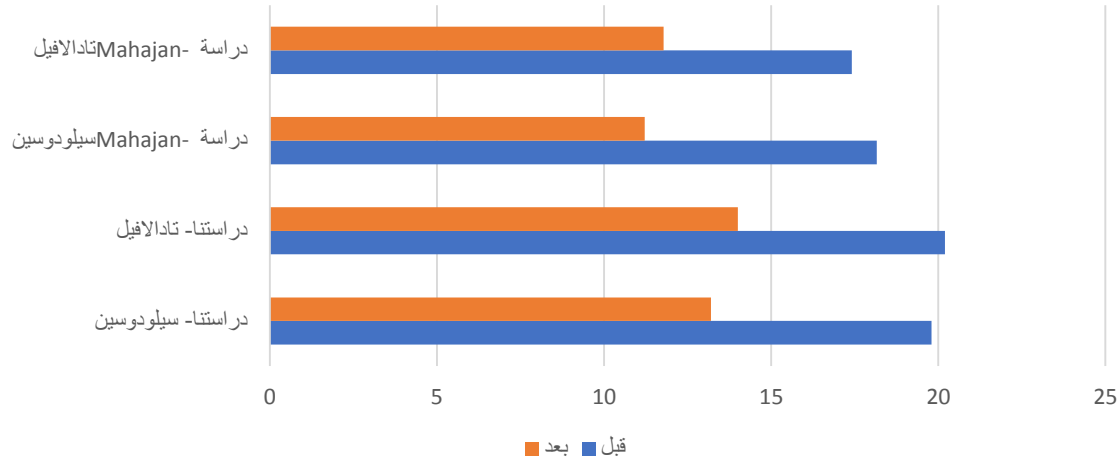
	دراستنا		دراسة Mahajan	
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة A	المجموعة B
متوسط العمر (سنة)	٦٠.٩ ± ٥.١	٦١.٢ ± ٤.٨	٦٢.٣ ± ٧.٠٣	٥٩.٣ ± ٦.٦٦

اتفقت كل من دراستنا ودراسة Mahajan وآخرون، على أن تحسن الأعراض البولية السفلية وفقاً لـIPSS كان أفضل في مجموعة السيلودوسين منه في مجموعة التادالافيل.

الجدول (٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث متوسط درجات IPSS قبل وبعد التداخل

	دراستنا		دراسة Mahajan	
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة A	المجموعة B
قبل	١٩.٨ ± ١.٣	٢٠.٢ ± ١.١	١٨.١٦ ± ١.٨	١٧.٤١ ± ١.٦
بعد	١٣.٢ ± ١.١	١٤.٠ ± ١.٢	١١.٢٢ ± ٢.١	١١.٧٨ ± ١.٦

المخطط البياني (٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث متوسط درجات IPSS قبل وبعد التداخل الدوائي (سيلودوسين أو تادلافيل بمفردهما)



اتفقت كل من دراستنا ودراسة Mahajan وآخرون، على أن القذف الراجع كان أشيع التأثيرات الجانبية عند استخدام السيلودوسين لتدبير أعراض BPH و LUTS، بينما لاحظنا ارتفاع نسبة الصداع كتأثير جانبي عند استخدام التادالافيل في دراسة Mahajan حيث بلغت ١٠.٣% بينما في دراستنا كانت ٢% فقط.

الجدول (٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mahajan من حيث التأثيرات الجانبية للأدوية:

	دراستنا		دراسة Mahajan	
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة A	المجموعة B
صداع	٤%	٢%	١.٥%	١٠.٣%
احتقان أنف	٤%	–	٧.٤%	–
احتقان عيني	–	–	–	–
ألم عضلي	–	–	–	–
دوار	٦%	٢%	٥.٩%	١.٥%
هبوط ضغط انتصابي	٦%	–	٥.٩%	–
قذف راجع	١٠%	–	٢٢.١%	–
غثيان	٤%	٢%	١٤.٧%	–

٢.٤ المقارنة مع دراسة Abdelrazek وزملاؤه:

شملت دراسة Abdelrazek وزملاؤه ٣٠٨ مريض تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات:

- المجموعة (A): 102 مريض تناولوا السيلودوسين ٨ ملغ يومياً لمدة ١٢ أسبوع (ثلاث أشهر).
- المجموعة (B): ١٠١ مريض تناولوا التادالافيل ٥ ملغ يومياً لمدة ثلاثة أشهر.
- المجموعة (C): ١٠٥ مريض تناولوا السيلودوسين ٨ ملغ + التادالافيل ٥ ملغ لمدة ثلاثة أشهر.

متوسط أعمار المرضى كان متقارب بين دراستنا ودراسة Abdelrazek في جميع المجموعات (العقد السابع من العمر)، بينما كان متوسط حجم البروستات في دراستنا (٥٢.٧، ٥٤.٥، ٥٣.٩ في المجموعات A وB وC على الترتيب) أقل من متوسط حجم البروستات في دراسة Abdelrazek وزملائه (٥٧.٥، ٦٥، ٦٠ في المجموعات A وB وC على الترتيب)

الجدول (٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث متوسط العمر وحجم البروستات:

	دراستنا			دراسة Abdelrazek		
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C
متوسط العمر	٦٠.٩ ± ٥.١	٦١.٢ ± ٤.٨	٦١.٣ ± ٤.٦	٦٢.٩ ± ٥.٦	٦١.٧ ± ٤.٦	٦٢.٦ ± ٥.٤
حجم البروستات	٥٢.٧ ± ١١.٣	٥٤.٥ ± ٩.٨	٥٣.٩ ± ١٢.٨	٥٧.٥ ± ١٧.٨	٦٥ ± ١٥.٣	٦٠ ± ١٦.٢

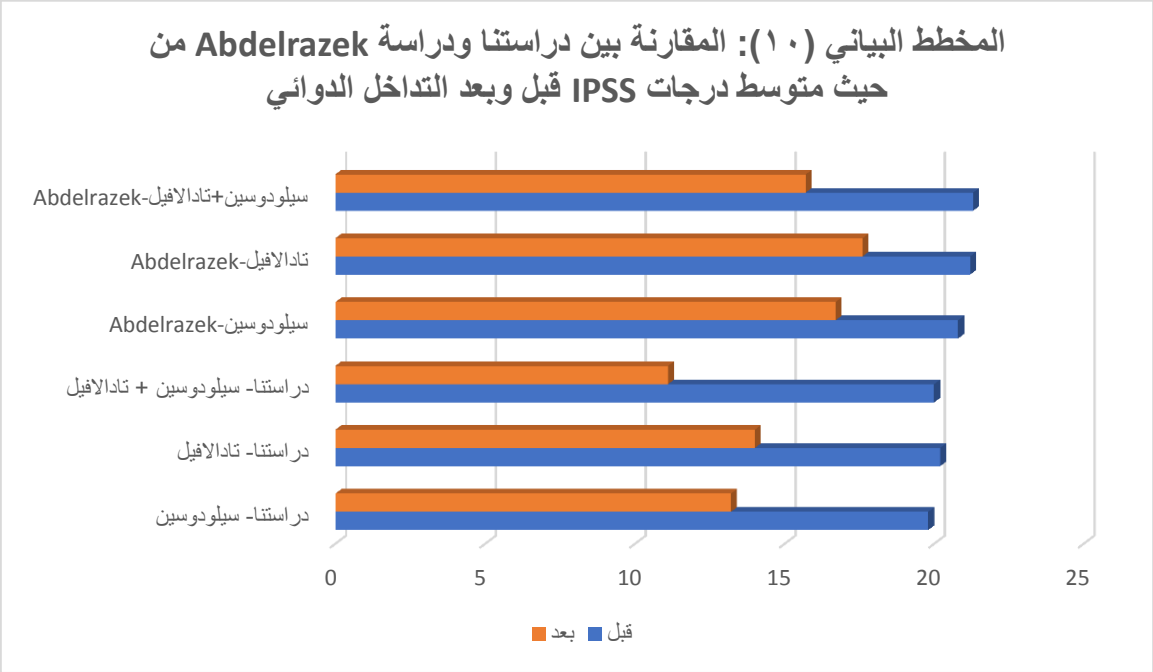
أشار متوسط Qmax إلى وجود عائق انسدادي واضح في جميع المجموعات في دراستنا ودراسة Abdelrazek، وقد تحسن بعد التداخل الدوائي في جميع المجموعات، وكان التحسن على أشده في مجموعة العلاج التشاركي في كلتا الدراستين.

كانت درجة الثمالة البولية مهملة في جميع المجموعات قبل التداخل الدوائي في كلتا الدراستين، ولم يكن لانخفاضه بين المجموعات بعد التداخل الدوائي أي دلالة إحصائية هامة.

عانى معظم المرضى من أعراض بولية سفلية شديدة في كلتا الدراستين قبل التداخل الدوائي، وانخفضت شدة هذه الأعراض بعد التداخل الدوائي، وسجلت مجموعة العلاج التشاركي في كلتا الدراستين أدنى قيم مقارنةً بمجموعتي العلاج المفرد في كلتا الدراستين، مع ملاحظة أن الانخفاض في دراستنا كان أكثر.

الجدول (١٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث القياسات البولية قبل وبعد التداخل:

		دراستنا			دراسة Abdelrazek		
		المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C
Qmax	قبل	٠.٩ ± ٨.١	١.١ ± ٧.٨	١.٠ ± ٧.٩	١.٢ ± ٧.٢	١.٢ ± ٧.١	١.٢ ± ٧.١
	بعد	١.٩ ± ١٥.٠	٢.١ ± ١٤.٣	٠.٩ ± ١٥.٩	٢.٣ ± ١٥.٢	٢ ± ١٤.٤	٢ ± ١٥.٨
PVR	قبل	٣.٢ ± ٣٨.٧	٥.١ ± ٣٩.٣	٣.٩ ± ٤٠.٢	٥.٩ ± ٥١	٦.١ ± ٥٠.٨	٥.٧ ± ٥١
	بعد	٢.٥ ± ٢٠.٢	٣.١ ± ٢٣.٦	٢.٢ ± ١٨.٢	٦.٤ ± ٣٧.٧	٧.١ ± ٣٩.٧	٦.٤ ± ٣٥.٥
IPSS	قبل	١.٣ ± ١٩.٨	١.١ ± ٢٠.٢	١.٥ ± ٢٠.٠	٢ ± ٢٠.٨	١.٨ ± ٢١.٢	١.٨ ± ٢١.٣
	بعد	١.١ ± ١٣.٢	١.٢ ± ١٤.٠	٠.٩ ± ١١.١	٢.٢ ± ١٦.٧	١.٩ ± ١٧.٦	٥.٦ ± ١٥.٧



اتفقت كل من دراستنا ودراسة Abdelrazek وآخرون، على أن القذف الراجع كان أشيع التأثيرات الجانبية عند استخدام السيلودوسين لتدبير أعراض BPH و LUTS.

الجدول (١١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Abdelrazek من حيث التأثيرات الجانبية للأدوية:						
	دراستنا			دراسة Abdelrazek		
	A	B	C	A	B	C
صداع	٤%	٢%	٢%	٤.٩%	٤%	٤.٨%
احتقان أنف	٤%	–	٢%	٢.٩%	٢%	٢.٩%
احتقان عيني	–	–	٢%	٢.٩%	٢%	٢.٩%
ألم عضلي	–	–	–	٢.٩%	٢%	٢.٩%
دوار	٦%	٢%	٤%	٢%	١%	١.٩%
هبوط ضغط انتصابي	٦%	–	٦%	١%	–	١%
قذف راجع	١٠%	–	١٢%	٥.٩%	–	٩.٥%
غثيان	٤%	٢%	٤%	٢%	–	١.٩%

٥. الإستنتاجات:

- استعمال التادالافيل لوحده يُساهم في تحسين الأعراض المتعلقة بـBPH والأعراض البولية السفلية، لكن بنسبة أقل من حاصر ألفا النوعي (السيلودوسين).
- لا فارق هام إحصائياً بين العلاج المفرد (السيلودوسين لوحده، التادلافيل لوحده) والعلاج المشترك (السيلودوسين والتادالافيل) من حيث الثمالة البولية.
- يؤدي العلاج المشترك (السيلودوسين والتادالافيل) إلى تحسن أفضل في معدل الرشق البولي الأعظمي (Qmax) بنسبة أفضل من العلاج المفرد بأحدهما.

- يؤدي العلاج المشترك (السيلودوسين والتادالافيل) إلى تحسن جودة الحياة لدى مرضى الأعراض البولية السفلية، عبر التقليل من شدة هذه الأعراض كما تم تمثيلها من خلال مشعر QOL وIPSS وOABSS، بنسبة أفضل من العلاج المفرد لوحده وذلك مع وجود دلالة إحصائية هامة.
- لم يؤدِ العلاج المشترك (السيلودوسين والتادالافيل) إلى زيادة هامة في نسبة التأثيرات الجانبية لدى المرضى، مقارنةً مع العلاج المفرد بأحدهما.

٦. التوصيات:

- نوصي باستخدام العلاج الدوائي المشترك (السيلودوسين والتادالافيل) في تدبير الأعراض البولية السفلية (LUTS) الناجمة عن الضخامة الموثية الحميدة في حال عدم وجود مضاد استطباب، فضلاً عن العلاج المفرد بالسيلودوسين لوحده أو التادالافيل لوحده لما لهذا العلاج من تأثير هام على تحسين جودة الحياة وتقليل من شدة هذه الأعراض وفقاً للمعايير المختلفة المستخدمة لتقييم هذه الأعراض.

المراجع

1. Hossain A, Alam A, Habib A, Rashid M, Rahman H, Islam A et al. Comparison between prostate volume and Intravesical prostatic protrusion in detecting bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 2012;38(1):14-17.

2. Vedamurthy R, Lalith S, Vijayabhaskar R, Sivasankar R et al. Tadalafil vs. Tamsulosin in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized study. Central European Journal Urology. 2019;72(1):44-50

3. Yoshida M, Origasa H, Seki N. Comparison of Silodosin versus Tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. LUTS: Lower Urinary TractSymptoms. 2017;9(3):176-186.

4. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care— the Triumph project. Eur Urol 2002;42:323–8.

5. Lepor. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. British Journal of Urology. 1998;81(1):29-33.

6. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the Standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology. 2003;61:37–49.

7. Chapple C. Medical treatment for benign prostatic hyperplasia. BMJ. 1992;304:1198-9.

8. Laurence L, Brunton Bruce A, Chabner BCK. Goodman & gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner BCK, New York : Mc Graw Hill Medical. 201;277-334.

9. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol. 2013; 64:118–40.

10. Matsukawa Y, Funahashi Y, Takai S, Majima T, Ogawa T, Narita H et al. Comparison of Silodosin and Naftopidil for Efficacy in the Treatment of Benign Prostatic Enlargement Complicated by Overactive Bladder: A Randomized Prospective Study (SNIPER Study). Journal of Urology. 2017;197(2):452-458.

11. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. European Urology. 2012;61(5):917-925.

12. Natarajan B, Kalra Y. Silodosin versus tamsulosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia-our experience. IOSR J Pharm 2015;5:8.

13. A. Mahajan, M. Shetty, M. Robin and M. K. Vijalaxmi. Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia in Patients: A Comparison between Silodosin and Tadalafil. Asian Journal of Research and Reports in Urology. 2021, 4(1): 30-38.

14. M. AbdelRazek, A.Abolyosr, O.Mhammed, A.Fathi, M. Talaat, A. Hassan. Prospective comparison of tadalafil 5 mg alone, silodosin 8 mg alone, and the combination of both in treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. World Journal of Urology. 2022; 40 (8): 2063-2070.

15. G. Russo, D.UrzÃ, S. Cimino. Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia, Academic Press, 2018; 1-14.

16. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res. 1984;145:27-53.

17. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J Urol. 1986 Jul;136(1):1-4.

18. Foo KT. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian J Urol. 2017 Jul;4(3):152-157

19. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. Rev Urol. 2005;7 Suppl 4(Suppl 4):S3-S12

20. Babinski MA, Manaia JH, Cardoso GP, Costa WS, Sampaio FJ. Significant decrease of extracellular matrix in prostatic urethra of patients with benign prostatic hyperplasia. Histol Histopathol. 2014 Jan;29(1):57-63.

21. Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neuhouser ML, Lin DW, White E, Thompson IM. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol. 2011 Jun 15;173(12):1419-28.

22. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. Urol Clin North Am. 1990 Aug;17(3):477-86.

23. Bosch J.L., Tilling K., Bohnen A.M., Bangma C.H., Donovan J.L. Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen-study: prediction of future prostate volume in individual men. Prostate. 2007;67:1816–1824

24. Loeb S., Kettermann A., Carter H.B., Ferrucci L., Metter E.J., Walsh P.C. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Urol. 2009;182:1458–1462.

25. Kok E.T., Schouten B.W., Bohnen A.M., Groeneveld F.P., Thomas S., Bosch J.L. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. J Urol. 2009;181:710–716.

26. Platz E.A., Kawachi I., Rimm E.B., Willett W.C., Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study.

27. Pearson J.D., Lei H.H., Beaty T.H., Wiley K.E., Isaacs S.D., Isaacs W.B. Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. Urology. 2003;61:781–785.

28. Kristal A.R., Arnold K.B., Schenk J.M., Neuhouser M.L., Goodman P., Penson D.F. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. Am J Epidemiol. 2008;167:925–934.

29. Parsons J.K., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men. BJU Int. 2008;101:313–318.

30. Parsons J.K., Im R. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2009;182:1463–1468.

31. Kristal A.R., Arnold K.B., Schenk J.M., Neuhouser M.L., Weiss N., Goodman P. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. J Urol. 2007;177:1395–1400.

32. Gupta A., Gupta S., Pavuk M., Roehrborn C.G. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of air force veterans. Urology. 2006;68:1198–1205.

33. McVary K.T. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. Eur Urol. 2005;47:838–845.

34. Nickel J.C., Downey J., Young I., Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 1999;84:976–981.

35. St Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E., Lieber M.M., Jacobsen S.J. Protective association between nonsteroidal anti inflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol. 2006;164:760–768.

36. Choi W.S., Lee W.K., Lee S.H., Lee S.K., Cho S.T., Kim D.H. Is high-sensitivity C-reactive protein associated with lower urinary tract symptoms in aging men? Results from the hallym aging study. Korean J Urol. 2012;53:335–341.

37. Chang I.H., Oh S.Y., Kim S.C. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. J Urol. 2009;182:215–220.

38. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know? BJU International. 2021;127(4):389-399.

39. Romero L, Muñoz C, López A, Vilches J. Relación de la prolactina con la hiperplasia nodular y el carcinoma de próstata [Relation of prolactin with nodular hyperplasia and carcinoma of the prostate]. Actas urologicas espanolas. 1991;15(6):503-509

40. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, Martin L, Parsons JK, Roehrborn CG, Stoffel JT, Welliver C, Wilt TJ. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. J Urol. 2021 Oct;206(4):806-817.

41. Barry MJ, Fowler FJ, O'leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT., Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol. 2017 Feb;197(2S):S189-S197.

42. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, Martin L, Parsons JK, Roehrborn CG, Stoffel JT, Welliver C, Wilt TJ. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. J Urol. 2021 Oct;206(4):806-817.

43. Leslie SW, Sajjad H, Singh S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 17, 2024. Nocturia

44. David MK, Leslie SW. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep 10, 2024. Prostate-Specific Antigen.

45. Helman TA, Browne BM. Advances in Outpatient Therapies and Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Comprehensive Review for Men's Health. Med Clin North Am. 2024 Sep;108(5):981-991.

46. Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, Anagnostou T, Bagheri F, Waldert M, Kreuzer S, Fajkovic H, Marberger M. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology. 2004 Dec;64(6):1144-8

47. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gómez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. Int J Clin Pract. 2008 Jul;62(7):1076-86.

48. Honda M, Kimura Y, Teraoka S, Kawamoto B, Morizane S, Hikita K, Takenaka A. Efficacy of Combination Treatment with Tadalafil and Mirabegron in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia Who Presented with Persistent Storage Symptoms After Tadalafil Monotreatment: A Prospective, Multicenter, Open-Labeled Study. Yonago Acta Med. 2022 Aug;65(3):231-237

49. Bansal A, Arora A. Transurethral Resection of Prostate and Bleeding: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to See the Efficacy of Short-Term Use of Finasteride and Dutasteride on Operative Blood Loss and Prostatic Microvessel Density. J Endourol. 2017 Sep;31(9):910-917

50. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 8, 2023. Anticholinergic Medications

51. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, de Wildt M., European Association of Urology. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). Eur Urol. 2001 Sep;40(3):256-63; discussion 264.

52. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, Martin L, Parsons JK, Roehrborn CG, Stoffel JT, Welliver C, Wilt TJ. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART II-Surgical Evaluation and Treatment. J Urol. 2021 Oct;206(4):818-826.

53. Orandi A. Transurethral incision of prostate compared with transurethral resection of prostate in 132 matching cases. J Urol. 1987 Oct;138(4):810-5.

54. Geavlete B, Multescu R, Dragutescu M, Jecu M, Georgescu D, Geavlete P. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? BJU Int. 2010 Dec;106(11):1695-9.

55. Xiao K, Ma Y, Luo Z, Li H, Jin T. Network meta-analysis of the treatment safety and efficacy of different energy systems in prostate vaporization. Lasers Med Sci. 2023 Jun 28;38(1):150

56. Mostafa MM, Patil N, Khalil M, Elgammal MA, Mahdy A. Is Holmium Laser Enucleation of Prostate equally effective in management of benign prostatic hyperplasia patients with either voiding or storage lower urinary tract symptoms? A comparative study. Arch Ital Urol Androl. 2022 Jun 29;94(2):174-179.

57. Taktak S, Jones P, Haq A, Rai BP, Somani BK. Aquablation: a novel and minimally invasive surgery for benign prostate enlargement. Ther Adv Urol. 2018 Jun;10(6):183-188.

58. Kaplan SA, Pichardo M, Rijo E, Espino G, Lay RR, Estrella R. One-year outcomes after treatment with a drug-coated balloon catheter system for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Dec;24(4):1073-1079.

59. Rahman A, Leslie SW, Desai D. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 11, 2024. Prostatic Urethral Lift

60. Ulchaker JC, Martinson MS. Cost-effectiveness analysis of six therapies for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Clinicoecon Outcomes Res. 2018;10:29-43

61. Franco JVA, Garegnani L, Escobar Liquitay CM, Borofsky M, Dahm P. Transurethral Microwave Thermotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia: An Updated Cochrane Review. World J Mens Health. 2022 Jan;40(1):127-138.

62. Yu H, Isaacson AJ, Burke CT. Review of Current Literature for Prostatic Artery Embolization. Semin Intervent Radiol. 2016 Sep;33(3):231-5.

Abstract

- **The aim**: The aim of this research is to study the effectiveness of drug combination between Silodosin and Tadalafil versus monotherapy for each of them in the management of BPH symptoms and to study the incidence of side effects of each drug class used in the management.

- **Materials and Methods**: A prospective cohort study, in which patients were randomly distributed to three treatment groups (Group A: Silodosin alone, Group B: Tadalafil alone, Group C: Silodosin + Tadalafil), the study includes patients diagnosed with uncomplicated benign prostatic hyperplasia who require conservative treatment at Damascus University Hospitals (Al-Mouwasat University Hospital, National University Hospital) in the period from 2/2023 to 2/2025.

- **Results**: The study included 150 patients, 50 patients in each group. Most of the patients were in their seventh decade of life. Mean prostate volume in group A (52.7 ± 11.3 g), group B (54.5 ± 9.8 g) and group C (53.9 ± 12.8 g). Combined treatment resulted in better and statistically significant improvement in quality of life index, IPSS, OABSS and Qmax without a significant increase in the incidence of side effects.

- **Conclusion**: Combined treatment (Silodosin + Tadalafil) is preferable to monotherapy with either of them in the management of lower urinary symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the absence of contraindications to their use.

- **Keywords**: Silodosin, Tadalafil, Benign Prostatic Hyperplasia.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Surgery

Therapeutic results of Tadalafil, Silodosin, and the combination of both in treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: a comparative study

Medical research achieved to get the master degree in Urology

Supervised by:

Prof. Muhamad Al-Tawil

Depatrtment Head:

Prof. Salah Al-Dien Ramadan

Student:

Basheer Ahmad Al-Hariri

2025