

บทความวิชาการ

โรคต่อมลูกหมากโต

ชัชเวชทย์ หลิวโรจน์ทรัพย์, อธิรุทธ ดั่งไพฑูรย์

บทคัดย่อ

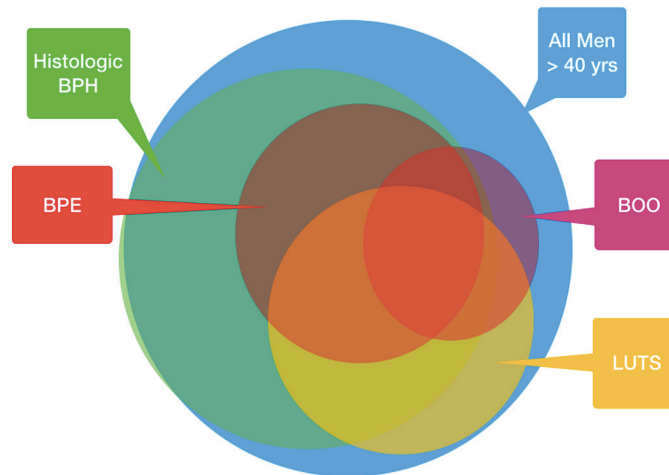
โรคต่อมลูกหมากโตพบได้บ่อยในผู้สูงอายุเพศชายและมีผลกระทบต่อคุณภาพการใช้ชีวิต ความรุนแรงของอาการและอุบัติการณ์มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ยังไม่พบสาเหตุที่แน่นอนของโรคแต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันโดยปัจจัยหลักที่สำคัญคือฮอร์โมนเพศชาย (androgen) มีผลกระตุ้นให้เกิดภาวะการเพิ่มจำนวนเซลล์ในต่อมลูกหมากที่บริเวณ transitional zone ส่งผลให้มีขนาดโตขึ้นและกดเบียดท่อปัสสาวะร่วมกับอิทธิพลของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับอัลฟาวัน อะดรีเนอร์จิก (alpha-1 adrenergic receptor) กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบภายในต่อมลูกหมาก ส่งผลให้เกิดกลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower urinary tract symptoms: LUTS) ซึ่งจำเป็นต้องประเมินด้วยแบบสอบถามวัดระดับความรุนแรงของอาการเพื่อกำหนดแนวทางการส่งตรวจวินิจฉัย และระบุแนวทางการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยต่อไป การรักษาประกอบด้วย การเฝ้าสังเกตอาการ (watchful waiting) การรักษาด้วยยาและการรักษาด้วยการผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้

คำสำคัญ: โรคต่อมลูกหมากโต, ฮอร์โมนเพศชาย, กลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS)

บทนำ

โรคต่อมลูกหมากโตพบได้บ่อยในผู้สูงอายุเพศชาย เป็นภาวะที่อาจไม่ร้ายแรงถึงขั้นเสียชีวิต แต่มีผลกระทบต่อคุณภาพการใช้ชีวิต ความรุนแรงของอาการและอุบัติการณ์มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ความชุกของโรคเริ่มพบได้ตั้งแต่อายุ ๔๕ ปีขึ้นไป อุตบัติการณ์โดยเฉลี่ยเมื่ออายุ ๗๐ ปีพบได้ร้อยละ ๗๐ และเมื่ออายุ ๙๐ ปี พบได้มากถึงร้อยละ ๙๐^๑ ผู้ป่วยจะถูกรบกวนจากต่อมลูกหมากที่โตกดเบียดท่อปัสสาวะแสดงเป็นกลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower urinary tract symptoms: LUTS) มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า ๘๐ ปี พบว่ามีกลุ่มอาการ LUTS ระดับรุนแรงถึงร้อยละ ๕๐^๒ และอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ภาวะปัสสาวะไม่ออกเฉียบพลัน (acute urinary retention) นิ่วในกระเพาะปัสสาวะ และภาวะไตวายเฉียบพลันจากการอุดตันทางเดินปัสสาวะ (obstructive uropathy) โดยนิยามแล้วชื่อโรค Benign prostatic hyperplasia (BPH) เป็นคำอธิบายลักษณะที่พบจากการตรวจทางพยาธิวิทยา (histopathology) แสดงถึงการเพิ่มจำนวนเซลล์ของต่อมลูกหมาก

ทั้ง epithelial cell และ stromal cell แต่ถูกนำมาใช้แทนคำวินิจฉัยโรคกันอย่างแพร่หลาย หากแปลตามรากศัพท์ควรใช้คำว่า Benign prostatic enlargement (BPE) หมายถึงภาวะต่อมลูกหมากโต ซึ่งวินิจฉัยได้จากการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้ว (digital rectal examination :DRE) หรือการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ในบางครั้งผู้สูงอายุที่มีภาวะต่อมลูกหมากโตอาจไม่แสดงอาการเนื่องจากกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะยังสามารถสร้างแรงเบ่งขับน้ำปัสสาวะผ่านท่อปัสสาวะบริเวณที่มีต่อมลูกหมากโตได้ (compensated bladder) ส่วนคำว่า Bladder outlet obstruction (BOO) หมายถึงภาวะการอุดตันทางออกของกระเพาะปัสสาวะเป็นข้อมูลที่ได้จากการตรวจทางยูโรพลศาสตร์ (urodynamic study) โดยดูจากการที่มีความดันของกระเพาะปัสสาวะสูงในช่วงที่มีการบีบตัวเพื่อขับปัสสาวะ แต่การไหลของปัสสาวะออกมาช้า หากมีสาเหตุมาจากต่อมลูกหมากเรียกว่า Benign prostatic obstruction (BPO)^๓ กลุ่มโรคเหล่านี้มีความสัมพันธ์กันระหว่างกลุ่มอาการ LUTS กับภาวะ ต่อมลูกหมากโตทั้ง ๓ ประเภทดังแสดงตามรูปที่ ๑



รูปที่ ๑ แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเพิ่มจำนวนเซลล์ต่อมลูกหมาก (BPH) ภาวะต่อมลูกหมากโต (BPE) ภาวะการอุดตันของทางออกของกระเพาะปัสสาวะ (BOO) และผู้ป่วยที่มีอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS)

สาเหตุ

ในปัจจุบันยังไม่พบสาเหตุที่แน่นอนของโรคต่อมลูกหมากโตเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัย หนึ่งในนั้นคือฮอร์โมนเพศชาย androgen โดย testosterone ที่สร้างมาจากอวัยวะจะถูกเปลี่ยนเป็น dihydrotestosterone (DHT) ด้วยเอนไซม์ 5-alpha reductase ที่มีอยู่ใน stromal cell ของต่อมลูกหมาก ฮอร์โมน DHT มีอิทธิพลในการทำงานสูงกว่า testosterone โดยจะเข้าจับกับ androgen receptor ที่ผนังของนิวเคลียสกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ transcription ของยีนทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์มากขึ้น (mitosis) มีผลทั้ง epithelial cell และ stromal cell ภายในต่อมลูกหมากจนเกิดภาวะ hyperplasia นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าเมื่อ stromal cell และ epithelial cell ถูกกระตุ้นโดย testosterone หรือ DHT จะมีการปล่อยสาร growth factor ไปกระตุ้นเซลล์ที่อยู่ข้างเคียงกัน (stromal-epithelial interactive) สาร growth factor ในต่อมลูกหมากมีหลายชนิด เช่น basic fibroblast growth factor (bFGF), keratinocyte growth factor (FGF-7), transforming growth factor (TGF- β) และ epidermal growth factor เป็นต้น เมื่อสารเหล่านี้ทำปฏิกิริยากับฮอร์โมนเพศชายจะทำให้เกิดการเสียดุลระหว่างการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) และการตายของเซลล์ (program cell death) ส่งผลให้เกิดโรคต่อมลูกหมากโต^๒ ปัจจุบันมีการศึกษาพบหลักฐานว่าโรคนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็น inheritable genetic component โดยมีการค้นพบ microRNA ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคต่อมลูกหมากโตหลายชนิด ที่สำคัญคือ miR-221 ซึ่งมีอิทธิพลในกระบวนการเจริญเติบโตของต่อมลูกหมากภายใต้การควบคุมของ DHT นับเป็นการค้นพบที่สำคัญต่อการคิดค้น biomarker และการรักษาด้วยยีน (gene therapy) ของโรคต่อมลูกหมากโตในอนาคต^๔

พยาธิวิทยาและสรีรวิทยา

ตำแหน่งการเกิดโรคอยู่ที่บริเวณ transitional zone ในต่อมลูกหมาก ซึ่งโอบล้อมรอบท่อปัสสาวะเมื่อมีการเพิ่มจำนวนเซลล์จะเกิดการจัดเรียงกลุ่มเป็นลักษณะก้อน nodule ส่งผลให้เกิดการกดเบียดต่อท่อปัสสาวะ ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นได้ทั้ง stromal และ glandular hyperplasia แปรผันโดยตรงกับอายุที่มากขึ้น นอกจากนี้การที่ต่อมลูกหมากมีชั้นเยื่อหุ้ม (capsule) เป็นเปลือกหุ้มอยู่ภายนอกทำให้แรงดันภายในท่อปัสสาวะที่ถูกกดเบียดจากภาวะ hyperplasia สูงมากขึ้นนับเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดอาการ LUTS เรียกรูปแบบ

พยาธิสรีรวิทยาที่ว่า Static benign prostatic obstruction ซึ่งเกี่ยวข้องกับขนาดที่ใหญ่ขึ้นของต่อมลูกหมาก ส่วนปัจจัยอีกประการที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุของการอุดกั้นของต่อมลูกหมากคือการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่แทรกอยู่บริเวณ stromal และ prostatic capsule ส่งผลให้ท่อปัสสาวะส่วน prostatic urethra ถูกหดรั้งจากการกระตุ้นของระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกด้วยสารสื่อประสาท noradrenaline และ adrenaline ผ่าน alpha-1 adrenergic receptor ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบในต่อมลูกหมาก เรียกการอุดกั้นลักษณะนี้ว่า Dynamic benign prostatic obstruction^๖

การวินิจฉัย

เพื่อให้ได้มาซึ่งการวินิจฉัยที่ถูกต้องจำเป็นต้องใช้การซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยมีรายละเอียดดังนี้

การซักประวัติ

มีความสำคัญอย่างมากในการวินิจฉัยแยกภาวะอื่น เช่น ประวัติการเกิดอุบัติเหตุบริเวณอุ้งเชิงกรานหรือประวัติการส่องกล้องหรือผ่าตัดท่อปัสสาวะมาก่อน ทำให้สงสัยภาวะท่อปัสสาวะตีบภาวะที่มีเลือดออกมาในปัสสาวะด้วย (gross hematuria) ทำให้สงสัยนิ่วหรือมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ ประวัติการผ่าตัดกระดุกสันหลัง ประวัติเส้นเลือดสมองแตกหรืออุดตัน ทำให้สงสัยภาวะขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติเนื่องจากระบบประสาท (neurogenic bladder) เป็นต้น นอกจากนี้การซักประวัติรายละเอียดของกลุ่มอาการ LUTS เพื่อแยกระดับความรุนแรงเพื่อกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสมโดยมีรายละเอียดดังนี้

กลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS) แบ่งเป็น ๓ กลุ่มอาการคือ^๕

อาการช่วงที่เก็บสะสมปัสสาวะ (storage symptom) ได้แก่

๑. ปัสสาวะบ่อย (Frequency) ปกติผู้ใหญ่ในช่วงกลางวัน จะปัสสาวะวันละ ๕ - ๖ ครั้ง ถ้ามากกว่านี้หรือรบกวนชีวิตประจำวัน จะถือว่ามีความผิดปกติ
๒. ปัสสาวะแบบเร่งรีบ (Urgency) คืออาการที่ต้องรีบไปปัสสาวะทันทีทันใด เนื่องจากกลัวปัสสาวะ จะราด โดยไม่สามารถถ่วงต่อไปได้
๓. ปัสสาวะตอนกลางคืน (Nocturia) คือการที่ตื่นขึ้นมาปัสสาวะตอนกลางคืนแล้วกลับไปหลับต่อ ตั้งแต่หนึ่งครั้งขึ้นไป

ตารางที่ ๑ แบบสอบถามเพื่อวิเคราะห์ความรุนแรงของอาการโรคต่อมลูกหมากโตฉบับนานาชาติ^๖

7

คำถามเกี่ยวกับอาการ	ไม่มีเลย	น้อยครั้ง นับได้น้อยกว่า หนึ่งในห้า	มีบ้าง นับได้น้อย กว่าครึ่ง	มีบ่อยครั้ง ประมาณ ครึ่งหนึ่ง	บ่อยมาก นับได้มาก กว่าครึ่ง	แทบ ทุกครั้ง
1. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา หลังจากท่าน ปัสสาวะเสร็จแล้ว บ่อยครั้งแค่ไหนที่ ท่านมีความรู้สึกว่าย่ำปัสสาวะไม่สุด ?	0	1	2	3	4	5
2. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา บ่อยครั้งแค่ไหนที่ ท่านต้องถ่ายปัสสาวะอีกทั้งๆ ที่เพิ่งจะ ถ่ายไปครั้งหนึ่งแล้วก่อนหน้านั้นไม่ถึง 2 ชั่วโมง ?	0	1	2	3	4	5
3. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา ขณะที่กำลัง ปัสสาวะ ท่านต้องหยุดและเริ่มปัสสาวะ ใหม่หลายๆ ครั้ง บ่อยแค่ไหน	0	1	2	3	4	5
4. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา บ่อยครั้งแค่ไหน ที่ท่านต้องรีบปัสสาวะอย่างเร่งด่วน ?	0	1	2	3	4	5
5. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา บ่อยครั้งแค่ไหนที่ ท่านสังเกตว่าลำปัสสาวะไม่พุ่งแรงอย่าง ที่คาดหวัง ?	0	1	2	3	4	5
6. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา บ่อยครั้งแค่ไหนที่ ท่านต้องเบ่งช่วยเมื่อเริ่มถ่ายปัสสาวะ ?	0	1	2	3	4	5
7. ในหนึ่งเดือนที่ผ่านมา โดยเฉลี่ยแล้วท่าน ต้องตื่นมาถ่ายปัสสาวะกี่ครั้งหลังจากที่ ท่านได้นอนหลับไปแล้ว ?	0 ไม่มีเลย	1 หนึ่งครั้ง	2 สองครั้ง	3 สามครั้ง	4 สี่ครั้ง	5 ≥ ห้าครั้ง

รวม = การแปลผล : 0-7 = อาการน้อย, 8-18 = อาการปานกลาง, 19-35 = อาการมาก

Quality of Life Assessment Index (QOL) Due to Urinary Symptoms

คุณจะรู้สึกอย่างไรถ้าคุณต้องมีชีวิตอยู่กับ ภาวะการปัสสาวะอย่างที่เป็นอยู่ในขณะนี้	สบายมาก	อยู่ได้ สบายๆ	พอใจ คิดว่าอยู่ได้	ไม่แน่ใจ	ค่อนข้าง ไม่พอใจ	ไม่พอใจ	แย่มากอยู่ ไม่ได้แน่ๆ
คะแนน	0	1	2	3	4	5	6

๘.๔ สงสัยภาวะขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติเนื่องจาก ระบบประสาท

๘.๕ เคยผ่าตัดรักษาต่อมลูกหมากมาก่อน

๙. การส่องกล้องตรวจท่อปัสสาวะและกระเพาะปัสสาวะ (Urethrocystoscopy) การส่องกล้องจะทำการกรณีสงสัยความผิดปกติของท่อปัสสาวะ เช่น ท่อปัสสาวะตีบ เพื่อตรวจค้นหาสาเหตุของปัสสาวะเป็นเลือด หรือเพื่อวางแผนก่อนการผ่าตัด ทั้งนี้การส่องกล้องแล้วพบว่าท่อปัสสาวะโดนกดเบียดโดยต่อมลูกหมากหรือพบว่ามีก้อนเนื้อที่กระเพาะปัสสาวะมีลักษณะหนาตัวเป็นเส้น (Trabeculation) อาจไม่ได้บ่งบอกว่าการอุดตันของทางเดินปัสสาวะเสมอไป ต้องใช้อาการทางคลินิกเป็นข้อมูลในการช่วยวินิจฉัยด้วยเสมอ^{๑๔}

การรักษา ประกอบด้วย

การรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Watchful waiting) เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อย หรือมีอาการรุนแรงปานกลางถึงมากแต่ไม่รบกวนการดำเนินชีวิตหรือมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต เนื่องจากผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตมีแนวโน้มที่อาการของโรคจะแย่ลง รวมไปถึงภาวะแทรกซ้อน เช่น ปัสสาวะไม่ออกก่อนข้างน้อย การให้การรักษายาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงของการรักษามากกว่าประโยชน์ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่ทำให้อาการดีขึ้น ได้แก่ การลดปริมาณน้ำดื่มวันละไม่เกิน ๑๕๐๐ มิลลิลิตร การหลีกเลี่ยงเครื่องดื่ม

แอลกอฮอล์และคาเฟอีน การป้องกันไม่ให้ท้องผูก การฝึกคลายหูรูดเวลาปัสสาวะแทนการเบ่ง การไปปัสสาวะซ้ำในกรณีที่รู้สึกปัสสาวะออกไม่หมด การรีดน้ำปัสสาวะที่ค้างในท่อปัสสาวะหลังการปัสสาวะเสร็จเพื่อป้องกันปัสสาวะหยุด ภายหลังการปัสสาวะ และการเบี่ยงเบนความสนใจจากความรู้สึกปวดปัสสาวะหรือการคิดถึงห้องน้ำไปทำสิ่งอื่น หรือนึกถึงสิ่งอื่นเพื่อช่วยยืดระยะเวลาที่จะไปเข้าห้องน้ำ^{๑๕}

การรักษาด้วยยา (Medical treatment)

๑. ยาด้านฤทธิ์อัลฟา อะดรีเนอร์จิก (Alpha-adrenergic blockers) เนื่องจากบริเวณกล้ามเนื้อเรียบบริเวณต่อมลูกหมากและภายในต่อมลูกหมาก มี Alpha-1 adrenergic receptor ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ การให้ยาด้านฤทธิ์ จึงทำให้อาการปัสสาวะดีขึ้น ปัจจุบันยาที่ใช้จะเป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยาวสามารถรับประทานวันละครั้งและช่วยลดอาการข้างเคียงจากยาได้ สามารถลดค่า IPSS ได้ประมาณร้อยละ ๓๐ - ๔๐ และเพิ่มความแรงสูงสุดในการปัสสาวะได้ประมาณร้อยละ ๒๐ ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ได้แก่ มึนศีรษะ ความดันโลหิตตกเมื่อเปลี่ยนท่า การหลั่งน้ำสุจิผิดปกติ และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในการผ่าตัดกระเจกได้ โดยเฉพาะยา Tamsulosin เรียกภาวะแทรกซ้อนนี้ว่า Floppy iris syndrome^{๑๖}

ตารางที่ ๒ แสดงชนิดของยากลุ่ม Alpha-adrenergic blockers และขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติ

ยา	ขนาดที่แนะนำ
Alfuzosin ER	10 mg วันละครั้ง
Doxazosin IR	2-8 mg วันละครั้ง
Doxazosin GITS	4-8 mg วันละครั้ง
Silodosin	4 mg วันละสองครั้ง
Tamsulosin OCAS	0.4 mg วันละครั้ง

Abbreviations: ER, Extended release; IR, Immediate release; GITS, Gastrointestinal therapeutic system; OCAS, oral controlled absorption system

๒. ยาต้านเอนไซม์ 5 alpha reductase (5 alpha reductase inhibitors) ออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน testosterone เป็น dihydrotestosterone ภายในเซลล์ต่อมลูกหมาก จึงทำให้เกิดการตายของเซลล์ต่อมลูกหมาก ส่งผลให้ขนาดของต่อมลูกหมากลดลงร้อยละ ๑๘ - ๒๘ และค่า PSA ลดลงร้อยละ ๕๐ หลังจากผ่านไป ๖ - ๑๒ เดือน พิจารณาใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีต่อมลูกหมากขนาด ๔๐ กรัมขึ้นไป และค่า PSA มากกว่า 1.4 ng/ml ยามีประสิทธิภาพในการลดค่า IPSS ลงร้อยละ ๑๕ - ๓๐ และเพิ่มค่าความแรงสูงสุดของปัสสาวะได้ประมาณ ๑.๕ - ๒.๐ มิลลิลิตรต่อวินาที^{๑๖} ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มของโรคจะแย่ลง (ขนาดต่อมลูกหมากมากกว่า ๓๐ กรัม) เมื่อทานยาไป ๒ ปีสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากอาการปัสสาวะไม่ออก (acute urinary retention) และลดโอกาสการที่ผู้ป่วยจะถูกผ่าตัดต่อมลูกหมากลงได้^{๑๗} ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ได้แก่ ความต้องการทางเพศและสมรรถภาพทางเพศลดลง ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเจ็บเต้านม ยาที่มีใช้ในปัจจุบันคือ Dutasteride ขนาด 0.5 mg วันละครั้ง และ Finasteride ขนาด 5 mg วันละครั้ง

๓. ยาต้านฤทธิ์มัสคารินิก (Muscarinic receptor antagonists) สืบเนื่องจากกลไกเนื้อเยื่อเรียบของกระเพาะปัสสาวะถูกควบคุมโดยระบบประสาทพาราซิมพาเทติกจากการที่มีสารสื่อประสาทอะเซทิล โคลีน (acetylcholine) ไปจับกับตัวรับมัสคารินิก (muscarinic receptor) ที่อยู่บนผิวเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะปัสสาวะ ส่งผลให้เกิดการบีบตัว ดังนั้นการให้ยาต้านฤทธิ์มัสคารินิก จึงทำให้เกิดการลดหรือยับยั้งการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ จากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวสามารถใช้ในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน และอาการช่วงที่เก็บสะสมปัสสาวะอันเนื่องมาจากต่อมลูกหมากโตได้ โดยทำให้ลดความบ่อยของการปัสสาวะเวลาทั้งกลางวันและกลางคืน ลดค่า IPSS และลดการเกิดปัสสาวะรดกลั้นไม่ทัน (urge incontinence)^{๑๘} ยาต้านฤทธิ์มัสคารินิกสามารถให้ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการช่วงที่เก็บสะสมปัสสาวะหลังจากที่ได้ยาต้านฤทธิ์อัลฟา อะดรีเนอร์จิก หรือสามารถให้พร้อมกันตั้งแต่ครั้งแรกก็ได้ ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ได้แก่ ปากแห้งคอแห้ง พบได้ประมาณร้อยละ ๑๖ ท้องผูกร้อยละ ๔ มีนศีรษะร้อยละ ๕ ปัสสาวะออกยากขึ้นร้อยละ ๒ ข้อควรระวังในการให้ยากลุ่มนี้คือ ผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะเหลือค้างมากกว่า ๒๕๐ มิลลิลิตร เพราะอาจมีผลทำให้ปัสสาวะไม่ออกได้^{๑๙}

ตารางที่ ๓ แสดงตัวอย่างยาต้านฤทธิ์มัสคารินิกรวมทั้งยาที่ใช้รักษาอาการกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกินและขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติ

ยา	ขนาดที่แนะนำ
Tolterodine	2-4 mg วันละครั้ง
Solifenacin	5 mg วันละครั้ง
Imidafenacin	0.1 mg วันละสองครั้ง
Trospium	20-30 mg วันละสองครั้ง
Trospium ER	60 mg วันละครั้ง
Oxybutynin IR	5 mg วันละสามถึงสี่ครั้ง
Oxybutynin ER	10 mg วันละครั้ง

Abbreviations: ER, Extended release; IR, Immediate release.

๔. ยายับยั้งฟอสฟอไดเอสเทอเรสไฟว์ (Phosphodiesterase type 5 inhibitor: PDE5Is) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ กลไกในการออกฤทธิ์ที่ใช้ในรักษากลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่างคือทำให้ท่อปัสสาวะและกล้ามเนื้อเรียบในต่อมลูกหมากคลายตัว และช่วยเพิ่มเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างมากขึ้น^{๑๔} ยาที่ใช้คือยา Tadalafil ๕ มิลลิกรัม วันละหนึ่งครั้ง มีประสิทธิภาพ สามารถลดค่า IPSS ร้อยละ ๒๒ - ๓๗ และเพิ่มค่าความแรงสูงสุดของปัสสาวะได้ประมาณ ๒.๔ มิลลิตรต่อวินาที^{๑๕} การใช้ยา PDE5Is ร่วมกับยา Alpha-adrenergic blockers ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยลดค่า IPSS และเพิ่มค่าความแรงสูงสุดในการปัสสาวะได้ ดีกว่าการทานยา Alpha-adrenergic blockers เพียงอย่างเดียว ข้อห้ามของยากลุ่มนี้คือผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มไนเตรททุกรูปแบบไม่ว่าจะอมใต้ลิ้นหรือรับประทาน ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดควรได้รับการปรึกษาอายุรแพทย์โรคหัวใจก่อนรับประทาน

๕. ยากลุ่มสมุนไพร (Phytotherapy) กลไกการออกฤทธิ์ไม่ทราบแน่ชัด ผลการรักษาจากงานวิจัยแบบ meta-analysis มีแนวโน้มว่าน่าจะได้ผลดีว่าการให้ยาหลอก ในปัจจุบันแนวทางการรักษาส่วนใหญ่ไม่ได้แนะนำให้ใช้การรักษาผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต เนื่องจากมีสารออกฤทธิ์หลายตัว^{๑๖}

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical treatment)

การรักษาโดยการผ่าตัดจะทำต่อเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่องแล้วไม่ประสบความสำเร็จ หรือผู้ป่วยที่มีอาการ LUTS รบกวนมากและต้องการผ่าตัด ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดได้แก่

๑. ปัสสาวะไม่ออกเฉียบพลันที่เกิดขึ้นซ้ำ
๒. ปัสสาวะเป็นเลือดซ้ำ
๓. การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำ
๔. ภาวะไตเสื่อมจากการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะของต่อมลูกหมาก

ชนิดของการผ่าตัด ประกอบด้วย

๑. Transurethral resection of prostate (TURP) เป็นการรักษาที่ถือเป็นมาตรฐานและมีประวัติศาสตร์มาอย่างยาวนาน เริ่มนำมาใช้ตั้งแต่ ค.ศ. ๑๙๒๐ ทำให้มีงานวิจัยรองรับผลการรักษามากมายและน่าเชื่อถือ เนื่องจากเป็นการติดตามผลการรักษาในระยะยาว หลักการของวิธีนี้คือการผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางท่อปัสสาวะใช้พลังงานไฟฟ้าขูดตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากเป็นชิ้นเล็ก ในขั้นตอนการผ่าตัดจำเป็นต้องใช้น้ำกลั่นสวนล้างเลือดและเศษชิ้นเนื้อโดย

ไม่มีแผลผ่าตัด หลังผ่าตัดจำเป็นต้องใส่สายสวนปัสสาวะคาไว้ประมาณ ๒ - ๓ วัน ประสิทธิภาพของการรักษาพบว่าสามารถเพิ่มความแรงสูงสุดในการปัสสาวะได้ถึงร้อยละ ๑๖๒ ค่า IPSS ลดลงถึงร้อยละ ๗๐ สำหรับขนาดของต่อมลูกหมากที่เหมาะสมกับการผ่าตัดชนิดนี้คือ ๓๐ - ๘๐ กรัม^{๑๖} ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของวิธีนี้คือ TUR syndrome อุบัติการณ์น้อยประมาณร้อยละ ๑ เกิดจากการที่ร่างกายดูดซึมน้ำสารน้ำเข้าไปมากขณะทำการผ่าตัดที่ใช้เวลานานเกิน ๙๐ นาที หรือต่อมลูกหมากขนาดใหญ่มากกว่า ๔๕ กรัม ผู้ป่วยจะมี dilutional hyponatremia เกิดภาวะสับสน คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นช้าและเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงบวมแตก (hemolysis) ทำให้ไตวายได้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบบ่อย ได้แก่ การไหลย้อนกลับของน้ำอสุจิ (retrograde ejaculation) พบประมาณร้อยละ ๕๐ - ๗๕ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันสายสวนปัสสาวะ การกลั้นปัสสาวะไม่ได้ การตีบของท่อปัสสาวะและคอกระเพาะปัสสาวะ และการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

๒. Transurethral incision of prostate (TUIP)

หลักการคล้ายกับวิธี TURP แต่ใช้วิธีการกรีดด้วยพลังงานไฟฟ้าบริเวณ median lobe และคอกระเพาะปัสสาวะแทนการขูด โดยจะกรีดลึกไปจนถึง capsule เพื่อลดแรงดันในท่อปัสสาวะเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีต่อมลูกหมากขนาดเล็กกว่า ๓๐ กรัม ภาวะแทรกซ้อนพบได้น้อยกว่า TURP^{๑๖}

๓. Bipolar transurethral resection (B-TURP)

เป็นการพัฒนาเครื่องมือผ่าตัดให้กระแสไฟฟ้าครบวงจรภายในอุปกรณ์ตัดชิ้นเนื้อ ทำให้กระแสไฟฟ้าไม่ผ่านร่างกายผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องใช้น้ำกลั่น สามารถสวนล้างด้วยน้ำเกลือ (0.9% NaCl) หลักการผ่าตัดเหมือน monopolar TURP (M-TURP) แต่ภาวะ TUR syndrome เกิดขึ้นน้อยมากเนื่องจากร่างกายไม่เกิดการเสียสมดุลเกลือแร่เมื่อสารน้ำถูกดูดซึมขณะทำการผ่าตัดด้วยเหตุนี้จึงทำให้ผ่าตัดได้นานขึ้นและสามารถคิดค้นเทคนิคผ่าตัดใหม่เพื่อนำก้อนต่อมลูกหมากขนาดใหญ่ที่เคยเป็นข้อจำกัดออกให้ได้มากที่สุด หนึ่งในนั้นคือวิธี Transurethral enucleation and resection of prostate (TUERP) หรือ Transurethral assisted enucleation of prostate (TUAEP) ใช้หลักการคล้ายการผ่าตัดเปิดในการควักก้อน nodule ต่อมลูกหมากออก แต่ใช้อุปกรณ์กล้องส่องตรวจเป็นเครื่องขูดเสาะเอาเนื้อเยื่อออกเป็นก้อนแทนการขูดตัด มีรายงานพบว่าประสิทธิภาพการรักษาเทียบเท่า M-TURP แม้ก้อนขนาดใหญ่มากกว่า ๗๐ กรัม^{๑๖}

๔. Laser prostatectomy ได้รับความนิยมมากในแถบทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ ข้อดีคือเสียเลือดน้อย ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาละลายลิ่มเลือดหรือต้านเกร็ดเลือด ให้ผลการรักษาที่ดีใกล้เคียง TURP แต่ภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกในทางเดินปัสสาวะน้อยกว่าทำให้สามารถนำสายสวนปัสสาวะออกได้เร็วและไม่ต้องนอนโรงพยาบาลนานเพื่อสวนล้างกระเพาะปัสสาวะ ข้อเสียคือราคาแพง วิธีนี้สามารถผ่าตัดต่อมลูกหมากขนาดใหญ่มากกว่า ๘๐ กรัมได้โดยให้ผลการรักษาเทียบเท่าการผ่าตัดเปิดชนิดของเลเซอร์ที่นิยมใช้คือ Holmium โดยใช้เทคนิคเลาะออกทั้งก้อน nodule เรียกว่า HoLEP (Holmium laser enucleation of prostate) นอกจากนี้ยังมีวิธีการเผาเนื้อเยื่อต่อมให้ระเหิดออกไปโดยใช้เลเซอร์ชนิด KTP (green light) laser แต่ผลการรักษาไม่ดีเทียบเท่า HoLEP^{๑๖}

๕. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) เป็นการใช้คลื่นความร้อนไมโครเวฟผ่านสายสวนท่อปัสสาวะเข้าไปทำลายเนื้อเยื่อแบบ coagulation necrosis ทำให้ต่อมลูกหมากหยาบลง ผลการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยยาแต่จำเป็นต้องใส่สายสวนปัสสาวะไว้นานประมาณ ๒ อาทิตย์

๖. Transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) หลักการคือใช้พลังงานความร้อนจากคลื่นวิทยุ (radiofrequency) ส่งผ่านเข็มที่ปักเสียบเข้าไปในต่อมลูกหมากผลการรักษาใกล้เคียงกับ TUMT แต่ไม่ได้รับความนิยมในปัจจุบัน

๗. Open prostatectomy เป็นวิธีการรักษาในยุคแรกก่อนการพัฒนาวิธีการรักษาด้วยการส่องกล้อง เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีขนาดต่อมใหญ่กว่า ๘๐ กรัม ปัจจุบันถูกทดแทนด้วยการรักษาวิธีอื่นดังที่กล่าวมาแล้ว อาจยังจำเป็นในกรณีที่มีความจำเป็นต้องผ่าตัดเปิดกระเพาะปัสสาวะเพื่อนำนิ่วในกระเพาะปัสสาวะออกหรือมีกระเปาะของกระเพาะปัสสาวะ (bladder diverticulum) ในผู้ป่วยที่มีต่อมลูกหมากโตด้วย

บทสรุป

โรคต่อมลูกหมากโตนับเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญในผู้สูงอายุชาย เนื่องจากมีอุบัติการณ์สูงและอาการมีแนวโน้มรุนแรงมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ในปัจจุบันกำลังก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุโอกาสที่จะเผชิญต่อโรคนี้นี้มากขึ้น ความรู้ความเข้าใจตลอดจนการเลือกการตรวจวินิจฉัยที่ถูกต้องเหมาะสมจะนำไปสู่การเลือกวิธีการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยโรคนี้นี้

เอกสารอ้างอิง

๑. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20 Suppl 3:S11-8.
๒. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology.* 1998;51(4):578-84.
๓. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
๔. Greco F, Inferrera A, La Rocca R, Navarra M, Casciaro M, Grosso G, et al. The Potential Role of MicroRNAs as Biomarkers in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2018.
๕. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.
๖. Nontakaew K, Kochakarn W, Kijvika K, Viseshsindh W, Silpakit C. Reliability of a Thai version of the International Prostate Symptom Score (IPSS) for the Thai population. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(6):615-20.
๗. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology.* 2011;185(5):1793-803.

๘. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
๙. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999;53(3):581-9.
๑๐. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *The Journal of urology*. 1979;122(5):665-8.
๑๑. Hinman F, Jr., Cox CE. Residual urine volume in normal male subjects. *The Journal of urology*. 1967;97(4):641-5.
๑๒. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98.
๑๓. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European urology*. 2015;67(6):1099-109.
๑๔. el Din KE, Kiemeny LA, de Wildt MJ, Rosier PF, Debruyne FM, de la Rosette JJ. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostate symptom score. *The Journal of urology*. 1996;156(3):1020-5.
๑๕. Netto NR, Jr., de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*. 1999;53(2):314-6.
๑๖. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2013;64(1):118-40.
๑๗. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *The Journal of urology*. 2008;179(2):616-21; discussion 21.
๑๘. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2008;179(5 Suppl):S82-5.
๑๙. Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2013;63(3):506-16.
๒๐. Xu P, Xu A, Chen B, Zheng S, Xu Y, Li H, et al. Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate: Whether it is ready to supersede TURP? *Asian J Urol*. 2018;5(1):48-54.

Abstract

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

Chatchawet Liwrotsap, Teerayut Tangpaitoon

Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Thammasat University

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is usually found in elderly men and affects quality of life. Symptom severity and incidents tend to increase by age. Etiology has not been clearly understood. It is believed that BPH is caused by various factors. One of the main factor is androgen, which stimulates stromal and glandular hyperplasia in transitional zone causing pressure effect to prostatic urethra. Along with the influence of sympathetic nervous system activates via alpha-1 adrenergic receptor leading to smooth muscle contraction in the prostate. As a result of androgen and influence of sympathetic nervous system, a patient develops lower urinary tract symptoms (LUTS). The validated questionnaire such as International Prostatic Symptoms Score (IPSS) should be used to determine a proper treatment and measure an outcome. Treatments include watchful waiting, medications and surgery.

Key words: Benign prostatic hyperplasia (BPH), Androgen, Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)