บทความฟื้นวิชา

ผลของยากลุ่ม 5 Alpha Reductase Inhibitor ต่อภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุมาจากโรคต่อมลูกหมากโต

บรรณกิจ โลจนาภิวัฒน์ พ.บ.*

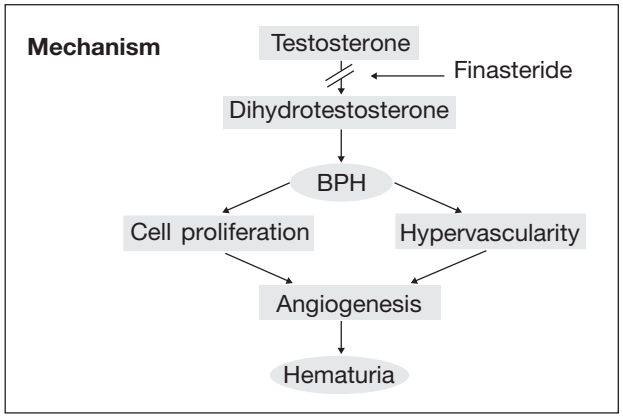
ภาวะปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) เป็นภาวะที่มีผลด้านลบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยซึ่งภาวะนี้เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องมาพบแพทย์บ่อยครั้ง และพบว่าร้อยละ 12 ของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมาก และในการค้นหาสาเหตุของการมีปัสสาวะเป็นเลือดพบว่า โรคต่อมลูกหมากโต หรือ BPH เป็นสาเหตุของความผิดปกตินี้ร้อยละ 20 ส่วนอุบัติการณ์ของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดหลังการผ่าตัด transurethral resection of prostate (TUR-P) ยังไม่มีรายงานแน่ชัด แต่จากการติดตามผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่มีปัสสาวะเป็นเลือด กรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา พบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยจะมีอาการกลับเป็นใหม่ในระยะเวลา 1 ปี และในจำนวนนี้ร้อยละ 30 จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยวิธีการผ่าตัด

การรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจากโรค BPH มักเริ่มด้วยการแนะนำให้จำกัดกิจกรรม การใส่สายสวนท่อปัสสาวะ ซึ่งบางครั้งจำเป็นต้องรักษาร่วมกับการต่อ continuous bladder irrigation หรือร่วมกับการรับประทานยากลุ่ม fibrolytic เช่น ยา amniocaproic acid กรณีที่การรักษาแบบประคับประคองไม่ได้ผล ผู้ป่วยมักได้รับการรักษาโดยวิธีการผ่าตัด เช่น การผ่าตัด transurethral resection of prostate gland (TUR-P) หรือการผ่าตัด laser บริเวณต่อมลูกหมาก

กลไกของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจากโรค benign prostatic hyperplasia (BPH)

ในผู้ป่วยชายทั่วไปจะมีฮอร์โมน testosterone ในร่างกาย ซึ่งฮอร์โมน testosterone จะถูกเปลี่ยนเป็นฮอร์โมน dihydrotestosterone (DHT) โดยเอนไซม์ 5∝ reductase ซึ่งฮอร์โมน DHT มีผลในการทำให้เกิดภาวะ BPH โดยที่หลังการเกิด BPH จะมีภาวะ cell proliferation และภาวะ hypervascularity ในต่อมลูกหมากเป็นผลให้เกิดภาวะ angiogenesis ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะเลือดออกในปัสสาวะ ยา finasteride เป็นยากลุ่ม 5∝ reductase inhibitor (5ARI) มีผลในการยับยั้งการเปลี่ยนฮอร์โมน testosterone เป็นฮอร์โมน dihydrotestosterone จึงสามารถยับยั้งการเกิดภาวะ angiogenesis ซึ่งมีผลให้ภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจาก BPH ลดลง (รูปที่ 1)

* *คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่*



รูปที่ 1 *แสดงกลไกการเกิด hematuria ใน BPH และการยับยั้ง hematuria ด้วย finasteride*

กลไกของยากลุ่ม 5 alpha reductase inhibitor (5ARI) ในการรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจาก BPH

- **Prostate involution**

ยากลุ่ม 5ARI ออกฤทธิ์ทำให้ต่อมลูกหมากมีขนาดเล็กลง ซึ่งเป็นกลไกทั่วไปในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโต (BPH)

- **Rapid decrease vascular endothelial growth factor, vascular permeability factor**

ยากลุ่ม 5ARI ทำให้ระดับ vascular endothelial growth factor และ vascular permeability factor ในต่อมลูกหมากลดลงอย่างรวดเร็ว เป็นผลให้การบวมตัวของ extravascular space ในต่อมลูกหมาก และ intravascular pressure ในต่อมลูกหมากลดลงหลังได้รับยา finasteride

- **Decreases angiogenesis**

ยากลุ่ม 5ARI ทำให้เกิดการลดจำนวนของ suburethral prostatic microvessel อย่างรวดเร็ว

จากกลไกทั้ง 3 กลไกนี้ พบว่า กลไกการลดลงของ vascular endothelial growth factor และ vascular permeability factor และกลไกการลดลงของภาวะ angiogenesis เป็นกลไกที่สำคัญในการรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจาก BPH

รายงานเกี่ยวกับการใช้ finasteride ในการรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจาก BPH เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995 โดย Puchner และคณะ[1] รายงานผู้ป่วย 18 ราย ที่รับประทานยา finasteride วันละ 5 มิลลิกรัม เพื่อรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจากโรค BPH มีผู้ป่วยจำนวน 12 รายที่มีการติดตามผลการรักษาเป็นเวลานานกว่า 3 เดือน พบผู้ป่วย 11 รายมีอาการดีขึ้น โดยผู้รายงานได้สรุปผลการศึกษาว่า ยา finasteride มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจากโรค BPH ซึ่งมีประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคทางอายุรกรรมที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการผ่าตัด Carlin[2] และ Miller[3] รายงานการใช้ finasteride วันละ 5 มิลลิกรัม เพื่อรักษาภาวะผิดปกตินี้ พบว่ายา finasteride มีประโยชน์ในการรักษาภาวะเลือดออกในปัสสาวะจากโรค BPH ซึ่งผู้รายงานแนะนำให้ใช้ยานี้เป็นการรักษาวิธีแรกเพื่อทดแทนการผ่าตัด TUR-P หรือการให้ฮอร์โมน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ obstructive uropathy และผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก

Delakas และคณะ[4] รายงานผลของยา finasteride ในการรักษาภาวะผิดปกตินี้โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 22 เดือน เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา finasteride กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะปัสสาวะเป็นเลือดซ้ำพบร้อยละ 12 ต่อร้อยละ 77 ตามลำดับ

ในปี ค.ศ. 2000 Foley และคณะ รายงานลักษณะของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดและผลของยา finasteride ในการรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือด โดยการศึกษาผู้ป่วยที่มีปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจาก BPH อย่างน้อย 2 ครั้ง ภายใน 6 เดือน โดยแบ่งความรุนแรงของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดเป็น 3 ระดับ คือ minor, moderate และ severe โดยที่ระดับ minor เป็นลักษณะที่มีปัสสาวะเป็นเลือดออกมาครั้งเดียวและมีลิ่มเลือดจำนวนเล็กน้อย ระดับ moderate คือภาวะปัสสาวะเป็นเลือดหลายครั้งใน 24 ชั่วโมง แต่อาการหายเองภายใน 1 วัน ส่วนระดับ severe เป็นระดับที่มีความรุนแรงกระทั่งผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องปัสสาวะไม่ออกจากภาวะอุดตันของลิ่มเลือดและผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะหรือได้รับการส่องกล้อง cystoscopy เพื่อเอาลิ่มเลือดออก หลังการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ finasteride มีจำนวนผู้ป่วยที่มีเลือดออกและระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา

ในปี ค.ศ. 2002 Hochberg และคณะ[5] รายงานการวิจัยที่มีความสำคัญอย่างมากในการบอกพยาธิสภาพของการเกิดภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจากโรค BPH โดยศึกษาผู้ป่วยจำนวน 22 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคต่อมลูกหมากโต (BPH) โดยการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่นๆ การศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกกลุ่มควบคุม จำนวน 12 รายกลุ่มที่สองเป็นกลุ่มที่ได้รับ finasteride ขนาด 5 มิลลิกรัม ทุกวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 10 ราย หลังจาก 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการผ่าตัด TUR-P หรือการผ่าตัด suprapubic prostatectomy แล้วทำการส่งชิ้นเนื้อเป็น 2 ส่วน คือ ส่วน prostatic urethra และส่วนเนื้อ BPH โดยส่งตรวจ hematoxylin and eosin (H+E) และ monoclonal immunohistochemical antibody CD-34 ซึ่งเป็นตัววิเคราะห์ microvessel density จากการตรวจพบว่าจำนวน microvessel density ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในส่วนของ suburethra (prostatic urethra) แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ microvessel density ในส่วนของเนื้อต่อมลูกหมาก (ตารางที่ 1) สรุปจากการศึกษานี้พบว่า suburethral prostatic microvessel density ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับ finasteride 5 มิลลิกรัมทุกวัน ซึ่งสามารถอธิบายกลไกของ finasteride ในการรักษาภาวะผิดปกตินี้ Pareek และคณะ[6] รายงานผลของ finasteride ต่อ vascular endothelial growth factor ซึ่งเป็น angiogenesis stimulator และ microvessel density บริเวณต่อมลูกหมากหลังได้รับยา finasteride โดยศึกษาผู้ป่วย 24 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 12 ราย กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ได้รับ finasteride 6 สัปดาห์ กลุ่มที่สองเป็นกลุ่ม control พบว่าหลังการผ่าตัด TUR-P กลุ่มที่ได้รับ finasteride พบจำนวน suburethral vascular endothelial growth factor และ suburethral microvessel density ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม control Kaya และคณะ[7] ศึกษาเปรียบเทียบ microvessel density ในเนื้อเยื่อต่อมลูกหมากของหนูทดลองที่ได้รับยา finasteride, bicalutamide และหลังการทำ castration เปรียบเทียบกับกลุ่ม control ที่ระยะเวลา 28 วันหลังได้รับยาหรือหลังการทำ castration โดยตรวจหาค่า microvessel density พบว่าการทำ castration สามารถลดจำนวน microvessel density ได้มากที่สุด และ finasteride สามารถลด microvessel density ได้เท่ากับยา bicalutamide จากผลการศึกษานี้จึงเป็นการสนับสนุนว่ายา finasteride ออกฤทธิ์ลดจำนวน suburethral microvessel density ซึ่งสามารถลดภาวะเลือดออกในปัสสาวะได้

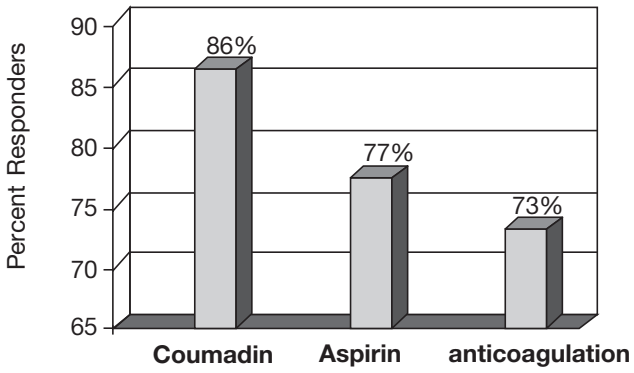
Kearney และคณะ[8] ศึกษาผลของยา finasteride ในการรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจากโรค BPH ในผู้ป่วย BPH ที่รับประทานยา coumodin, aspirin และ anticoagulant อื่นๆ พบว่าหลังได้รับยา finasteride ภาวะปัสสาวะเป็นเลือดหายไปร้อยละ 86, 77 และ 73 ตามลำดับ และผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัด prostatectomy มาก่อนพบอาการปัสสาวะเป็นเลือดหายไปร้อยละ 84 ซึ่งดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัด ที่พบอาการหายไป ร้อยละ 68 และระยะเวลาที่ดีขึ้นของอาการปัสสาวะเลือดจะขึ้นกับขนาดของต่อมลูกหมาก โดยพบว่า ต่อมลูกหมากขนาด 40, 40-100, 100-150 และมากกว่า 150 กรัม จะมีอาการดีขึ้นที่ 2.7, 10.3, 19 และ 45 วัน ตามลำดับ ผลจากการศึกษานี้สรุปได้ว่าในการติดตามผลระยะยาว การใช้ยา finasteride ในผู้ป่วยที่มีปัสสาวะเป็นเลือดจากโรค BPH ที่กินยา anticoagulant ชนิด

ตารางที่ 1 *Mean and maximum microvessel density*

	Control ± SD	Finasteride ± SD	P valve
No Pts	12	10	
Subrethral microvessel density			
Mean	20.2 + 5.3	14.0 + 2.8	< 0.05*
Max	28.8 ± 5.3	18.0 ± 2.9	< 0.05*
BPH microvessel density			
Mean	16.7 + 4.6	17.5 + 2.8	0.9
Max	21.0 ± 6.9	19.9 ± 4.5	0.7

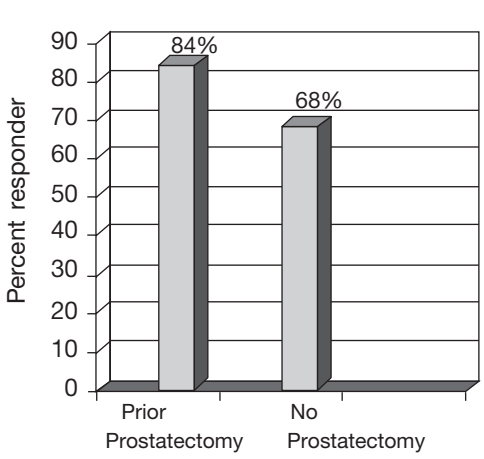
ต่างๆ พบว่าได้ผลดี และผู้ป่วยที่มีต่อมลูกหมากขนาดใหญ่จะใช้เวลาในการตอบสนองต่อยานานกว่าผู้ป่วยที่มีต่อมลูกหมากขนาดเล็ก (รูปที่ 2, 3)

Hagerty และคณะ[9] รายงานการใช้ finasteride ก่อนการผ่าตัด TUR-P เพื่อลดภาวะเสียเลือดขณะผ่าตัด TUR-P โดยศึกษาผู้ป่วย 25 ราย ที่ได้รับ finasteride 2 ถึง 4

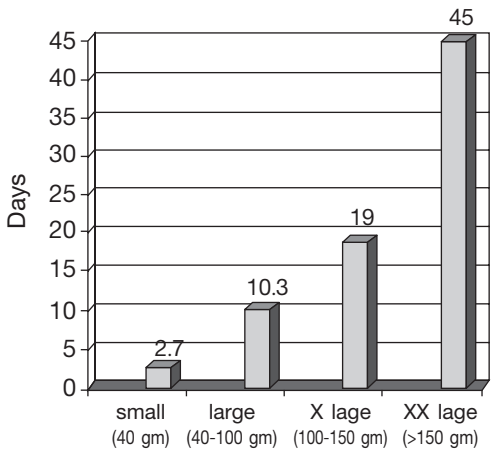


Complete response rate based on concomitant anticoagulant

รูปที่ 2 *Hematuria grade improved after treatment with finasteride in 50 (94%) of 53 case*



Complete response rate based on prior prostatectomy



Average time to resolution based on prostate size

รูปที่ 3

เดือน ก่อนการผ่าตัด TUR-P โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาจำนวน 50 ราย จากการศึกษาพบว่า กรณีที่ต่อมลูกหมากขนาดเล็กกว่า 30 กรัม มักจะไม่พบปัญหาเรื่องเลือดออกมากขณะผ่าตัดแต่ผู้ป่วยที่มีต่อมลูกหมากขนาดใหญ่กว่า 30 กรัม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับ finasteride มีโอกาสเลือดออกมากเพียงร้อยละ 8.3 แต่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยามีโอกาสเลือดออกมากถึงร้อยละ 36.8 ซึ่งผลการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนโดยการศึกษาของ Donohue และคณะ[10] โดย Donohue ให้ยา finasteride ก่อนผ่าตัด TUR-P 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ที่ไม่มีความแตกต่างกันในด้านอายุ น้ำหนักของต่อมลูกหมากที่ได้รับจากการผ่าตัด TUR-P ค่าเฉลี่ยของ PSA พบว่าจำนวน hemoglobin ที่ลดลงในน้ำที่ใช้ irrigation พบ 43.6 gm/dl ต่อ 69.3 gm/dl ในกลุ่มที่ได้รับ finasteride กับกลุ่ม control ตามลำดับ (P=0.011) และจำนวน hemoglobin ที่ลดลงต่อจำนวนกรัมของชิ้นเนื้อต่อมลูกหมาก เท่ากับ 2.64 ต่อ 4.65 gm/dl ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (P<0.01) (รูปที่ 2 และ 3)

OL Ozdal และคณะ[11] ทำการศึกษา randomized controlled เปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มๆ ละ 20 คน กลุ่มแรกได้ยา finasteride 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ก่อนทำ TUR-P กลุ่มที่สองเป็นกลุ่ม control ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของอายุ ค่า international prostatic symptom score (IPSS) ค่า PSA ปริมาตรของต่อมลูกหมาก ระยะเวลาการผ่าตัด และจำนวนของน้ำที่ใช้ irrigation พบว่า น้ำหนักของชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากไม่มีความแตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา finasteride พบว่าค่าการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัด เลือดที่ออกต่อน้ำหนักของเนื้อต่อมลูกหมาก การลดลงของค่า hemoglobin และค่า hemotocrit น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา finasteride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปว่า การให้ finasteride ในระยะสั้นประมาณ 4 สัปดาห์ ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่ไม่แพงและมีผลข้างเคียงน้อยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัดจะช่วยให้ภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากการเสียเลือดของการผ่าตัด TUR-P ลดลง (ตารางที่ 2)

สรุป

ภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจากต่อมลูกหมากโต (BPH) เป็นภาวะที่รบกวนต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งเป็นภาวะที่อาจนำให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาในโรงพยาบาล และต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด ซึ่งกลไกของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจาก BPH อธิบายได้จากการเพิ่มขึ้นของเส้นเลือดบริเวณต่อมลูกหมาก (angiogenesis) ยากลุ่ม 5 alpha reductase inhibitor ได้แก่ finasteride สามารถยับยั้งภาวะ angiogenesis โดยยับยั้งการทำงานของ growth factor เป็นผลให้ภาวะเลือดออกลดลง ลดอุบัติการณ์การเกิด urinary retention และกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด จำนวนเลือดที่ออกระหว่างและหลังผ่าตัดน้อยลงหลังได้รับยา finasteride ประมาณ 2 ถึง 4 สัปดาห์ กรณีที่มีปัสสาวะเป็นเลือดจาก BPH โดยไม่ได้รับการผ่าตัด แนะนำให้ใช้ยา finasteride เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน

ตารางที่ 2 *Effect of short-term finasteride therapy on peroperative bleeding in patients who candidates for TUR-P*

	Finasteride gr	Control	P
Resected tissue (g)	23.25 + 10.40	18.73 + 6.63	NS
Peroperative bleeding (ml)	173.47 ± 86.1	235.46 ± 67.03	<0.05
Bleeding per resected gm of prostate (ml/g)	7.60 + 2.37	13.99 + 4.16	<0.0001
Preop Hb decrease (g/dl)	1.88 ± 0.93	3.19 ± 1.18	<0.0001
Preop Hct decrease (%)	0.48 ± 2.86	11.22 ± 3.54	<0.0001

เอกสารอ้างอิง

1. Pucher PJ, et al. The effect of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. **J Urol** 1995; 154:1783-4.
2. Carlin BI, Bodner DR, Spirnak JP, Resnick MI. Role of finasteride in the treatment of recurrent hematuria secondary to benign protatic hyperplasia. **Prostate** 1997; 15: 180-2.
3. Miller MI, Puchner PJ. Effects of finasteride on hematuria associated with BPH : long term follow up. **Urol** 1998; 51: 237-40.
4. Delakas D, Lianos E, Karyotis I, Cranidis A. Finasteride, a long term follow up in the treatment of recurrent hematurria associated with BPH. **Urol Int** 2001; 67: 69-72.
5. Hochberg DA, Basillote JB, Armenakas NA, et al. Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates : a possible mechanism for reduced bleeding in BPH. **J Urol** 2002; 167:1731-3.
6. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density : a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. **J Urol** 2003; 169: 20-3.
7. Kaya C, Ozyurek M, Turkeri LN. Comparsion of microvessel densities in rat prostate tissue treated with finasteride, bicalutamine and surgical castration : a preliminary study. **Int J Urol** 2005; 12: 194-8.
8. Kearney MC, Bingham JB, Bergland R, Meade-D'Alisera P, Puchner PJ. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to BPH. **J Urol** 2002; 167: 2484-91.
9. Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with BPH. **Urol** 2000; 155: 684-7.
10. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding : A randomized placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. **J Urol** 2002; 168: 2024-6.
11. Ozdal OL, Ozden C, Benli K, Gokkaya S, Bulut S, Memis A. Effect of short-term finasteride therapy on peroperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. **Prostate Cancer Prostatic Dis** 2005; 8: 215-8.