



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

فعالية التماسك بين لوحدة مقابل مشاركتهم مع
الميرايغون في تدبير ضخامة الموتة الحميدة المترافقة مع
أعراض المثانة مفرطة النشاط

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

واشرف:

م.د محمد الطويل

برئاسة

أ.د صلاح الدين رمضان

الطالب الباحث:

محمد غسان شبلي

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Approval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المُقدّمة من طالب الدراسات العليا: **محمد غسان شبلي**

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 (فعالية النامسولوسين لوحده مقابل مشاركنه مع الميرايغرون في تدبير ضخامة الموثة الحميدة المترافقة مع أعراض المثنائية مفرطة النشاط) 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 وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع:

محمد غسان شبلي

فهرس المحتويات

الصفحة	المحتوى
III	فهرس الأشكال
IV	فهرس الجداول
V	فهرس المخططات البيانية
VII	الملخص
1	الجزء التمهيدي
7	الجزء الأول - الدراسة النظرية
8	1. مقدمة
9	2. الفيزيولوجيا المرضية
10	3. التشخيص
10	1.3 القصة المرضية والأعراض
12	2.3 الفحص السريري
13	3.3 التصوير بالأمواج فوق الصوتية
15	4.3 التحاليل المخبرية
16	5.3 اختبارات اختيارية
18	4. التدبير
18	1.4 الانتظار اليقظ
19	2.4 العلاج الدوائي
19	1.2.4 مضادات ألفا الأدرينارجية
21	2.2.4 مثبطات 5-ألفا ريذوكتاز
21	3.2.4 المضادات الكولينرجية
22	4.2.4 مثبطات الفوسفوديستيراز-5
22	5.2.4 ناهضات مستقبلات بيتا
23	6.2.4 الأدوية التكميلية والبديلة
24	3.4 التدبير التداخلي
24	1.3.4 تجريف البروستات عبر الإحليل
26	2.3.4 التدابير قليلة الغزو
35	3.4.3 استئصال البروستات المفتوح (البسيط)

36	الجزء الثاني - الدراسة العملية
37	1. هدف البحث
37	2. مناهج البحث وأدواته
37	1.2 مكان وتاريخ الدراسة
37	2.2 تصميم الدراسة
37	3.2 مجموعة الدراسة
37	4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة
38	5.2 طريقة الدراسة
39	3. النتائج ومناقشتها
48	4. المقارنة مع الدراسات العالمية
56	5. الاستنتاجات
57	6. التوصيات
58	المراجع

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
14	الشكل (1): تصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر البطن لقياس البروستات المتضخمة
14	الشكل (2): تصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر الشرج يُظهر البروستات مع وجود تكلسات ضمنها
18	الشكل (3): صورة عبر تنظير المثانة تُظهر ضخامة الفصين الجانبيين للبروستات
25	الشكل (4): صور خلال إجراء تجريف بروستات عبر الإحليل (TURP)
27	الشكل (5): صور خلال إجراء شق البروستات عبر الإحليل (TUIP)
28	الشكل (6): شكل ترسمي يوضح العلاج الحراري بالموجات الدقيقة عبر الإحليل (TUMT)
29	الشكل (7): شكل ترسمي يوضح اجتثاث البروستات بالإبرة عبر الإحليل (TUNA)
30	الشكل (8): شكل ترسمي يوضح إجراء Rezum
33	الشكل (9): صورة شعاعية وصورة عبر التنظير توضح الدعامة البروستاتية
34	الشكل (10): شكل ترسمي يوضح إجراء Urolift

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
40	الجدول (1): توزع المرضى على الفئات العمرية في كلتا مجموعتي الدراسة
41	الجدول (2): حجم البروستات المقدر بواسطة الإيكو البطني في كلتا مجموعتي الدراسة
43	الجدول (3): القياسات البولية للمرضى في كلتا مجموعتي الدراسة قبل التداخل الدوائي
44	الجدول (4): القياسات البولية للمرضى في كلتا مجموعتي الدراسة قبل التداخل الدوائي وبعده بـ 3 أشهر
47	الجدول (5): التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعتي الدراسة
49	الجدول (6): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث العمر وحجم البروستات
51	الجدول (7): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث القياسات البولية للمرضى بعد التداخل الدوائي
55	الجدول (8): المقارنة بين دراستنا ودراسة Kakizaki من حيث العمر وحجم البروستات
56	الجدول (9): تأثير استخدام الميرابيغرون على الأعراض البولية في دراسة Kakizaki

فهرس المخططات البيانية

الصفحة	المخطط البياني
40	المخطط البياني (1): توزيع المرضى على الفئات العمرية في مجموعتي الدراسة
41	المخطط البياني (2): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط حجم البروستات
44	المخطط البياني (3): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط PVR قبل التداخل الدوائي وبعده
45	المخطط البياني (4): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط Qmax قبل التداخل الدوائي وبعده
45	المخطط البياني (5): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط QoL قبل التداخل الدوائي وبعده
46	المخطط البياني (6): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط IPSS-V قبل التداخل الدوائي وبعده
46	المخطط البياني (7): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط IPSS-S قبل التداخل الدوائي وبعده
47	المخطط البياني (8): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط OABSS قبل التداخل الدوائي وبعده
48	المخطط البياني (9): التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعتي الدراسة
49	المخطط البياني (10): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط عمر المرضى
50	المخطط البياني (11): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث حجم البروستات
52	المخطط البياني (12): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط PVR قبل التداخل الدوائي وبعده
52	المخطط البياني (13): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط Qmax قبل التداخل الدوائي وبعده
53	المخطط البياني (14): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط IPSS-V قبل التداخل الدوائي وبعده
53	المخطط البياني (15): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط IPSS-S قبل التداخل الدوائي وبعده
53	المخطط البياني (16): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط T-IPSS قبل التداخل الدوائي وبعده

54	المخطط البياني (17): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط QOL قبل التداخل الدوائي وبعده
54	المخطط البياني (18): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط OABSS قبل التداخل الدوائي وبعده

الملخص

- **هدف البحث:** إن هدف هذا البحث هو دراسة فعالية استخدام التامسولوسين لوحده مقابل المشاركة الدوائية بين التامسولوسين والميراباغرون في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بـ OAB الناجمة عن BPH، إضافةً لدراسة مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير.
- **المواد والطرائق:** دراسة حشدية تقدمية، تم فيها توزيع المرضى عشوائياً لمجموعتين للعلاج، تشمل الدراسة المرضى المشخص لديهم ضخامة مثانة حميدة غير مختلطة ممن يستطب لديهم العلاج المحافظ، حيث تم بداية تدوين بيانات ومعلومات المرضى ومن ثم متابعتهم بعد التداخل الدوائي المتخذ لمدة 3 أشهر بالإيكو والأعراض والفحص السريري في العيادة البولية لدراسة الاختلاطات الناجمة، الحاجة لإجراءات إضافية ونوعية الحياة لكل تداخل دوائي.
- **النتائج:** شملت الدراسة 120 مريض، تم توزيعهم إلى مجموعتي علاج بالتساوي (التامسولوسين لوحده، التامسولوسين + الميراباغرون). متوسط أعمار المرضى في المجموعتين كان ضمن العقد السابع من العمر. حجم البروستات كان ضمن المجال 41-60 سم مكعب لدى غالبية المرضى في كلتا المجموعتين. أدى كلا نمطي العلاج إلى تراجع في قيم المثانة البولية وتحسن في قيمة Qmax، أدى العلاج المشترك إلى تحسن أفضل وذا دلالة إحصائية هامة في كل من مشعر جودة الحياة ومشعر IPSS (خاصة IPSS-S و OABSS، وعدد مرات التبول ليلاً مقارنةً مع العلاج المفرد، دون أن يؤدي ذلك لزيادة هامة في نسبة التأثيرات الجانبية.
- **الخلاصة:** العلاج المشترك (التامسولوسين + الميراباغرون) مفضل على العلاج المفرد بالتامسولوسين في تدبير أعراض ضخامة البروستات الحميدة المترافقة مع أعراض المثانة مفرطة الفعالية.
- **الكلمات المفتاحية:** تامسولوسين، ميراباغرون، ضخامة البروستات الحميدة، المثانة مفرطة الفعالية

الجزء التمهيدي

مقدمة:

- تعد ضخامة الموثة الحميدة ("Benign Prostatic Hyperplasia "BPH") مرضاً واسع الانتشار وشائع جداً بين الرجال المسنين مع زيادة الإصابة لتشمل حوالي 90% من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 80 سنة [1].
- يعد BPH سبباً شائعاً ومتكرراً لحدوث أعراض المسالك البولية السفلية (Lower Urinary Tract Symptoms "LUTS") لدى الرجال في منتصف العمر وكبار السن وله تأثير سلبي على نوعية حياة المريض [2-4].
- تتكون الأعراض التخريشية (بما في ذلك أعراض المثانة مفرطة النشاط Overactive Bladder [OAB]) من التكرار، الإلحاح، التبول الليلي والسلس الزحيري. بينما تتكون الأعراض الانسدادية من ضعف رشق البول، الشعور بعدم الإفراغ الكامل، التردد في بدء التبول، والتتقيط في نهاية التبول [5,6].
- بشكل عام، عادةً ما تُستخدم حاصرات ألفا كخط علاجي دوائي أول للذكور الذين لديهم LUTS بسبب ضخامة الموثة الحميدة [7]. ومع ذلك فإن العلاج الدوائي باستخدام حاصرات ألفا لوحدها يفشل في كثير من الأحيان في تحسين الأعراض، خاصةً الأعراض الناجمة عن OAB، وبالتالي يوصى بالعلاج التشاركي بين حاصرات ألفا ومضادات الموسكارين [8].
- أبلغت عدة من الدراسات عن فعالية مضادات الموسكارين كعلاج إضافي للتامسولوسين لتدبير أعراض OAB لدى الرجال. ومع ذلك فإن هناك مخاوف من تحمل مضادات الموسكارين بسبب تأثيراتها الجانبية مثل جفاف الفم، الإمساك والاحتباس البولي [9-11].

- الميرابيجرون Mirabegron، وهو ناهض للمستقبلات الأدريناجية β_3 ، يرخي العضلية المثانية خلال طور الإملاء مما يزيد من سعة المثانة ويخفف من أعراض المثانة المفرطة النشاط، وهو خيار علاجي بديل عن المضادات الموسكارينية لتدبير أعراض OAB مع فعالية مثبتة لدى الرجال [14-12].
- يوصى باستخدام المقياس الدولي لأعراض البروستات (International Prostate Symptom Score "IPPS") كأداة مثالية لفحص شدة LUTS، الاستجابة العلاجية، تحسن الأعراض [15].

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 التامسولوسين في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بـOAB الناجمة عن BPH؟
- ما مدى فعالية المشاركة الدوائية بين التامسولوسين و الميرابيجرون في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بـOAB الناجمة عن BPH؟
- ما مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير؟

هدف البحث:

دراسة فعالية استخدام التامسولوسين لوحده مقابل المشاركة الدوائية بين التامسولوسين والميرابيجرون في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بـ OAB الناجمة عن BPH، إضافةً لدراسة مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير.

مناهج البحث وأدواته:

مكان وتاريخ الدراسة: شعبة وعيادة الجراحة البولية في مشفىي الموساة الجامعي والوطني الجامعي في الفترة الممتدة ما بين 2023/10 وحتى 2025/3.

تصميم الدراسة: دراسة حشدية تقدمية (Prospective cohort study)، تم فيها توزيع المرضى عشوائياً لمجموعتين للعلاج، 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 3 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 مشفىي جامعة دمشق (الموساة الجامعي، الوطني الجامعي) والذين تمكنا من متابعتهم لمدة 3 أشهر في الفترة الممتدة ما بين 2023/10 وحتى 2025/3.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لم يتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الدوائي.
- المرضى الذين لم يلتزموا بالعلاج الدوائي المقترح.

- مرضى فشل العلاج الدوائي
- مرضى القصور الكلوي المزمن (شح البول)
- المرضى المُشخص لديهم تضيق إحليل سابقاً.
- مرضى المثانة العصبية.

حجم العينة: بالاعتماد على الموقع الإلكتروني <http://powerandsamplesize.com> قمنا باستخدام

القانون الإحصائي المحدد لحجم العينة الأصغري المفترض جمعه وذلك بعد الارتكاز على المعايير التالية:

اعتماد قوة الدراسة 80% و نسبة الخطأ 5%

بناءً على ما سبق وبتطبيق القانون الإحصائي المناسب فإن حجم العينة الأصغري اللازم حتى يكون للدراسة المجراة دلالة إحصائية هو (100) مريض يتوزعون ضمن مجموعتين.

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.tests) للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع الطبيعي أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع غير الطبيعي واختبار Chi-square للمتغيرات الفئوية.
- مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة ومناقشتها.

الدراسات المرجعية:

1. دراسة Kakizaki وزملاؤه: [16] المنشورة عام 2019، الدراسة تمت على 568 مريض، عند المتابعة لمدة

12 أسبوع تحسنت الأعراض البولية لدى مجموعة المشاركة الدوائية بين التامسولوسين و الميرابيغرون بشكل أفضل من استخدام التامسولوسين لوحده ، كما وُجد أن الميرابيغرون جيد التحمل من قبل المرضى.

2. دراسة Singh وزملاؤه: [17] المنشورة عام 2020، الدراسة تمت على 80 مريض، لوحظ تحسن هام في

الأعراض البولية عند إضافة الميرابيغرون للعلاج ، دون زيادة هامة في كمية الثمالة البولية عند استخدامه.

مكونات البحث:

❖ الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

1. مقدمة

2. الفيزيولوجيا المرضية

3. التشخيص

1.3 قصة المرضية والأعراض

2.3 الفحص السريري

3.3 التصوير بالأمواج فوق الصوتية

4.3 التحاليل المخبرية

5.3 اختبارات إضافية

4. التدبير:

1.4 الانتظار اليقظ

2.4 العلاج الدوائي

3.4 التدبير التداخلي

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

1. هدف البحث
2. مناهج البحث وأدواته
3. النتائج
4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية
5. الاستنتاجات
6. التوصيات

الجزء الأول – الدراسة النظرية

1. مقدمة:

ضخامة البروستات الحميدة (BPH) هو تشخيص نسيجي يشير إلى تكاثر الخلايا الظهارية والعضلية الملساء ضمن المنطقة الانتقالية للبروستات. السبب الدقيق غير معروف، ومع ذلك، فإن التشابه الجيني بين ضخامة البروستات الحميدة والتكون الجيني للبروستات أدى إلى فرضية مفادها أن BPH قد تنتج عن "استيقاظ" عمليات التحريض الجيني في مرحلة البلوغ.^[4] وقد اقترح أن الغدة المتضمة تساهم في مجموعة أعراض المسالك البولية السفلية Lower urinary tract symptoms (LUTS) بشكل عام من خلال مسارين:

- انسداد مخرج المثانة المباشر (Bladder outlet obstruction (BOO): بسبب ضخامة الأنسجة (المكون الساكن)

- زيادة مقوية العضلات الملساء ومقاومتها داخل الغدة المتضخمة (المكون الديناميكي).

غالباً ما تُعزى الأعراض الإفرغية إلى الوجود الفعلي لـ BOO. يُعتقد أن فرط نشاط العضلة الدافعة يساهم في أعراض التخزين التي تظهر في LUTS.

يبلغ معدل انتشار ضخامة البروستات الحميدة المرضية 8% فقط في العقد الرابع من العمر، ومع ذلك، يُصاب 50% من الذكور بها في سن 51-60 عاماً. الرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 70 و 79 عاماً هم أكثر عرضة بنسبة 4.6 مرات من أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 49 عاماً لطلب الرعاية الصحية بسبب أعراض المسالك البولية.^[18]

يمكن أن يكون انتشار وشدة LUTS لدى الذكور المسنين تقدماً، وهو تشخيص مهم في رعاية مرضانا ورفاهية المجتمع. أظهرت نتائج دراسة مقاطعة Olmsted زيادة تدريجية في انتشار أعراض المسالك البولية السفلية المتوسطة إلى الشديدة، حيث ارتفعت إلى ما يقرب من 50% بحلول العقد الثامن من العمر. ارتبط وجود LUTS المتوسطة إلى الشديدة أيضاً بتطور الأسر البولي الحاد.

على الرغم من أن LUTS الثانوية لضخامة البروستات الحميدة لا تشكل عادةً حالة مهددة للحياة، إلا أن تأثيرها على جودة الحياة قد يكون بالغ الأهمية، ولا ينبغي الاستهانة به. عند دراسة تأثير LUTS الثانوية [BPH] على جودة الحياة في عدد من المجتمعات المحلية، كان أهم دوافع طلب العلاج لدى الكثيرين هو شدة الأعراض ودرجة الإزعاج المصاحب لها. وكانت هذه العوامل أيضاً عوامل مهمة عند تقييم ضخامة البروستات الحميدة وموعد العلاج. [18]

2. الفيزيولوجيا المرضية:

يعتمد تضخم البروستات على هرمون ديهيدروتستوستيرون (DHT). في غدة البروستات، يقوم إنزيم 5-ألفا ريدوكتاز من النوع الثاني باستقلاب هرمون التستوستيرون وتحويله إلى ديهيدروتستوستيرون، الذي يعمل موضعياً وليس جهازياً. يرتبط ديهيدروتستوستيرون بمستقبلات الأندروجين في نوى الخلايا، مما قد يؤدي إلى ضخامة البروستات الحميدة. [19]

ومع ذلك، فإن حقيقة أن مستويات هرمون التستوستيرون في المصل تنخفض مع تقدم العمر، إلا أن تطور ضخامة البروستات الحميدة يزداد، تشير إلى أن عوامل أخرى تلعب دوراً سببياً. [20] تشمل العوامل المحتملة: المتلازمة الاستقلابية، فرط الأنسولين، النورأدرينالين، الأنجيوتنسين II، وعوامل النمو الشبيهة بالأنسولين. تشير الأدلة المتزايدة إلى دور الالتهام الذاتي (البلعمة الذاتية)، وهي العملية التي تحلل بها الخلايا بروتيناتها السيتوبلازمية والعضيات النافذة عبر الجسيمات الحالة، في الحد من موت خلايا البروستات. [21]

أظهرت الدراسات المختبرية وجود أعداد كبيرة من مستقبلات ألفا-1 الأدرينالية في العضلات الملساء لسدى البروستات ومحفظتها، وكذلك في عنق المثانة. يؤدي تحفيز هذه المستقبلات إلى زيادة توتر العضلات الملساء، مما قد يؤدي إلى تفاقم أعراض المسالك البولية السفلية. في المقابل، يمكن أن يؤدي حصار هذه المستقبلات إلى استرخاء هذه العضلات بشكل عكسي، مع تخفيف أعراض المسالك البولية السفلية لاحقاً. [19]

مجهرياً، توصف ضخامة البروستات الحميدة بأنها عملية تضخمية. يؤدي هذا التضخم إلى ضخامة البروستات، مما قد يعيق تدفق البول من المثانة، مما يؤدي إلى ظهور أعراض سريرية لضخامة البروستات الحميدة. تتضخم البروستات مع التقدم بالعمر بشكل يعتمد على الهرمونات. والجدير بالذكر أن الذكور المخصيين (أي غير القادرين على إنتاج هرمون التستوستيرون) لا يُصابون بضخامة البروستات الحميدة.

النظرية التقليدية وراء ضخامة البروستات الحميدة هي أنه مع تضخم البروستات، تمنع المحفظة المحيطة بها تمددها شعاعياً، مما قد يؤدي إلى انضغاط الإحليل. ومع ذلك، فإن سوء وظيفة المثانة الناتج عن الانسداد يُسهم بشكل كبير في حدوث أعراض المسالك البولية السفلية. يصبح جدار المثانة سميكاً عندما يُجبر على التضخم وزيادة قوته الانقباضية مع ملاحظة تشكل الترابيق.

يُعتقد أن هذه الحساسية المتزايدة (فرط نشاط العضلة الدافعة (Detrusor overactivity))، حتى مع وجود كميات صغيرة من البول في المثانة، تُسهم في تكرار التبول وأعراض المسالك البولية السفلية. قد تضعف المثانة تدريجياً وتفقد قدرتها على التفريغ تماماً، مما يؤدي إلى زيادة الثمالة البولية، وربما الأسر البولي الحاد أو المزمن. في المثانة، يؤدي الانسداد إلى تضخم الخلايا العضلية الملساء. تُظهر عينات خزعات المثانة ذات الترابيق دليلاً على ندرة ألياف العضلات الملساء مع زيادة الكولاجين. تحد ألياف الكولاجين من مرونة المثانة، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغطها عند الامتلاء. بالإضافة إلى ذلك، يُحد وجودها من قصر خلايا العضلات الملساء المجاورة، مما يؤدي إلى ضعف إفراغ المثانة وتراكم البول المتبقي.^[19]

3. التشخيص:

1.3 القصة المرضية والأعراض:

غالباً ما يُقترح تشخيص ضخامة البروستات الحميدة BPH بناءً على القصة المرضية لوحدها. يُعد الاهتمام بالخصائص التالية أمراً بالغ الأهمية لوضع التشخيص الصحيح والتوصية بخيارات العلاج:

- بداية الأعراض ومدتها
 - مشاكل صحية عامة (بما في ذلك الصحة الجنسية)
 - اللياقة البدنية لأي تداخلات جراحية محتملة
 - شدة الأعراض وتأثيرها على جودة الحياة
 - الأدوية والعلاجات السابقة.
- يمكن أن تكون الأعراض المنسوبة غالباً إلى ضخامة البروستات الحميدة ناجمة عن عمليات مرضية أخرى، والقصة المرضية والفحص السريري ضروريان لاستبعاد الأسباب الأخرى لأعراض المسالك البولية السفلية (LUTS).
- عندما تتضخم البروستات، قد تعمل كـ"مشبك على خرطوم"، مما يُعيق تدفق البول. كما قد تلعب الأعصاب الموجودة داخل البروستات والمثانة دوراً في التسبب بالأعراض الشائعة التالية:
- تكرار التبول Frequency: الحاجة إلى التبول بشكل متكرر نهاراً أو ليلاً، وعادةً ما يتم إخراج كميات صغيرة فقط من البول في كل نوبة.
 - إلحاح التبول Urgency: الحاجة المفاجئة والملحة للتبول بسبب الشعور بفقدان وشيك للبول دون سيطرة.
 - التردد Hesitancy: صعوبة بدء تدفق البول، تدفق متقطع وضعيف
 - إفراغ المثانة غير الكامل: الشعور بوجود بول متبقٍ مستمر، بغض النظر عن تكرار التبول.
 - الإجهاد Straining: الحاجة إلى الإجهاد أو الدفع (مناورة فالسلفا) لبدء التبول والحفاظ عليه لإفراغ المثانة بشكل كامل.
 - انخفاض قوة تدفق البول
 - التنقيط Dribbling

القصة الجنسية مهمة، حيث حددت الدراسات الويائية أعراض المسالك البولية السفلية كعامل خطر مستقل لضعف الانتصاب وضعف القذف.^[22]

يمكن تحديد شدة أعراض ضخامة البروستات الحميدة باستخدام مقياس أعراض البروستات الدولي IPSS (International Prostate Symptom Score) / مشعر أعراض الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية AUA-SI (American Urological Association Symptom Index)، بالإضافة إلى سؤال حول جودة الحياة QOL (Quality of life).^[23] يتكون مقياس AUA-SI لضخامة البروستات الحميدة من سبعة أسئلة، وقد تم اعتماده عالمياً، ويوفر معلومات قابلة للتكرار والقياس الكمي حول الأعراض والاستجابة للعلاج. تتعلق الأسئلة بعدم اكتمال إفراغ البول، وتكراره، وتقطعه، وإلحاحه، وضعف تدفق البول، والإجهاد، والتبول الليلي. يستخدم مقياس IPSS نفس الأسئلة السبعة المستخدمة في مقياس AUA-SI، مع إضافة سؤال ثامن يُعرف باسم درجة الإزعاج، وهو مصمم لتقييم جودة الحياة المُدركة لكل مريض. بناءً على مجموع درجات الأسئلة الثمانية، يُصنف المرضى على أنهم من 0 إلى 7 (أعراض خفيفة)، أو من 8 إلى 19 (أعراض متوسطة)، أو من 20 إلى 35 (أعراض شديدة).

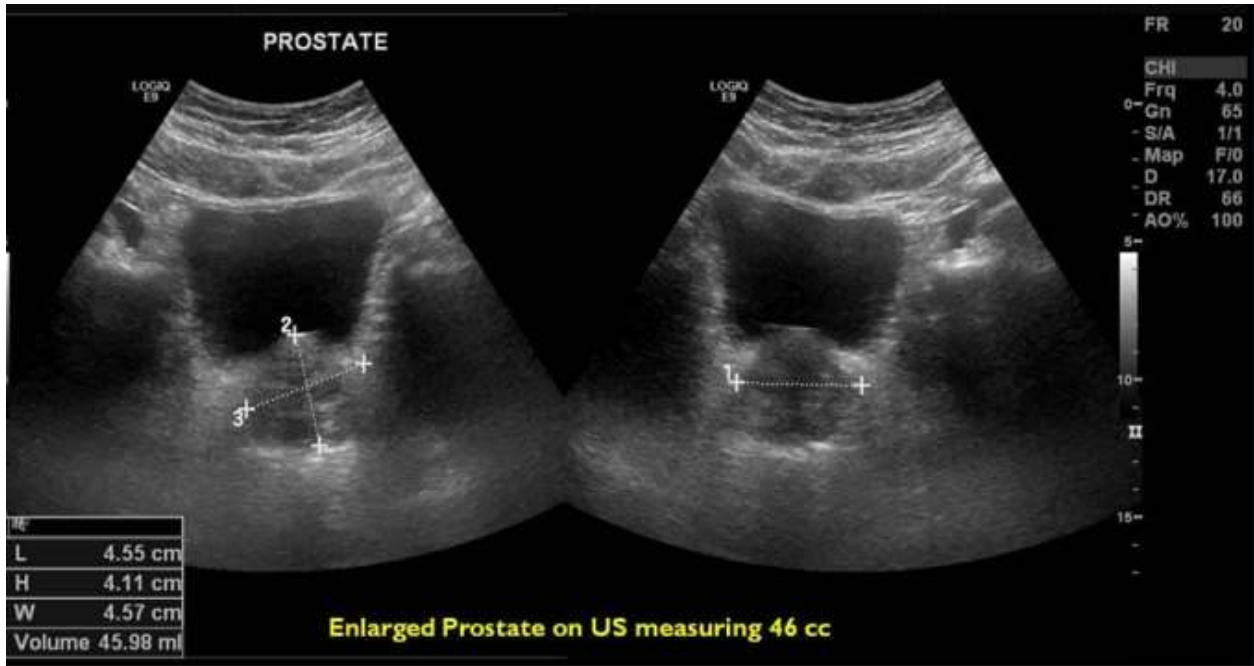
2.3 الفحص السريري:

يُجرى فحص بدني مركز لتقييم منطقة فوق العانة بحثاً عن علامات امتداد المثانة، وفحص عصبي للكشف عن أي قصور حسي أو حركي. يُعد المس الشرجي جزءاً لا يتجزأ من تقييم الرجال الذين يُشتبه بإصابتهم بضخامة البروستات الحميدة. خلال هذا الجزء من الفحص، يُمكن تقييم حجم البروستات ومحيطها، وتقييم العقيدات، والكشف عن المناطق التي قد تُشير لوجود ورم خبيث. قد يُشير انخفاض مقوية المعصرة الشرجية أو غياب المنعكس البصلي الكهفي إلى وجود اضطراب عصبي كامن. تُفحص البروستات باستخدام سبابة اليد المسيطر، حيث يمرر الإصبع عبر فتحة الشرج وتُجس البروستات محيطياً. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تقييم قوة أرضية الحوض، وحساسية الغدة للألم.^[22]

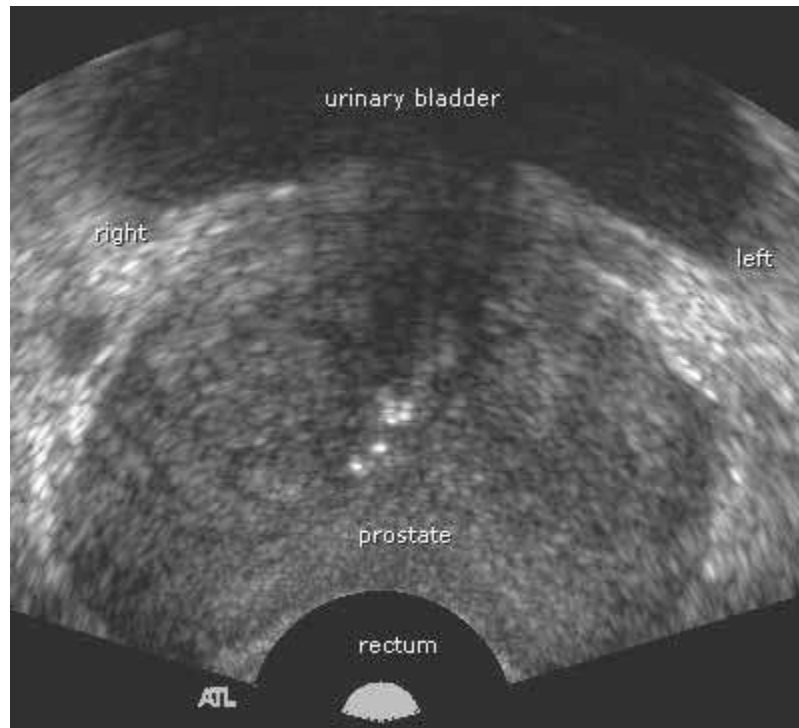
3.3 التصوير بالأمواج فوق الصوتية:

يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية (البطني أو عبر المستقيم) مفيداً في تحديد حجم البروستات والثالة البولية ودرجة استسقاء الكلية (إن وجدت) لدى المرضى الذين يعانون من الأسر البولي أو علامات قصور الكلية. وبشكل عام، لا يُنصح باستخدامها للتقييم الأولي لأعراض المسالك البولية السفلية غير المختلطة. خلصت مراجعة منهجية إلى أنه يجب على المرضى الذين يُشتبه في وجود ثالة بولية كبيرة لديهم الخضوع لفحص المثانة لقياس حجم الثالة وتقييم انسداد مخرج المثانة. ارتبطت أحجام الثالة البولية المقاسة بالأمواج فوق الصوتية ارتباطاً وثيقاً بأحجام الثالة البولية المقاسة عبر القثطرة البولية. ثبت أن الأعراض وحدها غير كافية للتشخيص، على الرغم من أن درجة أعراض البروستات وفق IPSS التي تبلغ 20 أو أكثر تزيد من احتمالية انسداد مخرج المثانة.

يُنصح بإجراء تصوير للبروستات بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم لدى مرضى مختارين، لتحديد أبعاد وحجم غدة البروستات. قد يعتمد نجاح بعض العلاجات قليلة الغزو على الخصائص التشريحية للغدة. لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستويات PSA، قد يُوصى بإجراء خزعة موجهة بالأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم لتقييم سرطان البروستات.



الشكل (1): تصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر البطن لقياس البروستات المتضخمة



الشكل (2): تصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر الشرج يُظهر البروستات مع وجود تكلسات ضمنها

يُنصح بإجراء تصوير للمسالك البولية العلوية للمرضى الذين يعانون من أي مما يلي:

- بيلة دموية مرافقة

- سوابق حصيات بولية
- ارتفاع مستوى الكرياتينين
- ثمالة بولية كبيرة
- سوابق إنتانات بولية متكررة

لا تلعب الدراسات الشعاعية الأخرى، مثل CT أو MRI أي دور في تقييم وعلاج ضخامة البروستات الحميدة غير المختلطة.^[24]

4.3 التحاليل المخبرية:

1.4.3 المستضد النوعي للبروستات Prostate-Specific Antigen:

على الرغم من أن ضخامة البروستات الحميدة لا تسبب سرطان البروستات، إلا أن الرجال المعرضين لخطر الإصابة بـ BPH معرضون أيضاً لخطر سرطان البروستات، يجب فحصهم وفقاً لذلك. لا يزال مسح سرطان البروستات مثيراً للجدل ويجب إجراؤه بعد مناقشة مستتيرة بين الطبيب والمريض. تؤكد المبادئ التوجيهية الحالية للجمعية الأمريكية للسرطان (ACS) (American Cancer Society) للكشف المبكر عن سرطان البروستات على أهمية إشراك الرجال في قرار إجراء اختبار سرطان البروستات. وتشير الجمعية الأمريكية للسرطان إلى أن اختبار PSA قد يقلل من احتمالية الوفاة بسبب سرطان البروستات ولكنه يشكل مخاطر جسيمة، لا سيما فيما يتعلق بعلاج سرطان البروستات الذي لم يكن ليسبب آثاراً سيئة إذا ترك دون اكتشاف.

توصي الجمعية الأمريكية للسرطان ACS بحصول الرجال على معلومات حول الشكوك والمخاطر والفوائد المحتملة المرتبطة بمسح سرطان البروستات. بعد هذه المناقشة، إذا رغب المريض في إجراء الفحص (أي فحص المستضد النوعي للبروستات PSA)، توصي الجمعية ببدء الفحص في الأعمار التالية:

- العمر 50 عاماً للرجال المعرضين لخطر متوسط للإصابة بسرطان البروستات والمتوقع أن يعيشوا 10 سنوات إضافية على الأقل.

- العمر 45 عاماً للرجال المعرضين لخطر كبير للإصابة بسرطان البروستات (الأمريكيون من أصل أفريقي والرجال الذين لديهم قريب من الدرجة الأولى شخص بسرطان البروستات قبل سن 65 عاماً).
- العمر 40 عاماً للرجال المعرضين لخطر كبير جداً (الذين لديهم أكثر من قريب من الدرجة الأولى أصيب بسرطان البروستات في سن مبكرة).

ينبغي على الطبيب مناقشة مخاطر وفوائد فحص المستضد النوعي للبروستات مع المريض. والجدير بالذكر أن الرجال ذوي البروستات الأكبر حجماً قد تكون مستويات مستضد البروستات النوعي لديهم أعلى قليلاً.^[25]

2.4.3 فحص وزرع البول:

يُفحص البول باستخدام شرائط الغمس أو عن طريق تقييم الرواسب بالطرد المركزي للتأكد من وجود دم، أو كريات دم بيضاء، أو بكتيريا، أو بروتين، أو غلوكوز.

قد يكون زرع البول مفيداً لاستبعاد الأسباب الإنتانية للأعراض الإفرغية التخريشية. يُجرى هذا الفحص عادةً إذا أشارت نتائج تحليل البول الأولية إلى وجود خلل.^[26]

3.4.3 الشوارد، البولة والكرياتينين:

تعد هذه التقييمات أدوات فحص مفيدة للداء الكلوي المزمن لدى المرضى الذين يعانون من زيادة في الثمالة البولية. لا يُنصح بإجراء قياس روتيني للكرياتينين في المصل في التقييم الأولي للرجال الذين يعانون من أعراض المسالك البولية السفلية (LUTS) الثانوية لضخامة البروستات الحميدة.^[26]

5.3 اختبارات اختيارية:

يُعد قياس معدل تدفق البول مفيداً في التقييم الأولي، ويساعد في تحديد الاستجابة للعلاج. ويمكن إجراؤه قبل الشروع في أي علاجات فعالة، بما في ذلك العلاج الدوائي.

يُعد معدل التدفق الأقصى (Q_{max}) هو القياس الأمثل، إلا أن انخفاض Q_{max} لا يُساعد في التمييز بين الانسداد وضعف قلووية المثانة. لإجراء تحليل أكثر تفصيلاً، يلزم إجراء دراسة الضغط-التدفق (اختبار ديناميكية البول). يُعتبر معدل Q_{max} الذي يزيد عن 15 مل/ثانية طبيعياً من قبل الكثيرين، بينما يُعتبر المعدل الأقل من 7 مل/ثانية منخفضاً على نطاق واسع.^[27]

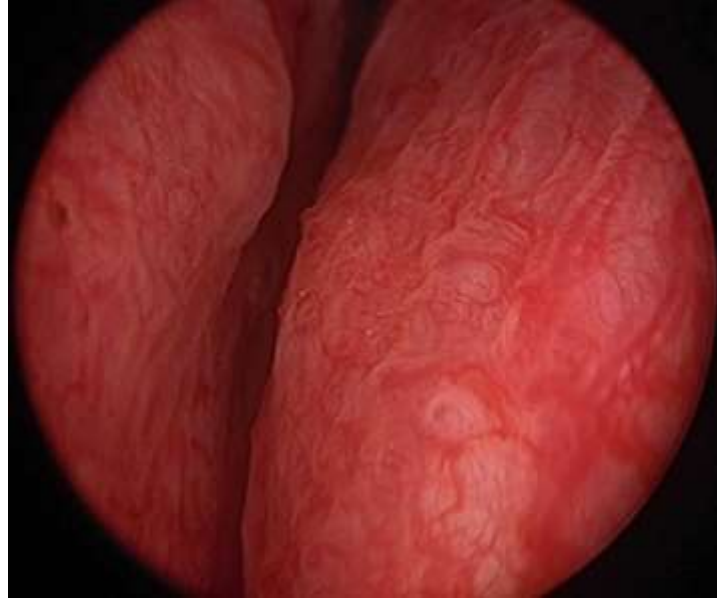
تعتمد نتائج قياسات معدل التدفق إلى حد ما على الجهد المبذول والحجم. لذلك، فإن أفضل خطة لتحديد أهمية هذه القياس بشكل معقول هي الحصول على رسمين على الأقل بحجم 150 مل على الأقل من حجم البول المتبول في كل مرة.

على الرغم من أن دراسات الضغط-التدفق تعد غازية إلى حد ما، وتتطلب قنطرة الإحليل ووضع محول ضغط عبر المستقيم، إلا أن نتائجها قد تكون مفيدة لتقييم انسداد مخرج المثانة (BOO). تُعد دراسة ديناميكية البول السبيل الوحيد للمساعدة في التمييز بين ضعف قدرة المثانة على الانقباض (قلة نشاط العضلة الدافعة) وانسداد المخرج. يتميز انسداد مخرج المثانة بارتفاع ضغط التبول داخل المثانة (< 60 سم مكعب من الماء) مصحوباً بانخفاض معدلات تدفق البول ($Q_{max} > 15$ مل/ثا).^[28]

يمكن النظر في إجراء فحص خلوي للبول لدى المرضى الذين يعانون من أعراض إفراغية تخريشية في الغالب. يجب أن تُنبه عوامل خطر الإصابة بسرطان المثانة (كالتدخين، سوابق سرطان مثانة) الطبيب إلى التفكير في إجراء هذا الاختبار غير الغازي.

قد يُوصى بإجراء تنظير المثانة للمرضى الذين حُددت لهم مواعيد للعلاج الجراحي أو الذين يُشتبه في إصابتهم بجسم أجنبي أو ورم خبيث. بالإضافة إلى ذلك، قد يُوصى بإجراء التنظير للمرضى الذين لديهم سوابق إصابة بالأمراض المنقولة جنسياً (مثل التهاب الإحليل السيلاني) أو قنطرة مطولة أو رض. قد تُشير النتائج إلى أن تضيق الإحليل هو سبب الأعراض، وليس ضخامة البروستات الحميدة. يمكن إجراء تنظير المثانة المرن بسهولة في غضون دقائق معدودة في عيادة الطبيب باستخدام تخدير موضعي داخل الإحليل. لا يُمكن لظهور الغدة

وحده في تنظيف المثانة أن يُشخص الانسداد، ولكنه يمكن أن يُساعد الطبيب في تحديد طرق العلاج إذا كان التدخل ضرورياً. [29]



الشكل (3): صورة عبر تنظيف المثانة تُظهر ضخامة الفصين الجانبيين للبروستات

4. التدبير:

1.4 الانتظار اليقظ Watchful Waiting:

يُنصح بالانتظار اليقظ لمرضى ضخامة البروستات الحميدة الذين يعانون من أعراض خفيفة ($IPSS \geq 7$)، ولمن يعانون من أعراض تتراوح بين المتوسط والشديدة ($IPSS \leq 8$) دون أن تزعجهم هذه الأعراض ولا يعانون من مضاعفات ضخامة البروستات الحميدة. في هؤلاء المرضى من غير المرجح أن يُحسن العلاج الدوائي أعراضهم و/أو جودة حياتهم. بالإضافة إلى ذلك، قد تفوق مخاطر العلاج أي فوائد مثل هذه الحالات. عادةً ما يُعاد فحص المرضى الذين تُدار حالتهم بترقب من خلال الانتظار اليقظ سنوياً. ترتبط المتلازمة الاستقلابية بارتفاع معدل انتشار وشدة ضخامة البروستات الحميدة. وبالتالي، قد يكون من الممكن تأجيل تطور BPH عن طريق خفض نسبة الجلوكوز في الدم وتحسين مقاومة الأنسولين وتقليل الالتهاب من خلال اتباع نمط حياة صحي. [30]

2.4 العلاج الدوائي:

1.2.4 مضادات ألفا الأدرينارجية Alpha-adrenergic Antagonists:

المعروفة أيضاً باسم حاصرات ألفا، هي فئة من الأدوية تُستخدم على نطاق واسع لعلاج أعراض المسالك البولية السفلية الناتجة عن ضخامة البروستات الحميدة، وهي مجموعة أعراض مرضية تُعزى، بمستويات متفاوتة من الأدلة، إلى عنصرين رئيسيين: ثابت متحرك، ويُعتقد أن زيادة توتر العضلات الملساء للبروستات مسؤولة بشكل كبير عن الأخير. وقد ثبت أن الأعصاب الودية النورأدرينالية تؤثر على انقباض العضلات الملساء للبروستات. تحتوي غدة البروستات على مستويات عالية من المستقبلات الأدرينالية α_1 و α_2 ، ويرتبط 98% من مستقبلات α_1 بالعناصر السدية للبروستات، وبالتالي يُعتقد أن لها التأثير الأكبر على توتر العضلات الملساء. يُعتقد أن تنشيط هذه المستقبلات وما يترتب عليه من زيادة في توتر العضلات الملساء للبروستات مع تضيق الإحليل وضعف تدفق البول، يُسهم بشكل رئيسي في الفيزيولوجيا المرضية لـ LUTS الناجمة عن ضخامة البروستات الحميدة. بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة متغيرة على أن المستقبلات الأدرينالية تتوسط أيضاً أعراض المسالك البولية السفلية الثانوية لضخامة البروستات الحميدة عن طريق تنشيطها داخل الجهاز العصبي المركزي والمثانة.

[31]

حاصرات ألفا ليست مقتصرة على البروستات. ينتشر النوعان الفرعيان الأساسيان لمستقبلات ألفا (α_1 و α_2) في جميع أنحاء الجسم. بشكل عام، تقع مستقبلات α_2 عادةً قبل المشبك، وتُخفض إطلاق النورإبينفرين عبر آلية التغذية الراجعة السلبية. مستقبلات α_1 هي مستقبلات ما بعد المشبك التي تؤثر على الاستجابة لإطلاق النواقل العصبية. حُددت أنواع فرعية من مستقبلات α_1 وصُنفت إلى ثلاث مجموعات: α_{1A} ، α_{1B} و α_{1D} . حُدد كل من α_{1A} ، α_{1B} داخل البروستات. مستقبلات α_{1A} هي المستقبلات الأدرينالية السائدة التي يتم التعبير عنها بواسطة الخلايا العضلية الملساء للنسيج الضام. وعلى النقيض من ذلك، توجد مستقبلات α_{1B} بشكل أساسي في العضلات الملساء للشرايين والأوردة، بما في ذلك الأوعية الدموية الدقيقة الموجودة داخل غدة البروستات. داخل

الجهاز البولي التناسلي، توجد مستقبلات 1D بشكل أساسي في جسم المثانة وقبتها، كما توجد أيضاً في النخاع الشوكي حيث يُفترض أنها تلعب دوراً في التعديل الودي للنشاط نظير الودي.^[31]

لقد كان لمعرفة موقع وتأثير النوع الفرعي للمستقبل $\alpha 1$ دور أساسي في توجيه علاج ضخامة البروستات الحميدة إلى مواقع مفيدة. ونظراً لموقعها، تعد مستقبلات $\alpha 1A$ أهدافاً مثالية للعلاج. وقد ثبت أن حصار مستقبلات $\alpha 1A$ يخفف من توتر البروستات ويُحسن الجوانب الديناميكية للتبول. ويؤدي حصار مستقبلات $\alpha 1B$ إلى تمدد الأوردة والشرابين مع استرخاء العضلات الملساء في جدران الأوعية. وقد يُسبب هذا لدى بعض المرضى دوار وهبوط ضغط الدم نتيجة لانخفاض المقاومة المحيطية الكلية، وهي آثار جانبية محتملة. كما يُمكن أن يؤدي تحفيز مستقبلات 1D إلى عدم استقرار العضلة الدافعة، وقد ثبت في النماذج الحيوانية أن حصار هذه المستقبلات يُخفف من LUTS.

في محاولة للحد من أعراض المسالك البولية السفلية LUTS إلى أقصى حد وتقليل التأثيرات الجانبية، ركز تطور حاصرات ألفا على الارتباط بمستقبلات $\alpha 1$ مع انخفاض الفعالية على مستقبلات $\alpha 2$ (على عكس فينوكسي بنزامين، وهو حاصر غير انتقائي لمستقبلات $\alpha 1/\alpha 2$). شملت أدوية الجيل الثاني: تيرازوسين Terazosin، دوكسازوسين Doxazosin، وألفوزوسين Alfuzosin. يُعتقد أن أدوية الجيل الثالث المتوفرة مؤخراً (مثل تامسولوسين Tamsulosin) هي مضادات أكثر انتقائية لمستقبلات $\alpha 1A$. تستهدف هذه الأدوية خلايا العضلات الملساء الموجودة في غدة البروستات وتمارس تأثيرات أقل على الأنواع الفرعية الأخرى من حاصرات ألفا التي تنظم ضغط الدم.^[32]

التامسولوسين Tamsulosin: هو حاصر ألفا من الجيل الثالث، يتميز باستهداف أكثر دقة للمستقبلات الأدرينالية $\alpha 1A$ مقارنة بـ $\alpha 1B$ ، مع ميزة محتملة تتمثل في تقليل الحاجة إلى المعالجة وانخفاض ضغط دم أقل كتأثير جانبي. كما أظهرت الدراسات السريرية إمكانية تناول تامسولوسين مع أدوية خافضة للضغط مثل نيفيديبين وإينالابريل وأتينولول دون زيادة خطر حدوث نوبات انخفاض ضغط الدم أو الإغماء.^[32]

2.2.4 مثبطات 5-ألفا ريدوكتاز 5-Alpha reductase inhibitors:

بما أن دواعي استعمال 5-ARIs تعتمد على حجم البروستات وعتبات PSA، فقد يناقش الطبيب المعالج العلاقة بين PSA وحجم البروستات مع المريض. يتم تمكين هذا التحويل بواسطة إنزيم 5-AR والذي يوجد منه نوعان من الإنزيمات يُعرفان بالنوعين الأول والثاني. يرتبط كل من التستوستيرون و DHT بمستقبل الأندروجين، على الرغم من أن DHT يفعل ذلك بألفة أكبر، وبالتالي يُعتبر الأندروجين الأقوى. يبدأ معقد DHT-T-مستقبل الأندروجين داخل نواة خلايا البروستات عمليات النسخ والترجمة مما يعزز نمو خلايا البروستات ويساهم في النهاية في حالة ضخامة البروستات الحميدة مع اختلال التوازن بين النمو والموت الخلوي المبرمج لصالح النمو، وما يليه من زيادة في الكتلة الخلوية أو الحجم. [33]

في حين أن هناك العديد من الطرق الدوائية والجراحية لتقليل تأثير الستيرويدات الأندروجينية على نمو البروستات، فإن العلاجات الهرمونية الوحيدة ذات نسبة الفائدة إلى المخاطر المقبولة هي مثبطات مستقبلات الأندروجين 5-ARIs (فيناسترايد Finasteride، دوتاسترايد Dutasteride). تعمل هذه الجزيئات عن طريق تقليل DHT في البروستات، مما يؤدي إلى انخفاض النمو في البروستات، وزيادة موت الخلايا المبرمج وضمورها، وفي النهاية انكماش العضو بنسبة تتراوح بين 15% و 25%، والتي تُقاس بعد ستة أشهر. يكون الضمور أكثر وضوحاً في المكون الظهاري الغدي للبروستات، وهو مصدر إنتاج وإطلاق PSA في المصل. ولهذا السبب يرتبط الانكماش بانخفاض في مستوى PSA في المصل بنحو 50% (وانخفاض مصاحب في مستوى PSA الحر في المصل بنسبة 50%، مما يعني أن نسبة PSA الحر/الكلي تظل ثابتة). [33]

3.2.4 المضادات الكولينرجية Anticholinergic Agents:

تُعيق الأدوية المضادة للكولين التفاعل بين مستقبلات الأسيتيل كولين والمستقبلات الكولينية (المسكارينية) (M1، M2، M3، M4 و M5). في المثانة البشرية، يكون النوعان الفرعيان M2 و M3 هما الأكثر انتشاراً. وبينما توجد مستقبلات M2 في المثانة بشكل رئيسي، فإن مستقبلات M3 هي المسؤولة بشكل رئيسي عن انقباض المثانة.

يؤدي تثبيط هذا التفاعل إلى انخفاض في توتر العضلات الملساء، ومن الناحية النظرية، إلى تحسن في الأمراض المرتبطة بالانقباض المفرط لهذه العضلات. تُستخدم هذه الأدوية عادةً لعلاج أعراض فرط نشاط المثانة (OAB) Overactive bladder لدى الرجال والنساء. ونظراً لتداخل أعراض OAB و BPH فمن المحتمل أن تكون أعراض فرط نشاط المثانة لدى العديد من الرجال الذين يعانون من هذه الحالة ناتجة في الواقع عن خلل وظيفي في المثانة. لهذا السبب، يُعد استخدام الأدوية المضادة للكولين أمراً منطقياً عند الرجال الذين يعانون من أعراض فرط فعالية المثانة، على الرغم من القلق بشأن تطور الأسر البولي الحاد لدى الأشخاص الذين يُحتمل أن يعانون من ضخامة البروستات الحميدة.^[34]

4.2.4 مثبطات الفوسفوديستيراز 5-Phosphodiesterase inhibitors:

تعمل مثبطات الفوسفوديستيراز 5- (PDE5Is) ، مثل سيلدينافيل Slidenafil وتادالافيل Tadalafil والأودينايفيل Udenafil على زيادة تركيز cGMP في العضلات الملساء عن طريق تثبيط PDE-5، مما يسهل انتصاب القضيب واسترخاء عنق المثانة والبروستات مما يؤدي إلى إفراغ المثانة. بالنظر إلى ارتفاع معدل الإصابة بضعف الانتصاب وضخامة البروستات الحميدة لدى الرجال المسنين، فإن القدرة على علاج كلا الاضطرابين بعامل واحد، مثل PDE5I، ستكون ذات قيمة. في الآونة الأخيرة أسفرت العديد من الدراسات حول PDE5I عن تحسينات كبيرة إحصائياً في مقاييس مختلفة للوظيفة الجنسية والأعراض البولية. حيث تم الإبلاغ عن فعالية تادالافيل في تخفيف أعراض المسالك البولية السفلية الناتجة عن ضخامة البروستات الحميدة في عدد من التجارب السريرية.^[35]

5.2.4 ناهضات مستقبلات بيتا Beta adrenoreceptor agonist:

منذ عام 1970، تم تحديد 3 أنواع فرعية من مستقبلات بيتا الأدرينالية (BARs). من بينها، أصبح مستقبل B31R، المهيم في المسالك البولية السفلية (بما في ذلك المثانة والبروستات والإحليل). يتم التوسط في استرخاء العضلة الدافعة بشكل أساسي من خلال مسار أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، والذي يتم تنشيطه

عن طريق ارتباط النورإينفيرين بمستقبل B3AR. تمت الموافقة على ميرابيجرون Mirabegron، وهو ناهض لمستقبلات B3AR، من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، وقد تم استخدامه على نطاق واسع لمرضى فرط نشاط المثانة في الممارسة السريرية، بينما حالياً يتم التحقق من صحة مرشحين آخرين لمستقبلات B3AR في التجارب السريرية. أصبح ميرابيجرون، وهو الأول من فئة جديدة من المركبات الفموية ذات آلية عمل مختلفة عن مضادات الكولين التي أظهرت فعالية سريرية وأماناً مقارنةً بمضادات الكولين أو الدواء الوهمي، هو المعيار الحالي لعلاج فرط نشاط المثانة لدى النساء.

توصي الإرشادات الحالية باستخدام منشطات مستقبلات بيتا للرجال الذين يعانون من أعراض المسالك البولية السفلية المتوسطة إلى الشديدة، والذين يعانون بشكل رئيسي من الأعراض التالية (إلحاح التبول، تكرار التبول، البوال الليلي) مع العلاج القياسي. ومع ذلك، فإن منشطات مستقبلات بيتا، التي تؤثر على مستقبلات بيتا الأدرينالية في أنسجة القلب والأوعية الدموية، تسبب آثاراً جانبية قلبية وعائية مثل ارتفاع ضغط الدم، تسرع القلب، والصداع. مع ذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كان لمنشط مستقبلات B3AR فوائد سريرية أكبر وآثار جانبية أقل لدى الرجال المصابين بضخامة البروستات الحميدة.^[36]

6.2.4 الأدوية التكميلية والبديلة (CAM) Complementary and Alternative Medicines:

معظم هذه العلاجات المستخدمة لعلاج ضخامة البروستات الحميدة هي مكملات غذائية. عادةً ما تكون هذه المنتجات مستخلصات نباتية تُستخدم بمفردها أو مع أدوية أخرى، وهي متوفرة بدون وصفة طبية. ونتيجة لذلك، فإن معظم المرضى الذين يستخدمون المكملات الغذائية يداوون أنفسهم بها، وغالباً لا يُخبرون أطباءهم عنها. من بين المكملات الغذائية الأكثر استخداماً: نبات القراص، بذور اليقطين، مستخلصات شجرة البرقوق. وعلى الرغم من سنوات عديدة من البحث والعدد الكبير من المنشورات، فإن جودة وحجم ومدة معظم الدراسات دون المستوى الأمثل، مما يجعل من المستحيل تقديم توصيات ثابتة وإرشادات سريرية واضحة.^[37]

3.4 التدبير التداخلي:

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

يُعتبر TURP العلاج المعياري لتدبير انسداد مخرج المثانة الناجم عن ضخامة البروستات الحميدة. تشمل

استطبابات إجراء TURP ما يلي:

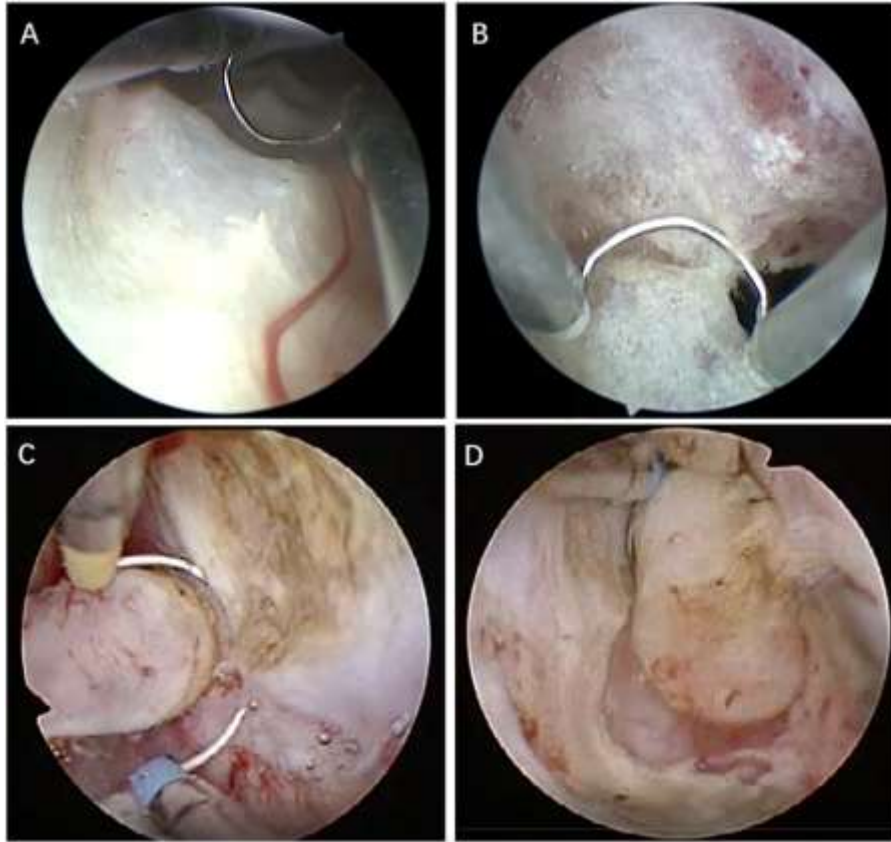
- الأسر البولي الحاد
- فشل محاولات التبول
- بيلة دموية عيانية متكررة
- إنتانات بولية متكررة
- قصور كلوي ناجم عن الانسداد

تشمل الاستطبابات الإضافية للتدخل الجراحي فشل العلاج الدوائي، والرغبة في إيقافه، و/أو القيود المالية المرتبطة به. ومع ذلك فإن عملية TURP تنطوي على خطر كبير للمراضة (18%) وخطر طفيف للوفاة (0.23%). تُجرى TURP تحت التخدير النصفى أو العام، وتتضمن وضع غمد في الإحليل، يُمرر من خلاله جهاز يدوي مزود بحلقة سلكية. يُمرر تيار كهربائي عالي الطاقة عبر الحلقة، مما يسمح باستخدامها لإزالة أنسجة البروستات. عادةً ما يُوصل الجهاز بالكامل بكاميرا فيديو لتوفير الرؤية للجراح.^[38]

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 75 غ)، وتوفر أنسجة وفيرة للفحص المرضي. على الرغم من نجاح عملية TURP في كثير من الأحيان، إلا أن لها بعض العيوب. عند استئصال أنسجة البروستات، قد يحدث نزيف حاد، مما قد يؤدي إلى إنهاء العملية ونقل الدم وإطالة فترة الإقامة في المستشفى. عادةً ما يُراقب المرضى طوال الليل ويُخرجون في صباح اليوم التالي، مع قثطرة بولية.

قد يُمتص سائل الغسيل بكميات كبيرة أيضاً عبر الأوردة المفتوحة، مع احتمال حدوث مضاعفات خطيرة تسمى متلازمة الاستئصال عبر الإحليل (TUR (Transurethral resection syndrome). ومع ذلك، يعد هذا نادراً جداً ولا يحدث مع الغسيل بالسيروم الملحي في الأجهزة ثنائية القطب. كما قد يؤدي استخدام غمد العمل الكبير مع استخدام الطاقة الكهربائية أيضاً إلى تضيق الإحليل.^[38]

قد يؤدي استئصال البروستات أيضاً إلى استئصال جزئي للمعصرة البولية، مما يُضعف أو يعطل العضلة على طول مخرج المثانة. ونتيجة لذلك، عند قذف المريض، لا تستطيع هذه العضلة العاصرة إغلاق المثانة بشكل كافٍ. وبالتالي يعود السائل المنوي إلى المثانة (أي القذف الرجعي). إضافةً إلى ذلك، في حال تلف المعصرة البولية، قد يُصاب المريض بسلس البول. تمتد الأعصاب المرتبطة بالانتصاب على طول الحافة الخارجية للبروستات، وقد يؤدي التيار عالي الطاقة و/أو الحرارة التي يولدها إلى إتلاف هذه الأعصاب، مما يؤدي إلى العجز الجنسي.^[38]



الشكل (4): صور خلال إجراء تجريف البروستات عبر الإحليل (TURP)

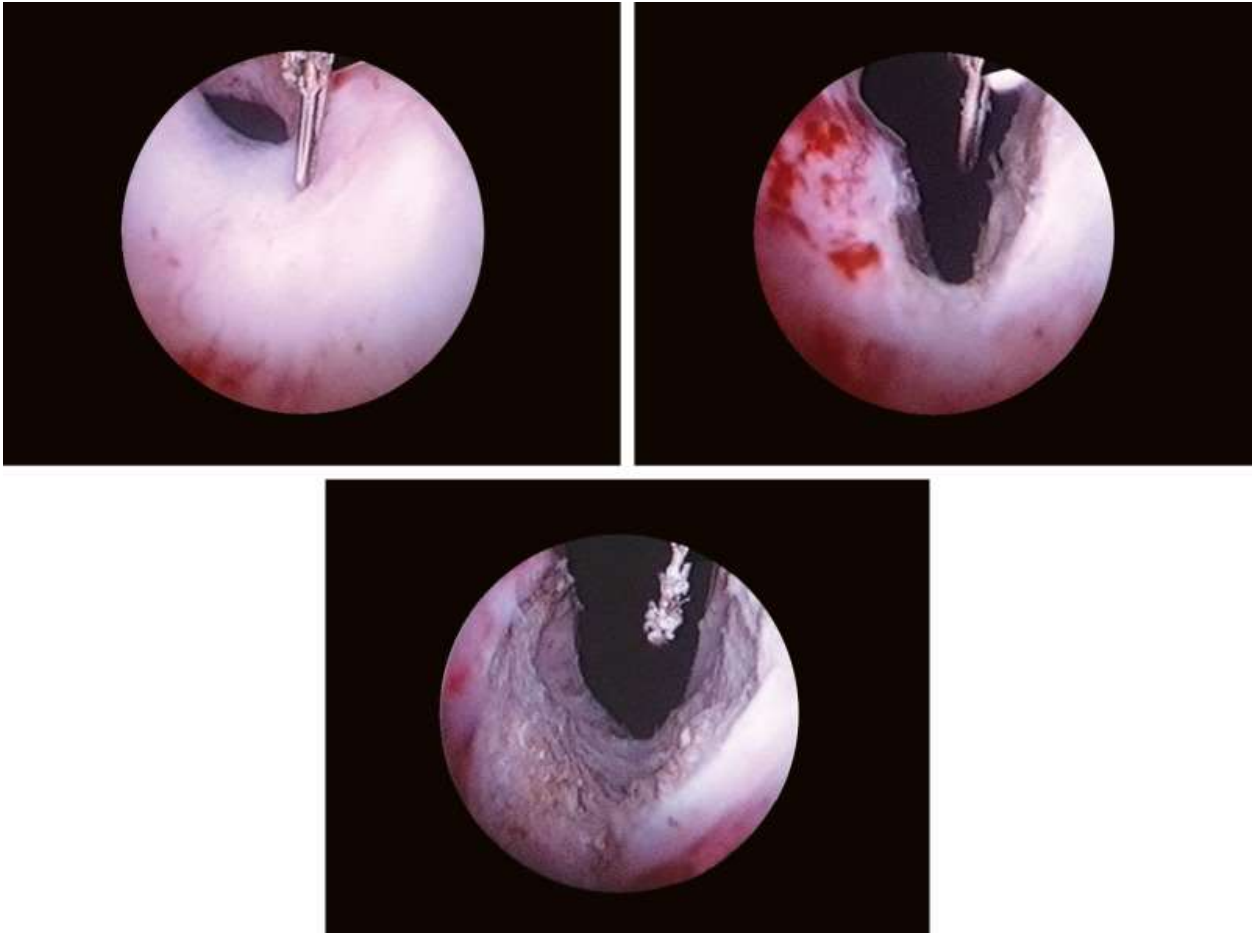
2.3.4 التدابير قليلة الغزو:

هناك اهتمام كبير بتطوير علاجات أخرى لتقليل كمية أنسجة البروستات السادة مع تجنب الآثار الجانبية المذكورة أعلاه والمرتبطة بـTURP. تُعرف هذه العلاجات مجتمعة بالعلاجات قليلة الغزو. تعتمد معظمها على الحرارة لتدمير أنسجة البروستات. تُسلم هذه الحرارة بشكل محدود ومتحكم فيه، على أمل تجنب المضاعفات المرتبطة بـTURP. كما أنها تسمح باستخدام أنواع أخف من التخدير، مما يُقلل من مخاطر التخدير على المريض.

يمكن توصيل الحرارة باستخدام طاقة الليزر، الموجات الدقيقة، طاقة الترددات الراديوية، الموجات فوق الصوتية عالية الكثافة، الطاقة الكهربائية عالية الجهد. وكما هو الحال في TURP، تُمرر أجهزة التوصيل عادةً عبر غمد يوضع في الإحليل، على الرغم من أنها عادةً ما تكون أصغر حجماً من تلك اللازمة لعملية TURP. كما يمكن ببساطة ربط الأجهزة أو دمجها في قثطرة بولية، أو تمريرها عبر المستقيم، حيث يمكن الوصول إلى البروستات أيضاً. تشمل الإجراءات قليلة الغزو ما يلي: [39]

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

تُستخدم TUIP منذ سنوات عديدة، وكانت لفترة طويلة البديل الوحيد لجراحة TURP. يمكن إجراؤها باستخدام التخدير الموضعي أو التتويم. هذه التقنية تتطلب إجراء شقين باستخدام سكين كولنز وذلك في المواقع عند الساعة 5 والساعة 7. الشق يبدأ تماماً أسفل فوهة الصماخ الحالبى ويمتد للأسفل حتى يصل إلى الأكمة المنوية. تُعد TUIP مناسبة للمرضى الذين لديهم بروستات صغيرة الحجم (> 30 غ)، وللمرضى الذين يصعب عليهم تحمل جراحة TURP بسبب حالات طبية أخرى. تتميز TUIP بانخفاض معدل النزيف وامتصاص السوائل مقارنةً بجراحة TURP. كما أنها ترتبط بانخفاض معدل القذف الراجع والعجز الجنسي مقارنةً بـTURP.



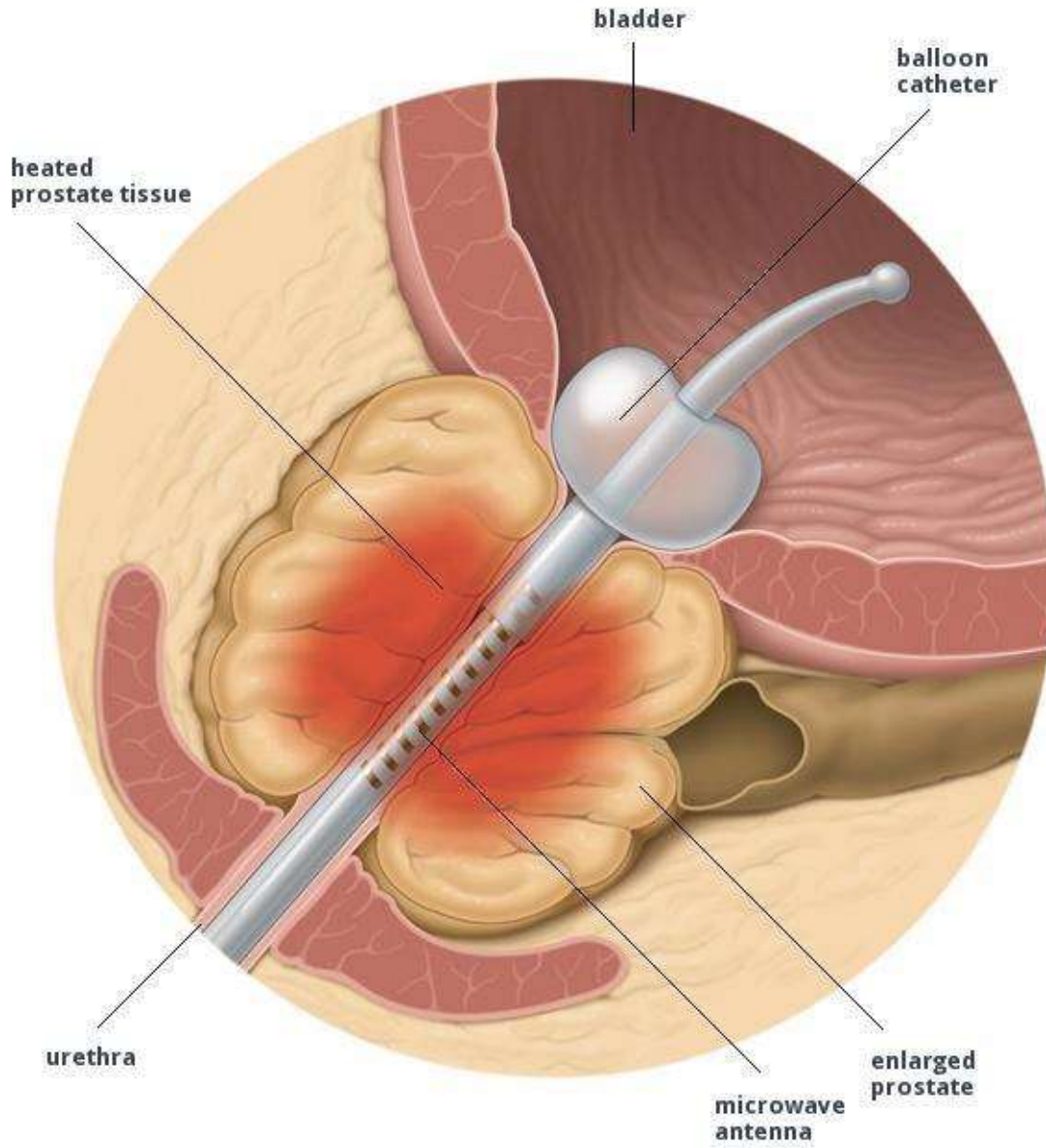
الشكل (5): صور خلال إجراء شق البروستات عبر الإحليل (TUIP)

العلاج الحراري بالموجات الدقيقة عبر الإحليل Transurethral Microwave Thermotherapy (TUMT):

تطور TUMT عبر عدة مراحل على مدار الخمسة عشر عاماً الماضية. وشملت هذه المراحل اختلافات في طريقة الإعطاء (عبر المستقيم مقابل عبر الإحليل)، ومستويات الطاقة (منخفضة مقابل عالية)، وتبريد الإحليل المصاحب.

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 تنظيف المثانة المباشر. يتطلب العلاج الحراري بالموجات الدقيقة معدات متخصصة، وكانت النتائج في بعض الأحيان متقطعة مع معدلات

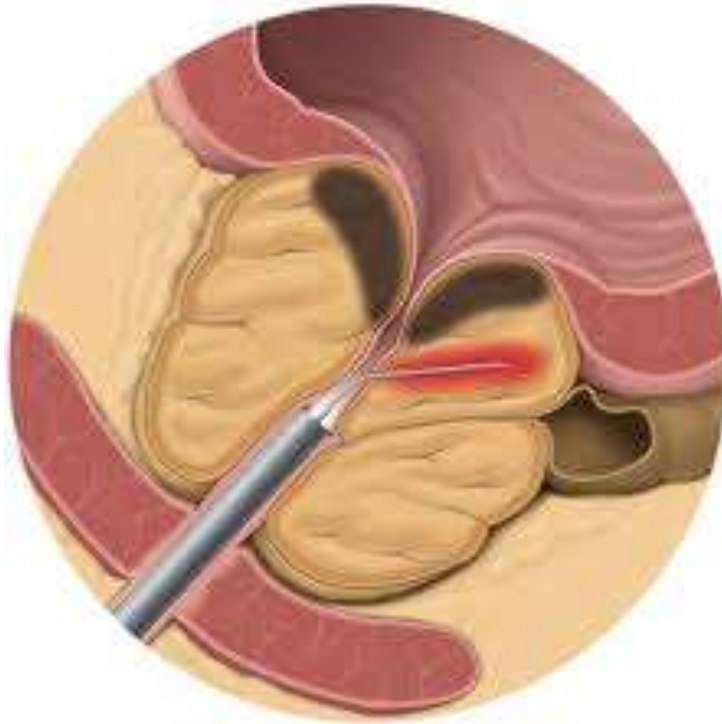
إعادة علاج عالية نسبياً. إنه الأنسب للرجال الذين يعانون من أمراض مصاحبة كثيرة، مما يجعل الخيارات الجراحية الأكثر غزواً غير مقبولة.^[31]



الشكل (6): شكل ترسمي يوضح العلاج الحراري بالموجات الدقيقة عبر الإحليل (TUMT)

اجتثاث البروستات عبر الإحليل بالإبرة Transurethral Needle Ablation of the Prostate (TUNA):

تتضمن استخدام موجات راديوية عالية التردد لإنتاج الحرارة، مما يؤدي إلى عملية مماثلة من الأذية الحرارية للبروستات. يتم استخدام جهاز عبر الإحليل مصمم خصيصاً مع إبر لتوصيل الطاقة. يمكن إجراء TUNA تحت التخدير الناحي، مما يسمح للمريض بالعودة إلى المنزل في نفس اليوم. على غرار العلاج بالموجات الدقيقة، فإن العلاج بالترددات الراديوية شائع جداً، ولدى عدد من أطباء المسالك البولية خبرة في استخدامه. يبدو أن العلاج بالترددات الراديوية يؤدي بشكل موثوق إلى تخفيف كبير للأعراض وتحسين تدفق البول، على الرغم من أنه ليس تماماً إلى الحد الذي يتم تحقيقه مع TURP. مع ذلك لا توصي إرشادات الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية باستخدام TUNA لعلاج BPH.^[40]



الشكل (7): شكل ترسمي يوضح اجتثاث البروستات بالإبرة عبر الإحليل (TUNA)

العلاج بالموجات فوق الصوتية عالية الكثافة High-Intensity Ultrasound Therapy:

يُوصل العلاج بالموجات فوق الصوتية عالية الكثافة حرارة إلى أنسجة البروستات، مع ما يترتب على ذلك من تلف حراري. يمكن توصيل الموجات فوق الصوتية عالية الكثافة عبر المستقيم أو من خارج الجسم، ويمكن استخدامها مع تنويم المريض. ويبدو أن الأسر البولي شائع مع استخدامها. كما تحقق طاقة الموجات فوق الصوتية عالية الكثافة نتائج متوسطة من حيث تحسين معدل تدفق البول وأعراض المسالك البولية، على الرغم من أن استخدامها محدود نسبياً الآن مقارنةً بعلاجي TUNA و TUMT الأكثر شيوعاً. [41]

العلاج الحراري بالماء المولد بالترددات الراديوية Radiofrequency-generated water

:Thermotherapy

يستخدم نظام Rezum طاقة الترددات الراديوية لتحويل الماء المقطر إلى بخار، يُنقل مباشرة إلى أنسجة البروستات السادة. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على إجراء Rezum لعلاج ضخامة البروستات الحميدة، وتعتبره الجمعية الأمريكية AUA علاجاً فعالاً لضخامة البروستات الحميدة. [42]



الشكل (8): شكل ترميمي يوضح إجراء Rezum

العلاج بالاجتثاث بنفث الماء Waterjet ablation therapy:

يُستخدم العلاج بالاستئصال المائي (Aquablation) نفثاً مائياً ملحياً معقماً عالي السرعة وغير مسخن لاستئصال أنسجة البروستات. يُجرى هذا الإجراء بتوجيه الموجات فوق الصوتية الروبوتية. وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية عام 2017.

تشير إرشادات جمعية المسالك البولية الأمريكية إلى أنه يمكن تقديم العلاج بالاستئصال المائي، بشرط أن يكون حجم البروستات بين 30 و 80 غ. ومع ذلك، فقد تم إثبات الاستخدام الناجح للإجراء لدى المرضى الذين يعانون من أحجام بروستات من 80 إلى 150 تجربة سريرية دولية مستقبلية مزدوجة التعمية ومتعددة المراكز. كان متوسط وقت العملية 37 دقيقة لدى هؤلاء المرضى، مقارنةً بـ 33 دقيقة لدى المرضى الذين لديهم بروستات أصغر، وكان متوسط التغيير في درجة أعراض البروستات الدولية مماثلاً، ومع ذلك، كان خطر حدوث المضاعفات أعلى بكثير.^[43]

الليزر:

يُسخن الليزر البروستات بطرق مختلفة. يُسخن الليزر أنسجة البروستات، مسبباً موتها نتيجة للنخر التخثري، مع انكماشها لاحقاً، إلا أن تخثير البروستات بالليزر في هذا السياق تحديداً لم يُحقق سوى نتائج محدودة. استخدم الليزر أيضاً لتبخير أنسجة البروستات مباشرة، أو إذابتها، وهو أكثر فعالية من التخثير بالليزر. يُنتج التبخير الانتقائي للبروستات شعاعاً لا يلامس البروستات مباشرة، بل يوصل طاقة حرارية إليها، مما يؤدي إلى تدميرها أو اجتثاثها.

تُستخدم ليزرات GreenLight وليزر الهولميوم لقطع و/أو استئصال البروستات، على غرار تقنية TURP. وتُعد هذه التقنيات الليزرية شائعة الاستخدام. ويمكن إجراء التبخير/الاستئصال عبر الإحليل باستخدام هذه الليزرات مع التخدير العام أو القطني، ويمكن إجراؤها في العيادات الخارجية. وعادةً ما تبقى القطرة البولية أقل من 24 ساعة. وقد كان التبخير الانتقائي للبروستات PVP (Photoselective vaporization of the prostate)

باستخدام ليزر GreenLight مفيداً للغاية لدى المرضى الذين يحتاجون إلى مضادات التخثر لحالات طبية مختلفة، حيث لا يلزم إيقاف مضادات التخثر في هذا الإجراء، مما يقلل من مخاطر المريض بشكل أكبر. يمكن استخدام الليزر بطريقة تشبه السكين لقطع أنسجة البروستات مباشرةً (أي استئصال البروستات بالليزر هولميوم)، على غرار TURP. يسمح ليزر الهولميوم بالقطع والتخثير في وقت واحد، مما يجعله مفيداً جداً لاستئصال البروستات، وخاصة البروستات الكبيرة. أثبت استئصال البروستات بالليزر أنه آمن وفعال لعلاج ضخامة البروستات الحميدة العرضية، بغض النظر عن حجم البروستات، مع انخفاض معدل المراضة وقصر مدة الإقامة في المستشفى.

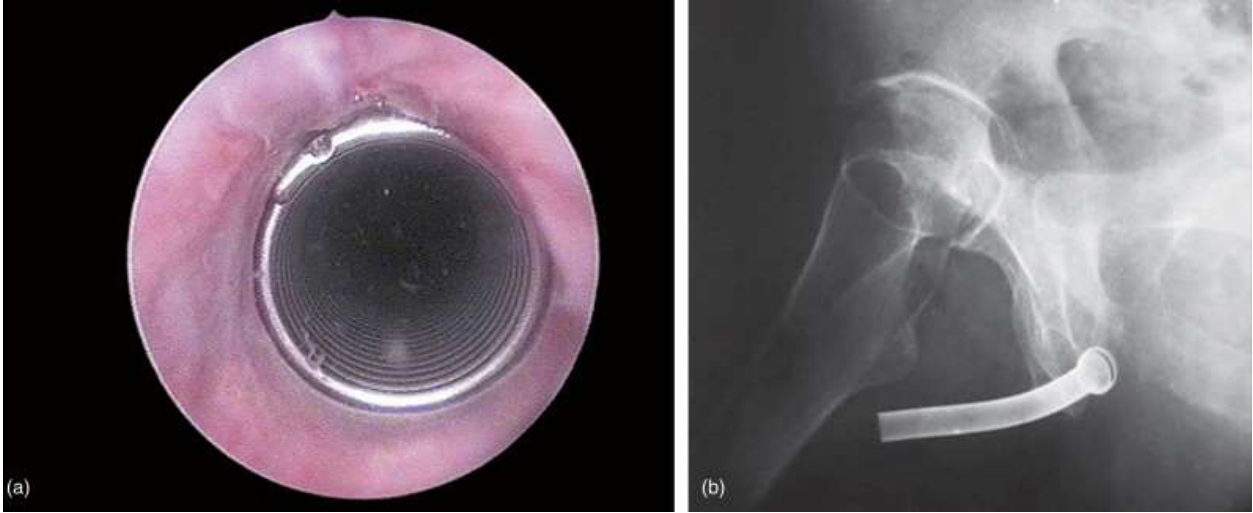
لا تُلاحظ متلازمة TUR بهذه التقنية، نظراً لاستخدام محلول ملحي متساوي التناضح للغسيل. بالإضافة إلى ذلك، يُمكن إزالة أنسجة البروستات للتقييم النسيجي، بينما لا تُوفر تقنية التبخير أنسجة للتقييم. عادةً ما يؤدي العلاج بالليزر إلى تقليل النزيف وامتصاص السوائل، وتقصير مدة الإقامة في المستشفى، بالإضافة إلى انخفاض حالات العجز الجنسي والقذف الرجاء مقارنةً باستئصال البروستات عبر الإحليل التقليدي. مع ذلك، لا يتعافى المريض من العلاج بالليزر إلا بعد فترة من تساقط الخلايا الميتة، وبالتالي، قد يعاني المريض من إلحاح أو تهيج في البول، مما يؤدي إلى تبول متكرر أو غير مريح لبضعة أسابيع. تختلف نتائج العلاج بالليزر من حالة لأخرى، إذ لا تحدث جميع الأطوال الموجية نفس التأثيرات على الأنسجة. على سبيل المثال، صُممت أشعة الليزر الخلالي (مثل indigo lasers) لتسخين الأنسجة داخل غدة البروستات وتوزيع الطاقة الإشعاعية بمستويات طاقة منخفضة نسبياً. ولا تؤثر هذه الأشعة مباشرةً على الجزء الإحليلي، وبالتالي، يُحتمل تقليل الأعراض التخريشية التي تلي الإجراء.

من ناحية أخرى، تم تصميم الليزر التلامسي مثل GreenLight أو هولميوم للقطع والتبخير في درجات حرارة عالية للغاية. وعادةً ما تؤدي إلى تخفيف أعراض المسالك البولية أكثر من العلاج بالأدوية، ولكن ليس دائماً بقدر ما يتم توفيره مع TURP.^[44]

الأساليب الميكانيكية:

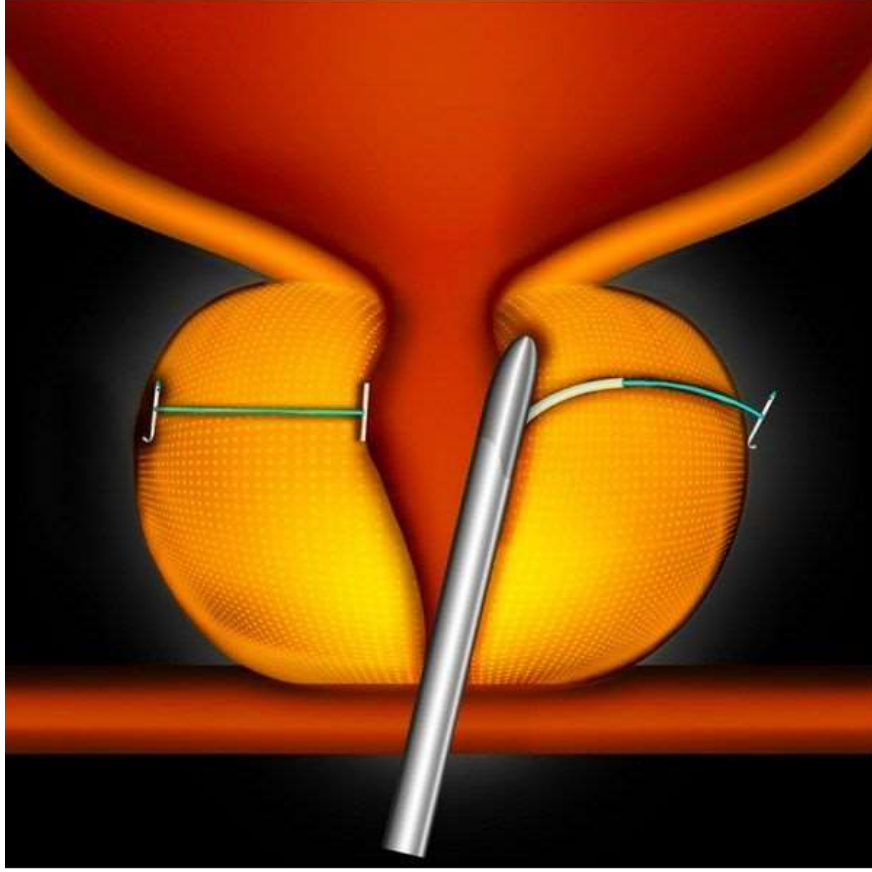
تُستخدم الطرق الميكانيكية بشكل أقل شيوعاً، وعادةً ما تُخصص للمرضى الذين لا يستطيعون الخضوع لجراحة رسمية. لا تتضمن الطرق الميكانيكية استخدام الطاقة لتدبير ضخامة البروستات. وتشمل الخياطة الجانبية الداخلية للإحليل البروستاتي (Urolift) وجهاز نيتينول مؤقت قابل للزرع (TIND/iTIND).^[45]

دعامات البروستات هي أجهزة مرنة تتمدد عند تركيبها لتحسين تدفق البول عبر البروستات. تشمل المضاعفات المرتبطة باستخدامها: التكتلات، الألم، سلس البول، ونمو الأنسجة بشكل مفرط عبر الدعامة، مما قد يجعل إزالتها صعبة للغاية.^[46]



الشكل (9): صورة شعاعية وصورة عبر التنظير توضح الدعامة البروستاتية

في عام 2013، أذنت FDA بتسويق أول غرسة دائمة لتدبير تدفق البول المنخفض أو المسدود لدى الرجال الذين تبلغ أعمارهم 50 عاماً فأكثر والذين يعانون من ضخامة البروستات. يحسن نظام Urolift من تدفق البول عن طريق سحب أنسجة البروستات التي تضغط على الإحليل. استندت الموافقة على دراستين أجريتا على 274 رجلاً مصاباً بضخامة البروستات الحميدة حيث توم زرع غرزتين أو أكثر من غرز Urolift. تم إدخال Urolift بنجاح لدى 98% من المشاركين، ولوحظت زيادة بنسبة 30% في تدفق البول وكمية ثابتة من البول المتبقي في المثانة. أبلغ المرضى عن أعراض أقل وتحسين في نوعية الحياة في العامين التاليين لوضع الجهاز.^[45]



الشكل (10): شكل ترسمي يوضح إجراء Urolift

تصميم الشريان البروستاتي Prostatic Artery Embolization:

أدى الاكتشاف العرضي لاستخدام تصميم الشريان البروستاتي الانتقائي (PAE) للسطيرة على النزيف الثانوي لضخامة البروستات الحميدة إلى تحسن أعراض المسالك البولية السفلية إلى التحقيق في استخدامه المباشر في تخفيف LUTS لدى مرضى BPH. وعلى الرغم من وجود مجموعة متزايدة من الأدلة التي تدعم سلامته وفعاليتها، إلا أن PAE لم يتم تأسيسه بعد كخيار علاجي قياسي. خلصت مراجعة كوكرين إلى أن تأثير PAE على الأعراض البولية وتحسين نوعية الحياة يبدو مشابهاً لتأثير TURP، ومع ذلك، وجدت المراجعة عدم يقين كبير بشأن كيفية مقارنة الأحداث السلبية الرئيسية للنهجين. [47]

3.4.3 استئصال البروستات المفتوح (البسيط) Open (simple) prostatectomy:

تشمل مزاياه مقارنةً بـ TURP الإزالة الكاملة للورم الغدي البروستاتي تحت الرؤية المباشرة في نهجي فوق العانة وخلف العانة. يُنصح باستئصال البروستات المفتوح، عندما يكون حجم البروستات أكبر من 75 غ أو أكبر مما يستطيع الجراح استئصاله بشكل موثوق باستخدام TURP خلال 60-90 دقيقة. لدى المرضى الذين يعانون من أمراض المثانة المصاحبة التي تُعقد انسداد مخرج البروستات لديهم (مثل حصاة مثانة كبيرة أو قاسية، أو رتج مثاني عرضي)، يبقى استئصال البروستات المفتوح هو الإجراء المفضل. بالإضافة إلى ذلك، قد يستفيد المرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز العضلي الهيكلي التي تمنع المريض من اتخاذ الوضعية الصحيحة في وضعية بضع الحصاة لإجراء TURP من استئصال البروستات البسيط.

يُمنع استئصال البروستات المفتوح في حال وجود سرطان بروتات، في حال الاشتباه في الإصابة بالسرطان، يجب إجراء خزعة من البروستات قبل التفكير في الجراحة. إذا أشارت نتائج تنظير المثانة إلى أن الورم الغدي الساد يصيب الفص المتوسط بشكل رئيسي، فقد يُفضل إجراء استئصال البروستات فوق العانة على استئصال البروستات خلف العانة، لأن استئصال البروستات فوق العانة يُحسن من الكشف التشريحي. بالإضافة إلى ذلك، لا يوفر استئصال البروستات خلف العانة سوى وصول محدود إلى المثانة، وهو أمر مهم في حال وجود رتج مثاني يتطلب استئصاله، أو في حال وجوب إزالة حصاة مثانة كبيرة مباشرة. قد يُمنع إجراء استئصال البروستات عبر العجان لدى المرضى الذين لا تزال لديهم أهمية للقدرة الجنسية. في هذا الإجراء، يتم غزو التشريح العصبي الوعائي العجاني على نطاق أوسع مقارنةً بالتقنيات المفتوحة الأخرى المتاحة.

لاستئصال البروستات البسيط عيوب مقارنةً بـ TURP. وتشمل هذه العيوب ارتفاع معدل المراضة وطول فترة الاستشفاء المرتبطة بالإجراء المفتوح، واحتمال حدوث نزيف أكبر أثناء العملية. ومن عيوب استخدام أسلوب فوق العانة انخفاض وضوح الورم الغدي البروستاتي القمي، والمضاعفات المحتملة لسلس البول بعد الجراحة والنزيف أثناء العملية. [48]

الجزء الثاني – الدراسة العملية

1. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو دراسة فعالية استخدام التامسولوسين لوحده مقابل المشاركة الدوائية بين التامسولوسين والميراباغرون في تدبير الأعراض البولية السفلية المتعلقة بـ OAB الناجمة عن BPH، إضافةً لدراسة مدى حدوث التأثيرات الجانبية لكل صنف دوائي مستخدم في التدبير.

2. مناهج البحث وأدواته:

1.2 مكان وتاريخ الدراسة: شعبة وعيادة الجراحة البولية في مشفى جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) في الفترة الممتدة ما بين 2023/10 وحتى 2025/3

2.2 تصميم الدراسة: دراسة حشدية تقدمية (Prospective cohort study)، تم فيها توزيع المرضى عشوائياً لمجموعتين للعلاج، 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 3 أشهر بالإيكو والأعراض والفحص السريري في العيادة البولية لدراسة الاختلاطات الناجمة، الحاجة لإجراءات إضافية ونوعية الحياة لكل تداخل دوائي.

3.2 مجموعة الدراسة: تشمل مرضى ضخامة الموثة الحميدة غير المختلطة والذين راجعوا عيادة الجراحة البولية في مشفى جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) والذين تمكنا من متابعتهم لمدة 3 أشهر خلال الفترة الممتدة من 2023/10 وحتى 2025/3.

4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم يتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الدوائي.
- المرضى الذين لم يلتزموا بالعلاج الدوائي المقترح.

- مرضى فشل العلاج الدوائي
- مرضى القصور الكلوي المزمن (شح البول)
- المرضى المُشخص لديهم تضيق إحليل سابقاً.
- مرضى المثانة العصبية.

5.2 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) وفحص بول وراسب، مع إيكو للجهاز البولي إضافة لقياس التمثالة البولية لجميع المرضى دورياً.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين متساويتين، تتألف كل مجموعة من 60 مريض، المجموعة الأولى ستعالج باستخدام تامسولوسين بجرعة (0.4) ملغ والمجموعة الثانية ستعالج باستخدام تامسولوسين بجرعة (0.4) ملغ بالمشاركة مع الميرابايغرون بجرعة (50) ملغ. ثم متابعة التطور العلاجي للمرضى بعد ثلاثة أشهر من العلاج و تم تسجيل القياسات الآتية لكلا المجموعتين:

- شدة أعراض ضخامة المثانة (IPSS): مقياس دولي يُستخدم لتقييم شدة الأعراض الناجمة عن ضخامة المثانة الحميدة: حيث تشير الدرجة (0-7) لأعراض خفيفة ، (8-19) لأعراض متوسطة ، و الدرجة (20-35) لأعراض شديدة).
- مشعر نوعية الحياة (QoL) (0= سعيد جداً، 1= سعيد، 2= راضٍ بشكل عام، 3= مزيج من الرضا وعدم الرضا، 4= غير راضٍ بشكل عام، 5= سيء، 6= سيء جداً)

- معدل الرشق البولي الأعظمي (Qmax)
- شدة أعراض المثانة مفرطة الفعالية (OABSS): مقياس يتألف من 5 أسئلة تتعلق بـ(الإلحاح، السلس الإلحاحي، تكرار التبول و الاستيقاظ للتبول)، حيث أنه كلما زادت الدرجة كلما كانت الأعراض أشد.
- إضافة لدراسة التأثيرات الجانبية المتوقعة لكل صنف دوائي (الصداع، الدوار، هبوط الضغط الانتصابي، جفاف الفم، القذف الراجع، تسرع القلب).

3. النتائج:

ضمت الدراسة 120 مريض تم توزيعهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين، في كل مجموعة 60 مريض:

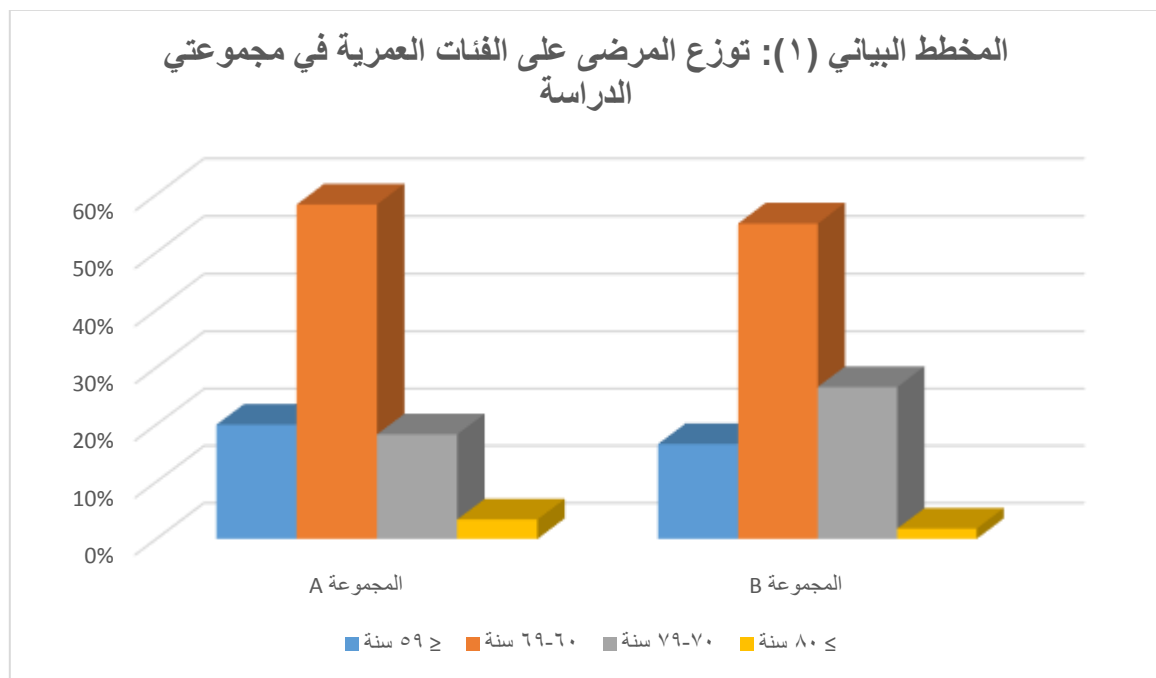
- **المجموعة A:** عولجت باستخدام التامسولوسين لوحده
- **المجموعة B:** عولجت باستخدام المشاركة الدوائية بين التامسولوسين والميرابيجرون.

1.3 الفئات العمرية في كلتا مجموعتي الدراسة:

أغلب المرضى المشمولين في الدراسة كانوا في العقد السابع من العمر بنسبة 58.3% في مجموعة التامسولوسين لوحده و 55% في مجموعة العلاج التشاركي (التامسولوسين + الميرابيجرون)، بينما شكل المرضى الأصغر من 59 سنة نسبة 20% في مجموعة العلاج المفرد و 16.6% في مجموعة العلاج التشاركي، والمرض في العقد الثامن من العمر نسبة 18.3% في مجموعة العلاج المفرد و 26.6% في مجموعة العلاج التشاركي، والمرض الأكبر من 80 سنة نسبة 3.4% في مجموعة العلاج المفرد و 1.8% في مجموعة العلاج التشاركي، دون وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث توزع المرضى على الفئات العمرية ($P= 0.67$).

بلغ متوسط العمر في المجموعة A (6.7 ± 63.8 سنة)، بينما بلغ في المجموعة B (5.2 ± 65.6 سنة).

الجدول (1): توزيع المرضى على الفئات العمرية في كلتا مجموعتي الدراسة:			
P Value	المجموعة B	المجموعة A	
0.67	10 (16.6%)	12 (20%)	≥ 59 سنة
	33 (55%)	35 (58.3%)	69-60 سنة
	16 (26.6%)	11 (18.3%)	79-70 سنة
	1 (1.8%)	2 (3.4%)	≤ 80 سنة



2.3 حجم البروستات:

تم تصنيف حجم البروستات المُقدر بواسطة الإيكو البطني وفق Prostamegaly grade إلى ثلاث مجموعات:

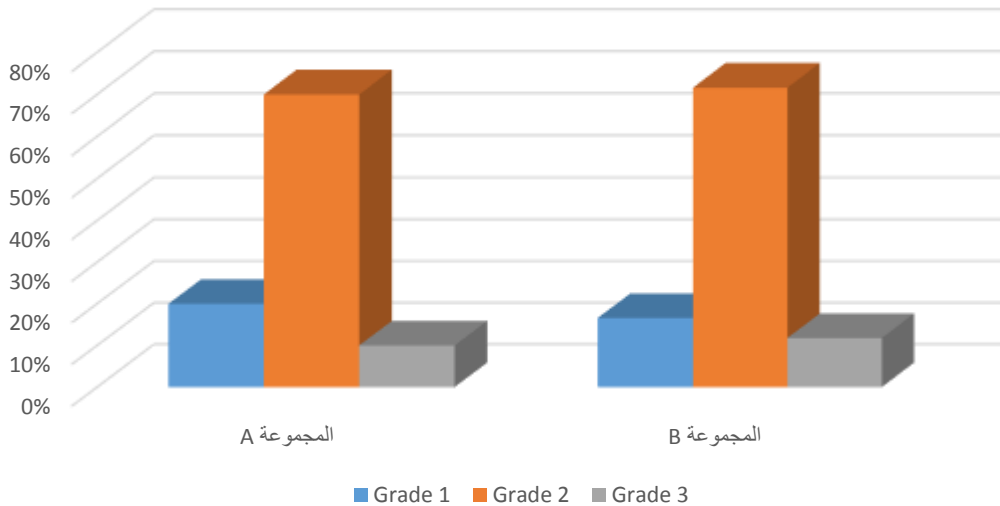
- Grade 1: 26-40 سم مكعب
- Grade 2: 41-60 سم مكعب
- Grade 3: < 60 سم مكعب

في كلتا المجموعتين كانت الدرجة 2 هي الأشيع بنسبة 70% في مجموعة العلاج المفرد مقابل 71.6% في مجموعة العلاج التشاركي، بينما شكلت الدرجة 1 نسبة 20% في مجموعة العلاج المفرد مقابل 16.6% في مجموعة العلاج التشاركي، وأخيراً الدرجة 3 بنسبة 10% في مجموعة العلاج المفرد مقابل 11.8% في مجموعة العلاج التشاركي، دون وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط حجم البروستات المُقدر بواسطة الإيكو البطني ($P= 0.58$). مع متوسط حجم بروتات بلغ 44.3 ± 6.1 سم مكعب في المجموعة A، و 45.1 ± 5.2 سم مكعب في المجموعة B.

الجدول (2): حجم البروستات المقدر واسطة الإيكو البطني في كلتا مجموعتي الدراسة:

P Value	المجموعة B	المجموعة A	
0.58	10 (16.6%)	12 (20%)	Grade 1
	43 (71.6%)	42 (70%)	Grade 2
	7 (11.8%)	6 (10%)	Grade 3

المخطط البياني (٢): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط حجم البروستات



3.3 القياسات البولية للمرضى في مجموعتي الدراسة قبل التداخل الدوائي:

بلغ متوسط الثمالة البولية قبل التداخل الدوائي 55.4 مل في مجموعة العلاج المفرد مقابل 60.1 مل في مجموعة العلاج التشاركي، ويمكن اعتبارها مهمة في كلتا المجموعتين. بلغ متوسط Q_{max} 7.53 مل/ثا في مجموعة العلاج المفرد مقابل 7.21 مل/ثا في مجموعة العلاج التشاركي، مما يعبر عن وجود عائق انسدادى صريح في كلتا المجموعتين. في كلا المجموعتين عبر متوسط درجة QoL عن وجود تأثير سلبي واضح للأعراض المتعلقة بضخامة البروستات على جودة حياة المرضى حيث بلغ 4.67 في مجموعة العلاج المفرد و4.88 في مجموعة العلاج التشاركي.

بدراسة شقي مقياس IPSS سواءً الأعراض الإفرغية أو التخزينية لاحظنا وجود أعراض متوسطة إلى شديدة لدى المرضى في كلتا مجموعتي الدراسة قبل التداخل الدوائي. حيث بلغ متوسط IPSS-V (الإفرغية) 5.45 في مجموعة العلاج المفرد مقابل 5.49 في مجموعة العلاج التشاركي، وبلغ متوسط IPSS-S (التخزينية) 11.98 في مجموعة العلاج المفرد مقابل 12.21 في مجموعة العلاج التشاركي، وكمحصلة بلغ متوسط Total-IPSS 17.43 في مجموعة العلاج المفرد مقابل 17.7 في مجموعة العلاج التشاركي.

أيضاً بدراسة الأعراض المرتبطة بفرط نشاط المثانة وفق مقياس OABSS لاحظنا تقارب القيم بين مجموعتي الدراسة حيث بلغت 6.81 في مجموعة العلاج المفرد مقابل 7.42 في مجموعة العلاج التشاركي. وأخيراً بالنسبة لعدد مرات التبول الليلي فقد بلغت 3.1 في مجموعة العلاج المفرد مقابل 2.9 في مجموعة العلاج التشاركي. دون وجود أي فرق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث القياسات البولية قبل التداخل الدوائي. مما سبق (متوسط العمر، متوسط حجم البروستات، والقياسات البولية قبل التداخل) نستنتج أن العينتين مستقلتين ومنسجمتين معلياً.

الجدول (3): القياسات البولية للمرضى في كلتا مجموعتي الدراسة قبل التداخل الدوائي:

P Value	المجموعة B	المجموعة A	
0.05 <	17.9 ± 60.1	20.3 ± 55.4	متوسط PVR (مل)
0.05 <	1.3 ± 7.21	1.5 ± 7.53	متوسط Qmax (مل/ثا)
0.05 <	0.51 ± 4.88	0.36 ± 4.67	متوسط درجة QOL
0.05 <	5.03 ± 5.49	4.91 ± 5.45	متوسط درجات IPSS-V
0.05 <	2.57 ± 12.21	3.11 ± 11.98	متوسط درجات IPSS-S
0.05 <	4.71 ± 17.7	3.52 ± 17.43	متوسط درجة IPSS الكلي
0.05 <	1.8 ± 7.42	2.4 ± 6.81	متوسط درجة OABSS
0.05 <	0.45 ± 2.9	0.71 ± 3.1	متوسط عدد مرات التبول (ليلاً)

4.3 القياسات البولية للمرضى في مجموعتي الدراسة بعد التداخل الدوائي:

تحسنت قيم الثمالة البولية في كلتا مجموعتي الدراسة بشكل مماثل تقريباً دون وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة ($P= 0.15$). كذلك لاحظنا زيادة في متوسط Qmax في كلتا المجموعتين دون وجود فارق إحصائي هام بينهما ($P= 0.88$).

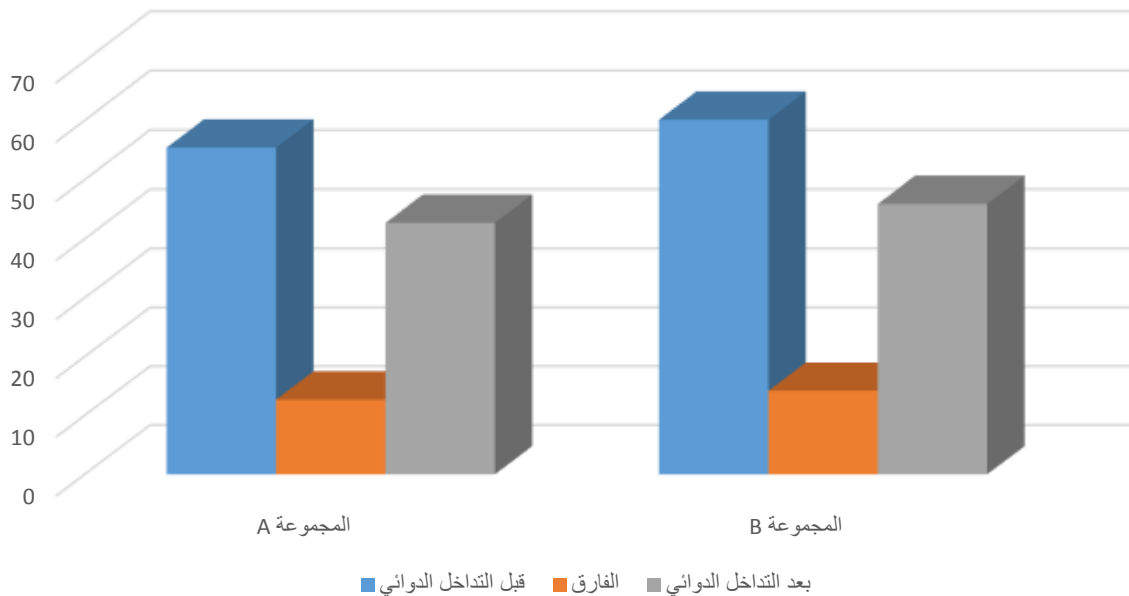
في كلتا مجموعتي الدراسة تغيرت قيم متوسطات QOL و IPSS و OABSS نحو الأفضل، فمن ناحية جودة الحياة كان معظم المرضى سعداء، وبالنسبة لـ IPSS و OABSS عبرت القيم الحالية عن أعراض بولية سفلية أقل شدة كما هو موضح في الجدول (4). لكن هذا التحسن كان أكبر في مجموعة العلاج الدوائي المشترك (المجموعة B) مع وجود فارق إحصائي هام. لكن ما لاحظناه أن تأثير الميرابيجرون على متوسط قيم IPSS كان أكثر وضوحاً في الأعراض التخزينية IPSS-S حيث لاحظنا وجود فارق إحصائي هام عن العلاج المفرد ($P= 0.001$) لم نلاحظه في الأعراض الإفراغية ($P= 0.09$).

تتناقص عدد مرات التبول ليلاً في كلتا مجموعتي الدراسة، مع وجود فارق إحصائي هام لصالح مجموعة العلاج الدوائي المشترك ($P= 0.001$).

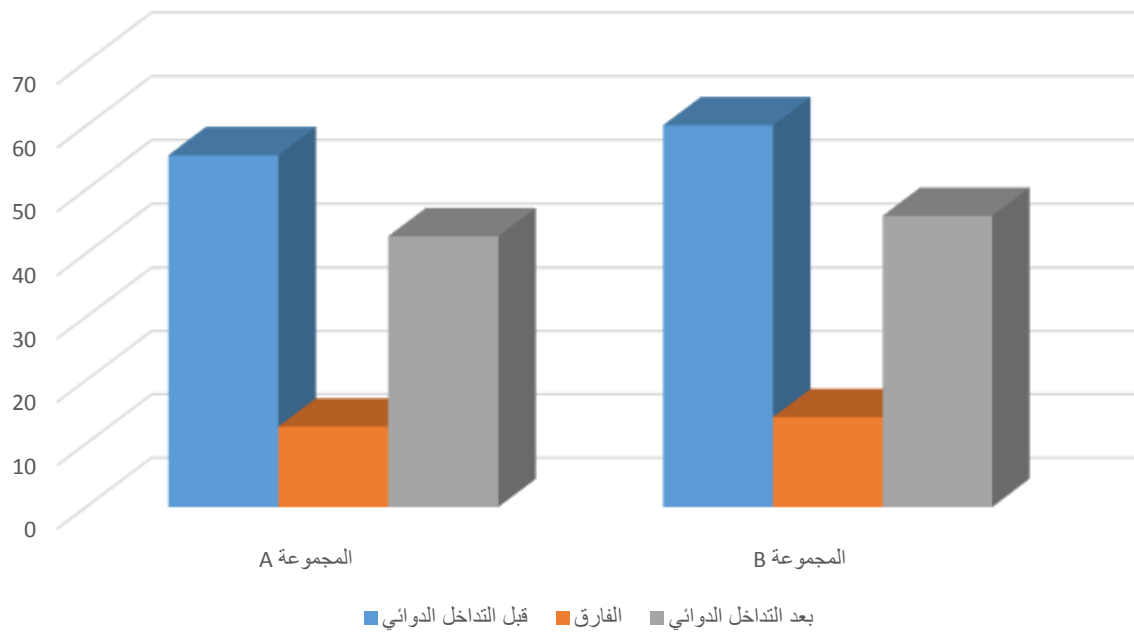
الجدول (4): القياسات البولية للمرضى في كلتا مجموعتي الدراسة قبل التداخل الدوائي وبعده 3 أشهر:

P-Value	المجموعة B			المجموعة A			
	الفارق	بعد	قبل	الفارق	بعد	قبل	
0.15	14.2-	± 45.9 10.6	17.9 ± 60.1	12.7-	5.7 ± 42.7	± 55.4 20.3	متوسط PVR (مل)
0.88	5.02 +	± 12.23 2.01	1.3 ± 7.21	4.26 +	2.3 ± 11.79	1.5 ± 7.53	متوسط Qmax (مل/ثا)
0.002	3.32-	± 1.56 0.32	0.51 ± 4.88	2.13-	0.44 ± 2.54	± 4.67 0.36	متوسط درجة QOL
0.09	3.08-	± 2.41 1.91	5.03 ± 5.49	2.89-	2.21 ± 2.56	± 5.45 4.91	متوسط درجات IPSS-V
0.001	8.7-	± 3.51 1.74	± 12.21 2.57	4.66-	2.94 ± 7.32	± 11.98 3.11	متوسط درجات IPSS-S
0.001	11.78-	± 5.92 3.92	4.71 ± 17.7	7.55-	4.1 ± 9.88	± 17.43 3.52	متوسط درجة IPSS الكلي
0.001	4.61-	1.3 ± 2.81	1.8 ± 7.42	3.16-	1.9 ± 3.65	2.4 ± 6.81	متوسط درجة OABSS
0.001	2-	0.5 ± 0.9	0.45 ± 2.9	1.4-	0.3 ± 1.7	0.71 ± 3.1	متوسط عدد مرات التبول (ليلاً)

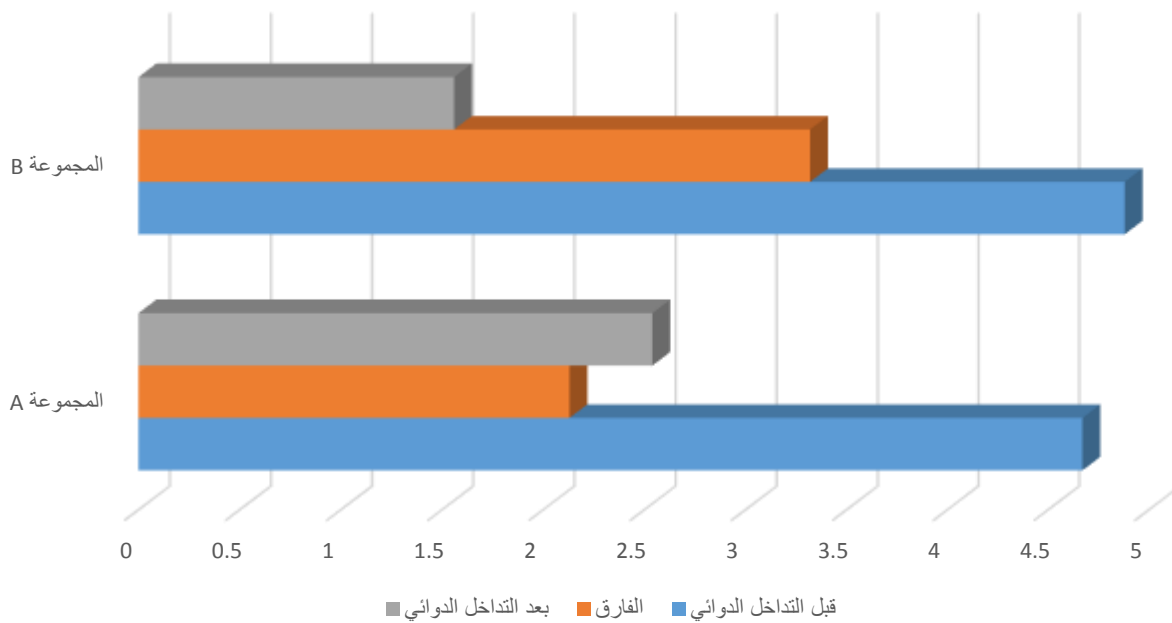
المخطط البياني (3): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط PVR قبل التداخل الدوائي وبعده



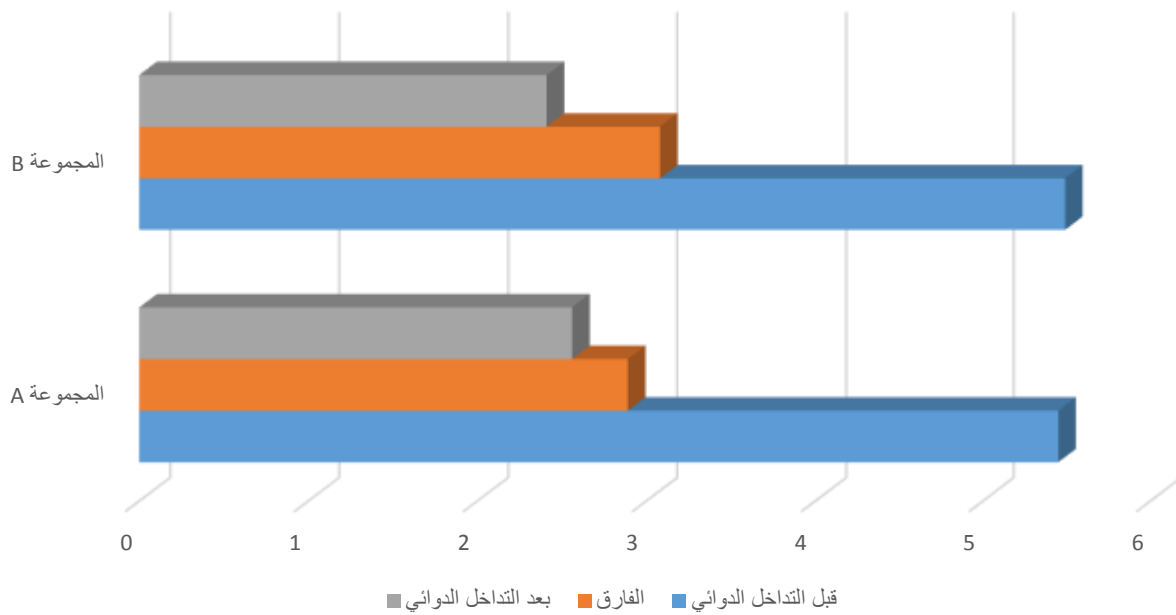
المخطط البياني (٤): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط Qmax قبل التداخل الدوائي وبعده



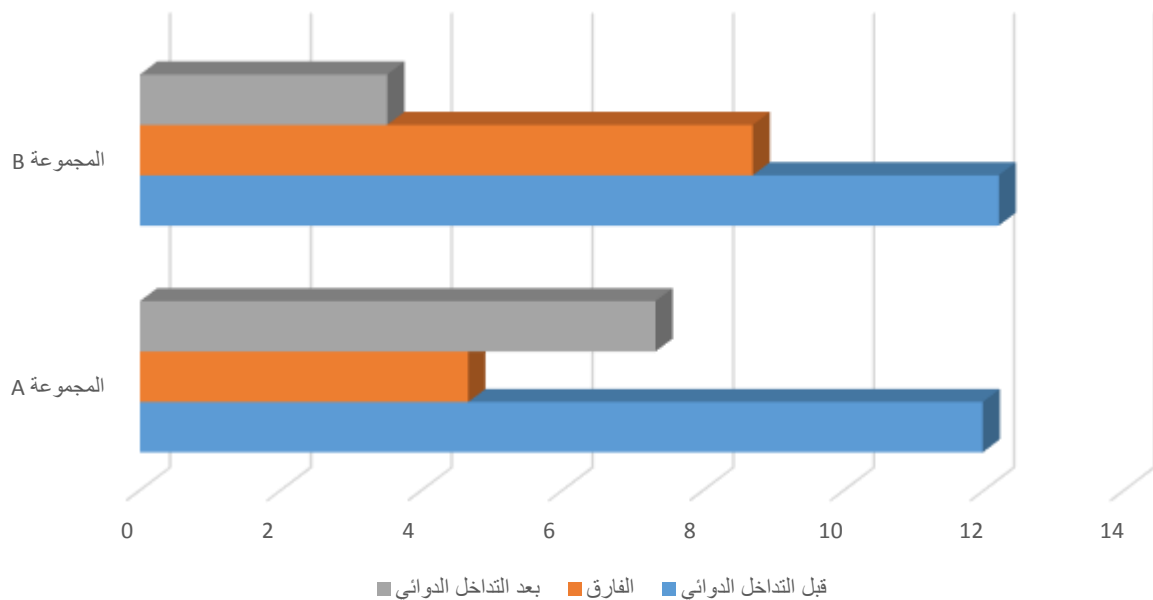
المخطط البياني (٥): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط QOL قبل التداخل الدوائي وبعده



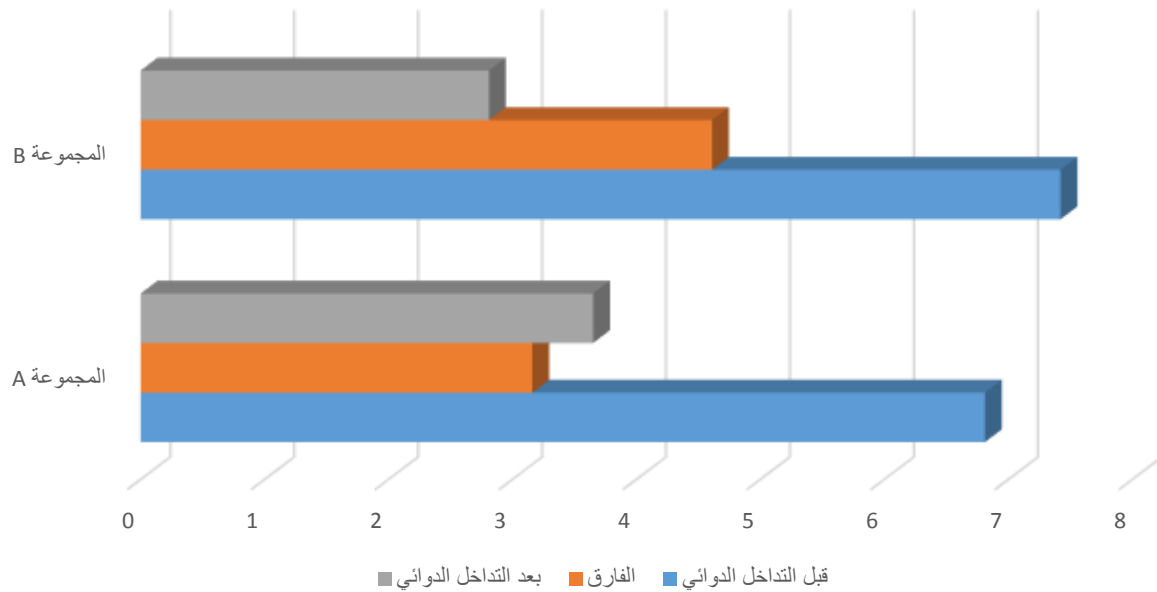
المخطط البياني (٦): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط IPSS-V قبل التدخل الدوائي وبعده



المخطط البياني (٧): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط IPSS-S قبل التدخل الدوائي وبعده



المخطط البياني (٨): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط OABSS قبل التداخل الدوائي وبعده



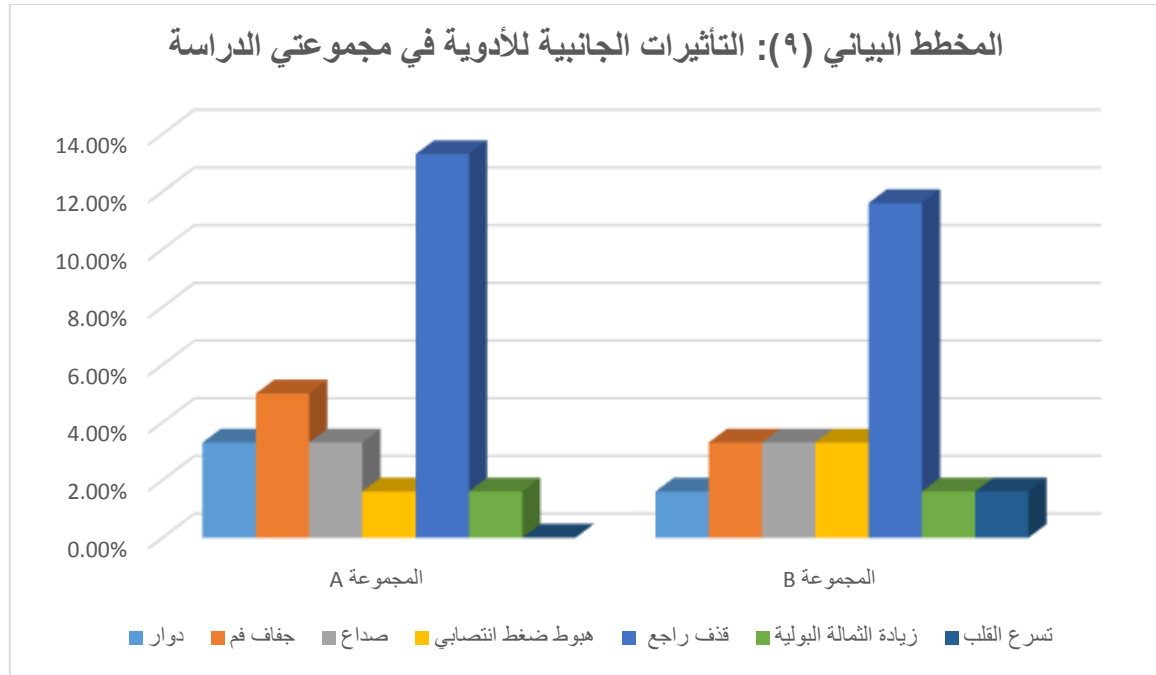
5.3 التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعتي الدراسة:

لا يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث التأثيرات الجانبية التالية للعلاج الدوائي، مع ملاحظة أن أشيعها القذف الراجع في كلتا المجموعتين (نظراً لاستخدام التامسولوسين في كلتا المجموعتين).

رغم أن الميرابيغرون ناهض لمستقبلات بيتا إلا أننا لم نلاحظ حدوث تسرع القلب سوى لدى مريض واحد بنسبة 1.6%، ولم يؤدِ العلاج به إلى زيادة الثمالة البولية سوى لدى مريض واحد (1.6%).

الجدول (5): التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعتي الدراسة:

P Value	المجموعة B	المجموعة A	
0.05 <	1 (1.6%)	2 (3.3%)	دوار
	2 (3.3%)	3 (5%)	جفاف فم
	2 (3.3%)	2 (3.3%)	صداع
	2 (3.3%)	1 (1.6%)	هبوط ضغط انتصابي
	7 (11.6%)	8 (13.3%)	قذف راجع
	1 (1.6%)	1 (1.6%)	زيادة الثمالة البولية
	1 (1.6%)	-	تسرع القلب



4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

في دراستنا هذه، تفوق العلاج التشاركي (تامسولوسين + ميرابيجرون) على العلاج المفرد (تامسولوسين لوحده) من حيث التحسين في OABSS و Total IPSS بما في ذلك IPSS-S، والتبول الليلي. كانت التأثيرات الجانبية المرتبطة بهذه المشاركة الدوائية أصغر ولم تؤدِّ لإيقاف الدواء لدى أي من المرضى. يمكن اعتبار العلاج التشاركي بالتامسولوسين مع الميرابيجرون فعالاً وآمناً مقارنةً بالعلاج الأحادي بالتامسولوسين في تحسين أعراض OAB الناجم عن ضخامة البروستات الحميدة. ولاستخلاص النتائج بشكل أفضل، تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Kakizaki وزملاؤه^[16] المنشورة عام 2019، ودراسة Singh وزملاؤه^[17] المنشورة عام 2020.

1.4 المقارنة مع دراسة Singh وزملاؤه:

شملت دراسة Singh وزملاؤه 80 مريض تم تقسيمهم بالتساوي إلى مجموعتين:

- المجموعة (A): 40 مريض تناولوا التامسولوسين 0.4 ملغ يومياً لمدة شهرين .
- المجموعة (B): 40 مريض تناولوا التامسولوسين 0.4 ملغ + ميرابيجرون 50 ملغ لمدة شهرين.

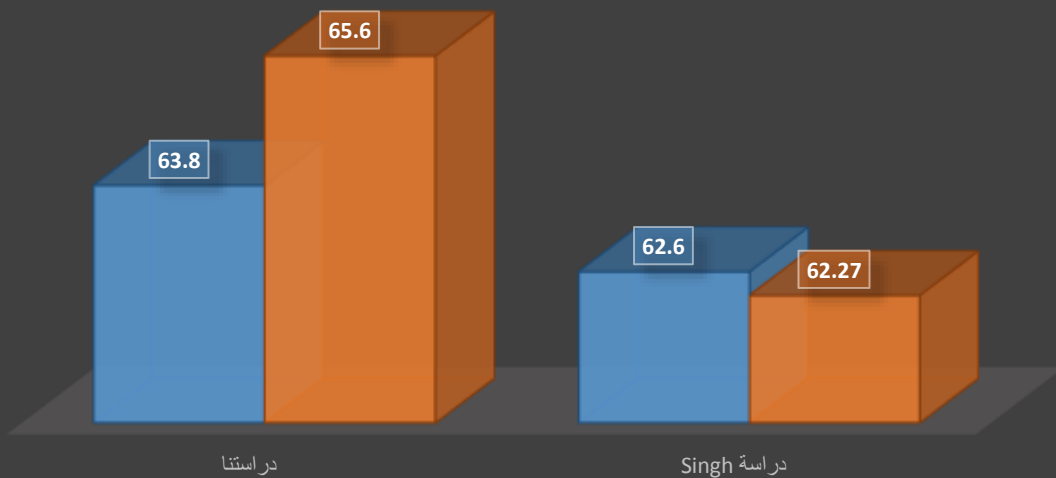
فاق عدد المرضى في دراستنا (120 مريض) عدد المرضى في دراسة Singh وزملاؤه (80 مريض). متوسط أعمار المرضى كان متقارب بين دراستنا ودراسة Singh في كلتا المجموعتين (العقد السابع من العمر)، كذلك في كلتا الدراستين كان الدرجة الثانية من Prsotatomegaly grade هي الأشيع، حيث شكلت نسبة 70.8% من مجمل مرضى دراستنا و 58.75% من مجمل مرضى دراسة Singh وزملاؤه.

الجدول (6): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث العمر وحجم البروستات:

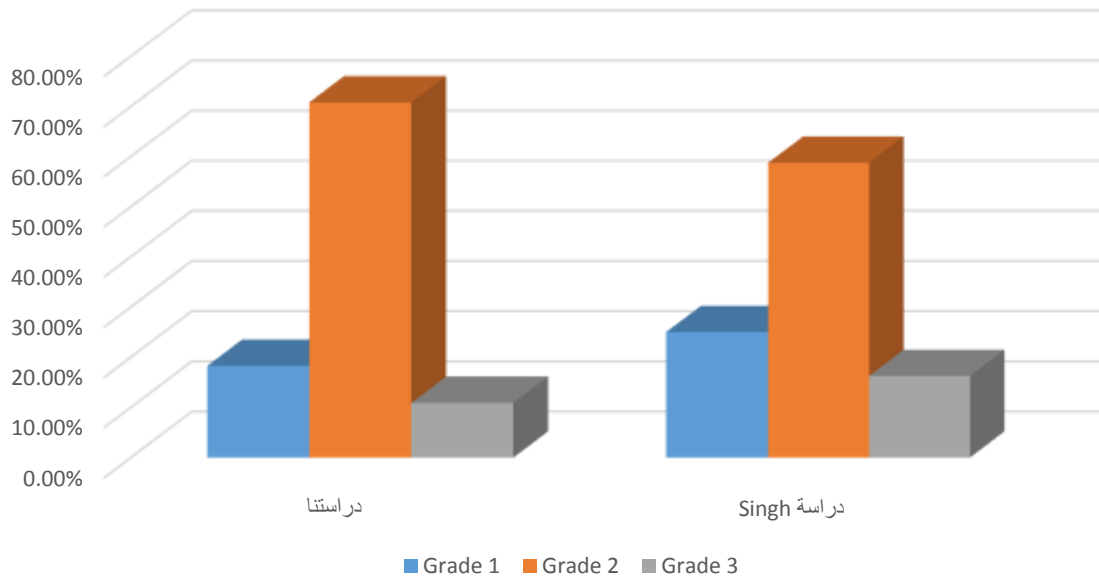
دراسة Singh		دراستنا			
المجموعة B	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة A		
40	40	60	60	عدد المرضى	
10.01 ± 62.27	10.13 ± 62.6	5.2 ± 65.6	6.7 ± 63.8	متوسط العمر	
8 (20%)	12 (30%)	10 (16.6%)	12 (20%)	1	Prostatomegaly grade
25 (62.5%)	22 (55%)	43 (71.6%)	42 (70%)	2	
7 (17.5%)	6 (15%)	7 (11.8%)	6 (10%)	3	

المخطط البياني (١٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة SINGH من حيث متوسط عمر المرضى

مجموعة العلاج التشاركي مجموعة العلاج المفرد



المخطط البياني (١١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث حجم البروستات



متوسط الثمالة البولية كان أعلى في دراسة Singh منه في دراستنا، لكن وجدنا في كلا المجموعتين تناقص في الثمالة البولية دون أن يؤدي استرخاء العضلات الملساء للمثانة الناجم عن تأثير الميرابيجرون في زيادة هامة إحصائياً في كمية الثمالة البولية في أي من الدراستين.

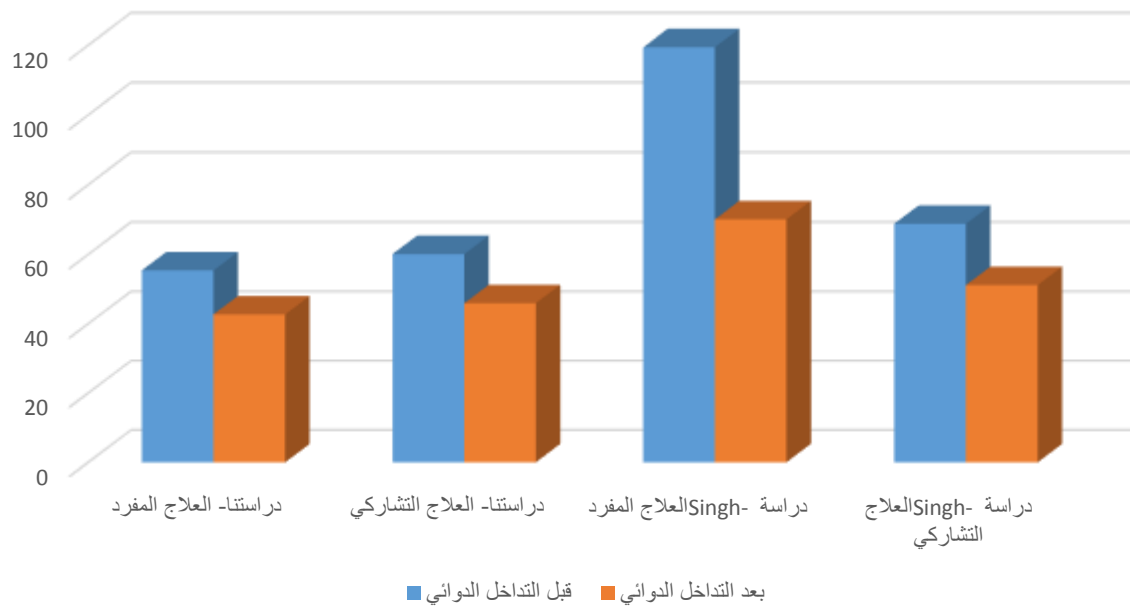
لاحظ Singh وزملاؤه وجود تحسن هام وذو دلالة إحصائية ($P = 0.001$) في متوسط Q_{max} عند استخدام العلاج التشاركي فضلاً عن العلاج المفرد، لكن قد يُفسر ذلك بكون المرضى في مجموعة التداخل المشترك كان لديهم متوسط Q_{max} أقل من مجموعة العلاج المفرد قبل التداخل الدوائي (7.94 مقابل 10.03 مل/ثا)، مما يؤكد وجود تحيز في دراستهم من ناحية Q_{max} ، بالمقابل لم نلاحظ في دراستنا أي تفوق واضح للعلاج التشاركي على العلاج المفرد من حيث متوسط Q_{max} بعد التداخل الدوائي.

تحسنت قيم T-PSSI و PSSI-S و OABSS و OoL وعدد مرات التبول الليلي بشكل أفضل في مجموعة العلاج التشاركي في كلتا الدراستين مع وجود دلالة هامة إحصائياً لكل منها. أيضاً اتفقت كلتا الدراستين بعدم وجود تأثير واضح أو أفضلية واضحة للعلاج التشاركي على العلاج المفرد عند تقييم IPSS-V.

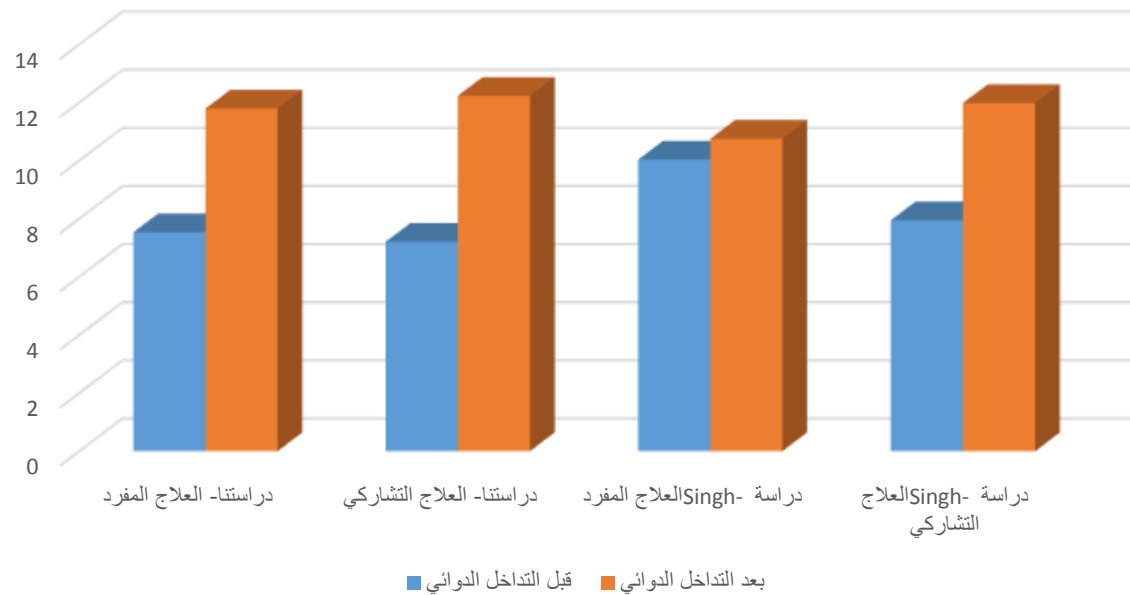
الجدول (7): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث القياسات البولية للمرضى بعد التداخل الدوائي:

دراسة Singh				دراستنا				
المجموعة B		المجموعة A		المجموعة B		المجموعة A		
الفارق	بعد التداخل	الفارق	بعد التداخل	الفارق	بعد التداخل	الفارق	بعد التداخل	
± 51.17 51.32	± 68.79 58.38	± 70.07 49.08	± 119.39 79.35	± 45.9 10.6	± 60.1 17.9	± 42.7 5.7	± 55.4 20.3	PVR
0.136				0.15				
± 11.98 3.98	± 7.94 4.03	± 10.75 7.02	± 10.03 8.03	± 12.23 2.01	± 7.21 1.3	± 11.79 2.3	± 7.53 1.5	Qmax
0.001				0.88				
± 1.82 0.55	± 4.88 0.52	± 2.65 0.95	± 5.03 0.92	± 1.56 0.32	± 4.88 0.51	± 2.54 0.44	± 4.67 0.36	QOL
0.001				0.002				
± 2.48 2.84	± 5.85 5.09	± 2.88 2.9	± 5.88 4.81	± 2.41 1.91	± 5.49 5.03	± 2.56 2.21	± 5.45 4.91	IPSS-V
0.752				0.09				
± 3.27 1.26	± 12.68 2.71	± 6.38 2.16	± 10.97 3.02	± 3.51 1.74	± 12.21 2.57	± 7.32 2.94	± 11.98 3.11	IPSS-S
0.001				0.001				
± 5.72 3.46	± 18.45 6.12	± 9.07 3.81	± 16.55 6.19	± 5.92 3.92	± 17.7 4.71	± 9.88 4.1	± 17.43 3.52	T-IPSS
0.001				0.001				
± 2.33 1.82	± 7.95 2.8	± 4.53 1.88	± 6.75 2.08	± 2.81 1.3	± 7.42 1.8	± 3.65 1.9	± 6.81 2.4	OABSS
0.001				0.001				
± 0.70 0.69	± 5.75 2.03	± 2.33 1.29	± 3.9 1.35	0.5 ± 0.9	± 2.9 0.45	0.3 ± 1.7	± 3.1 0.71	التبول الليلي
0.001				0.001				

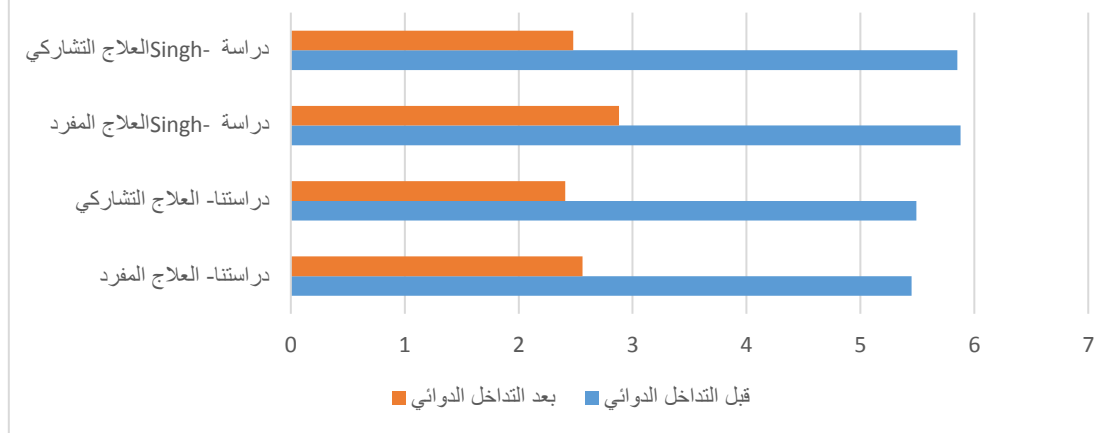
المخطط البياني (١٢): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط PVR قبل التداخل الدوائي وبعده (مل)



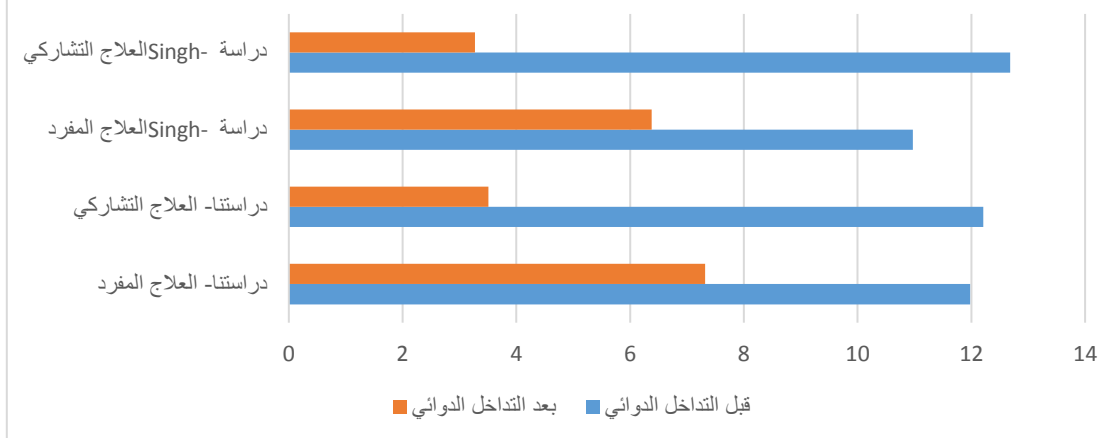
المخطط البياني (١٣): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط Qmax قبل التداخل الدوائي وبعده (مل/ثا)



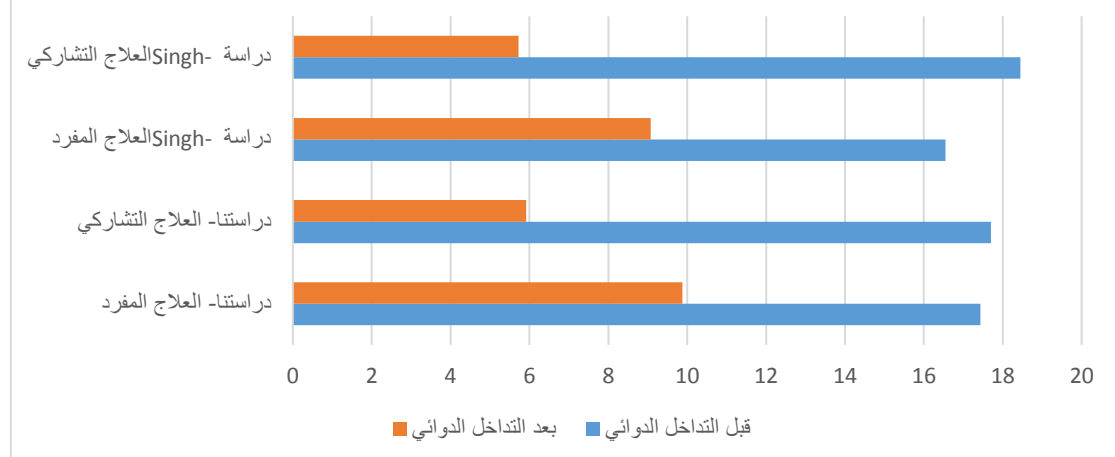
المخطط البياني (١٤): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط IPSS-V قبل التداخل الدوائي وبعده



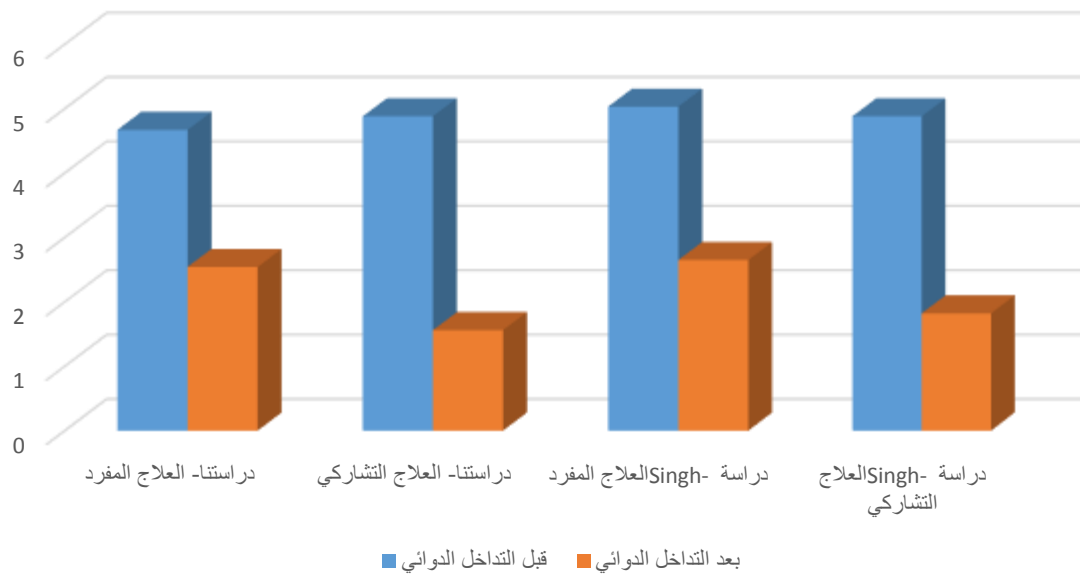
المخطط البياني (١٥): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط IPSS-S قبل التداخل الدوائي وبعده



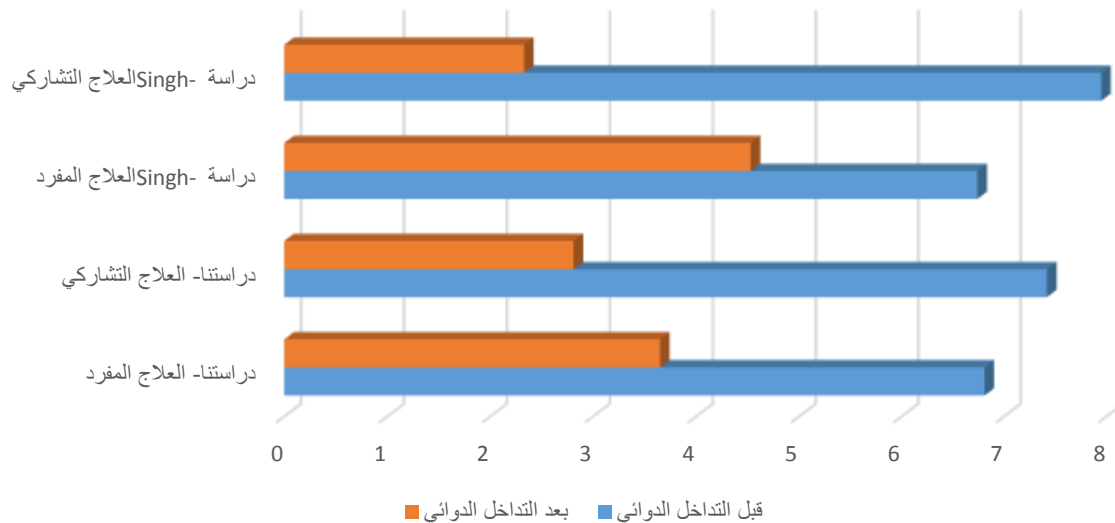
المخطط البياني (١٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط T-IPSS قبل التداخل الدوائي وبعده



المخطط البياني (١٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط QOL قبل التداخل الدوائي وبعده



المخطط البياني (١٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Singh من حيث متوسط OABSS قبل التداخل الدوائي وبعده



2.4 المقارنة مع دراسة Kakizaki وزملاؤه:

شملت دراسة Kakizaki وزملاؤه 568 مريض تم تقسيمهم إلى مجموعتين:

- المجموعة (A): 283 مريض تناولوا التامسولوسين 0.4 ملغ يومياً
 - المجموعة (B): 282 مريض تناولوا التامسولوسين 0.4 ملغ + ميرابيجرون 50 ملغ يومياً.
- فاق عدد المرضى في دراسة Kaakizaki وزملائه (568 مريض) عدد المرضى في دراستنا (120 مريض). متوسط أعمار المرضى كان متقارب بين دراستنا ودراسة Kakizaki في كلتا المجموعتين (العقد السابع من العمر)، أما بالنسبة لمتوسط حجم البروستات فكان أكبر في دراستنا في كلتا المجموعتين (44.3 و 45.1) منه في دراسة Kakizaki (31.13 و 30.86).

الجدول (8): المقارنة بين دراستنا ودراسة Kakizaki من حيث العمر وحجم البروستات:

دراسة Kakizaki		دراستنا		
المجموعة B	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة A	
282	283	60	60	عدد المرضى
8.5 ± 65.3	9.0 ± 65.6	5.2 ± 65.6	6.7 ± 63.8	متوسط العمر
12.55 ± 30.86	10.18 ± 31.13	5.2 ± 45.1	6.1 ± 44.3	متوسط حجم البروستات

لم يستخدم Kakizaki وزملاؤه أي من المقاييس التالية (QOL، OABSS، IPSS) في تقييم فعالية استخدام الميرابيجرون، بل اعتمدوا فقط على دراسة الأعراض بشكل منفصل، حيث لاحظوا وجود تناقص في عدد مرات التبول خلال 24 ساعة في كلتا مجموعتي الدراسة مع وجود أفضلية للعلاج التشاركي ووجود دلالة إحصائية هامة ($P= 0.001$). رغم أن العلاج التشاركي أدى إلى تحسن في الإلحاح، سلس البول الإلحاحي والبول الليلي لكن لم يكن ذي فارق إحصائي هام عن مجموعة العلاج المفرد.

الجدول (9): تأثير استخدام الميرابيجرون على الأعراض البولية في دراسة Kakizaki:

P-value	مجموعة العلاج التشاركي		مجموعة العلاج المفرد		
	مدى التغير	القيمة القاعدية	مدى التغير	القيمة القاعدية	
0.001	(-1.65,-0.89) -1.27	2.24 ± 10.40	(-1.13,-0.38) -0.75	2.36 ± 10.76	عدد مرات التبول/24 سا
0.112	(-2.89,-2.02) -2.46	2.32 ± 3.99	(-2.61,-1.74) -2.17	2.40 ± 4.18	الإلحاح
0.186	0.75	0.77 ± 1.03	-0.65	1.46 ± 1.91	سلس البول الإلحاحي
0.646	(-0.47,-0.11) -0.29	0.94 ± 1.72	(-0.43,-0.08) -0.26	1.05 ± 1.91	البوال الليلي

كان استخدام الميرابيجرون في العلاج جيد التحمل من قبل المرضى حيث لوحظ حدوث تسرع قلب لدى مريضين فقط بنسبة 0.7%، وكانت أشيع التأثيرات الجانبية هي حس عدم الارتياح في البطن بنسبة 6.4% (18 مريض).

5. الاستنتاجات:

- تؤثر الأعراض البولية السفلية (أعراض المثانة مفرطة الفعالية) المتعلقة بضخامة البروستات الحميدة بشدة على جودة الحياة لدى المرضى وتتنوع عدة مقاييس للتعبير عن هذه الأعراض منها QOL و IPSS و OABSS.
- لا فارق هام إحصائياً بين العلاج المفرد (التامسولوسين لوحده) والعلاج المشترك (التامسولوسين والميرابيجرون) من حيث الثمالة البولية و Qmax. أي أن رغم دور الميرابيجرون في إرخاء العضلة الدافعة للمثانة إلا أنه لم يؤدِ إلى مشاكل تبويلية متعلقة بزيادة كمية الثمالة البولية أو تناقص معدل الرشق البولي الأعظمي.

- يؤدي العلاج المشترك (التامسولوسين والميرابيجرون) إلى تحسن جودة الحياة لدى مرضى الأعراض البولية السفلية، عبر التقليل من شدة هذه الأعراض كما تم تمثيلها من خلال مشعر QOL و IPSS (خاصة IPSS-S) و OABSS، بنسبة أفضل من العلاج المفرد لوحده وذلك مع وجود دلالة إحصائية هامة.
- لم يؤد العلاج المشترك (التامسولوسين والميرابيجرون) إلى زيادة هامة في نسبة التأثيرات الجانبية لدى المرضى، مقارنةً مع العلاج المفرد لوحده.

6. التوصيات:

- نوصي باستخدام العلاج الدوائي المشترك (التامسولوسين + الميرابيجرون) في تدبير ضخامة المثانة الحميدة المترافقة مع أعراض المثانة مفرطة الفعالية، فضلاً عن العلاج المفرد بالتامسولوسين لوحده لما لهذا العلاج من تأثير هام على تحسين جودة الحياة وتقليل من شدة هذه الأعراض وفقاً للمعايير المختلفة المستخدمة لتقييم هذه الأعراض، وذلك في حال عدم وجود مضاد استطباب صريح لاستخدام الميرابيجرون كتسرع القلب وارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط.

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. Homma Y, Gotoh M, Kawauchi A, et al. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2017;24:716–29.
8. Moss MC, Rezan T, Karaman UR, Gomelsky A. Treatment of concomitant OAB and BPH. Curr Urol Rep 2017;18:1.
9. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEP-TUNE trial. Eur Urol 2013;64:1003–12.
10. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O, TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. Low Urin Tract Symptoms 2011;3:29–35.
11. Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Takahashi S, Masumori N. Clinical efficacy and safety of imidafenacin as add-on treatment for persistent overactive bladder symptoms despite alpha-blocker treatment in patients with BPH: the ADDITION study. Urology 2013;82:887–93.
12. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. Urology 2000;55:33–46, discussion 50.
13. Chapple CR, Siddiqui E. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia. Expert Rev Clin Pharmacol 2017;10:131–51.

14. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn* 2014;33:17–30.
15. Ko, K., Yang, Y. D., and Lee, W. K. (2014). Effect of Improvement in Lower Urinary Tract Symptoms on Sexual Function in Men: Tamsulosin Monotherapy vs. Combination Therapy of Tamsulosin and Solifenacin. *Korean J. Urol.* 55, 608–614. doi: 10.4111/kju.2014.55.9.608
16. Kakizaki H, et al. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). *Eur Urol Focus* (2019).
17. IQBAL SINGH, Dibya Behera, Aravind TK, and Sanjay Gupta. Efficacy and safety of tamsulosin versus its combination with mirabegron in the management of benign prostatic Hyperplasia (BPH) with predominantly coexisting overactive bladder symptoms (OABS) - An open label randomised controlled clinical study.
18. Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2017 Jul;4(3):148-151.
19. Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Tzu Chi Med J.* 2017 Apr-Jun;29(2):79-83.
20. Jarvis TR, Chughtai B, Kaplan SA. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl.* 2015 Mar-Apr;17(2):212-6.
21. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol.* 2014 Apr;30(2):170-6.
22. Ng M, Leslie SW, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. [Updated 2024 Oct 20]
23. 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
24. Rukstalis DB. Pelvic ultrasound evaluation for benign prostatic hyperplasia: prediction of obstruction. *Curr Urol Rep.* 2014 May;15(5):403.
25. Bo M, Ventura M, Marinello R, Capello S, Casetta G, Fabris F. Relationship between Prostatic Specific Antigen (PSA) and volume of the prostate in the Benign Prostatic Hyperplasia in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Sep;47(3):207-11
26. 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.
27. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int.* 2010 Feb;105(4):502-7.
28. Kaplan SA, Kohler TS, Kausik SJ. Noninvasive Pressure Flow Studies in the Evaluation of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review of 50,000 Patients. *J Urol.* 2020 Dec;204(6):1296-1304.

29. Madsen FA, Bruskewitz RC. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 1995;13(1):14-6.
30. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2009 Jan;19(1):3-6.
31. Parsons JK, Dahm P, Köhler TS, Lerner LB, Wilt TJ. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline Amendment 2020. *J Urol.* 2020 Oct. 204 (4):799-804.
32. Jung JH, Kim J, MacDonald R, Reddy B, Kim MH, Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 22. 11:CD012615.
33. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2018 Jan;5(1):28-32.
34. Gallegos PJ, Frazee LA. Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy.* 2008 Mar;28(3):356-65
35. Jackson EM, Khooblal P, Lundy SD, Bajic P. A Review of Combined Phosphodiesterase-5-Inhibitors and α -Blockers versus Phosphodiesterase-5-Inhibitors Alone for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Arab J Urol.* 2023 Jun 13;22(1):13-23
36. Kang TW, Kim SJ, Kim MH, Jung JH. Beta 3 Adrenoreceptor Agonist for the Management of Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review. *Int Neurourol J.* 2021 Sep;25(3):182-191.
37. Csikós E, Horváth A, Ács K, Papp N, Balázs VL, Dolenc MS, Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Protti M, Mercolini L, Horváth G, Farkas Á, On Behalf Of The Oeonom. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. *Molecules.* 2021 Nov 25;26(23):7141.
38. Alexander CE, Scullion MM, Omar MI, Yuan Y, Mamoulakis C, N'Dow JM, Chen C, Lam TB. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 03;12(12):CD009629.
39. Franco JVA, Tesolin P, Jung JH. Update on the management of benign prostatic hyperplasia and the role of minimally invasive procedures. *Prostate Int.* 2023 Mar. 11 (1):1-7.
40. Law YXT, Chen WJK, Shen L, Chua WJ. Is transurethral needle ablation of prostate out of fashion? Outcomes of single session office-based transurethral needle ablation of prostate in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Investig Clin Urol.* 2019 Sep;60(5):351-358.
41. Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high- intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000 Jun;37(6):687-94.
42. Kang TW, Jung JH, Hwang EC, Borofsky M, Kim MH, Dahm P. Convective radiofrequency water vapour thermal therapy for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 25;3(3):CD013251.
43. Munien K, Leslie SW, Desai D. Water Vapor Thermal Ablation of the Prostate. [Updated 2024 Jan 10].

44. Son H, Song SH, Paick JS. Current laser treatments for benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2010 Nov;51(11):737-44.
45. Jones P, Rai BP, Aboumarzouk O, Somani BK. UroLift: a new minimally-invasive treatment for benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2016 Dec;8(6):372-376.
46. Lam JS, Volpe MA, Kaplan SA. Use of prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia in high-risk patients. *Curr Urol Rep*. 2001 Aug;2(4):277-84.
47. Naidu SG, Narayanan H, Saini G, Segaran N, Alzubaidi SJ, Patel IJ, Oklu R. Prostate Artery Embolization-Review of Indications, Patient Selection, Techniques and Results. *J Clin Med*. 2021 Oct 31;10(21):5139.
48. Obi AO, Odo C, Ogolo DE, Okeke CJ, Ulebe AO, Afogu EN. Open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: A critical analysis of patient presentation and surgical outcomes in a contemporary series. *Niger J Clin Pract*. 2023 Sep;26(9):1326-1334.

Abstract

- **The aim:** The aim of this study was to investigate the efficacy of using tamsulosin alone versus the combination of tamsulosin and mirabegron in the management of lower urinary symptoms associated with OAB due to BPH, in addition to investigating the incidence of adverse effects of each drug class used in this treatment.
- **Materials and Methods:** A prospective cohort study, in which patients were randomly assigned to two treatment groups. The study included patients diagnosed with uncomplicated benign prostatic hyperplasia (BPH) who indicated conservative treatment. Patient data and information were recorded initially, and they were then followed up for 3 months after the drug intervention with ultrasound, symptoms, and clinical examination in the urology clinic to assess the resulting complications, need for additional procedures, and quality of life for each drug intervention.
- **Results:** The study included 120 patients, who were equally divided into two treatment groups (tamsulosin alone or tamsulosin + mirabegron). The mean age of patients in both groups was within the seventh decade. The prostate volume was within the range of 41-60 cc for the majority of patients in both groups. Both treatment modalities resulted in a decrease in urinary residual volume and an improvement in Qmax. Combination therapy resulted in a statistically significant improvement in quality of life, IPSS (especially IPSS-S), OABSS, and nocturia compared to monotherapy, without a significant increase in the incidence of side effects.
- **Conclusion:** Combination therapy (Tamsulosin + Mirabegron) is preferable to tamsulosin monotherapy for the management of BPH symptoms associated with overactive bladder symptoms.
- **Keywords:** Tamsulosin, Mirabegron, Benign Prostatic Hyperplasia, Overactive Bladder

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Surgery



Efficacy of Tamsulosin alone versus its combination with Mirabegron in the management of benign prostatic hyperplasia with coexisting overactive bladder symptoms

Medical research achieved to get the master degree in Urology

Supervised by:

Prof. Muhamad Al-Tawil

Department Head:

Prof. Salah Al-Dien Ramadan

Student:

Mohammad Shbli

2025