

BPH: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Presented by Dr Ayda Esmaeili

BCCP

Pharm.D

Pharmacy faculty of Urmia university

Case:

- A 70---year---old man is having difficulty urinating regularly.
- He urinates several times daily and at night will wake up two to three times with the need to Urinate. Regardless of how often he urinates, he still feels the urge to go.
- PMH: Allergic rhinitis and asthma for 55 years. Last year, he suffered from a hip fracture and Required surgical repair. He is still using a walker to ambulate, so he is very concerned about making it to the bathroom “in time.”
- Allergies: -
- Medications: Aspirin 81mg chewable tablet (OTC) 1 po daily
Salbutamol MDI 1---9 puffs every four to six hours as needed
Fluticasone MDI 999mcg 9puffs in the morning and evening
Diphenhydramine 25mg
Capsule (OTC) 1po daily at bedtime
Tramadol 50mg tablet 1 po every four hours as needed for hip pain

- Physical Exam: Wt 76Kg

Ht 71 in

T 08.6°F

BP 119/78

Sitting HR 78

RR 99

SCr 1.1

PSA 4.9

- Urinalysis: reveals no signs of urinary tract infection.
- On physical exam, the prostate is enlarged (45g) and benign.
- Diagnosis of benign prostatic hypertrophy (BPH).
- His symptoms are moderate
- So his physician would like to start a medication to improve symptoms and quality of life.

Which medication class would be the best option for this patient?

Benign prostatic hyperplasia

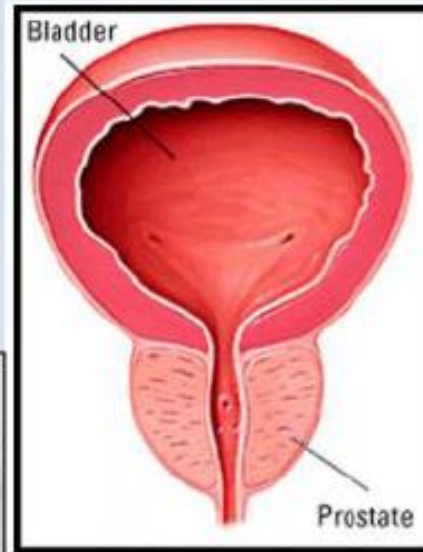
- Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disorder that presents in men and increases in incidence with age. It is characterized by the nonmalignant growth of the prostate gland that occurs in most men >40 years of age. The prevalence of BPH, as seen in several autopsy studies around the world, is estimated to be approximately 20% for men in their 40s, up to 60% for men in their 60s, and up to 90% for men in their 70s and 80s.
- Symptoms typically appear slowly and progress gradually over a period of years. Even without therapy, many men will experience stabilization or improvement in symptoms over time

اپیدمیولوژی:

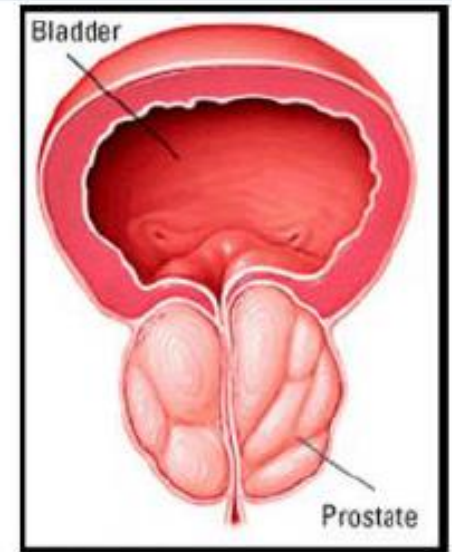
- شایع ترین تومور خوش خیم که تقریبا همه ی آقایان در سنین مختلف درگیر این بیماری خواهند شد
- شیوع:
 - مردان ۴۱ تا ۵۰ سال؛ ۲۰٪
 - مردان ۵۱ تا ۶۰ سال؛ ۵۰٪
 - مردان بالای ۸۰ سال؛ بیش از ۹۰ درصد
 - در حقیقت بیماری است که بالاخره پیش میاد. بسته به سن فرد. که برخی مستعد تر هستند و در سنین پایین تر مبتلا می شوند.

اتیولوژی:

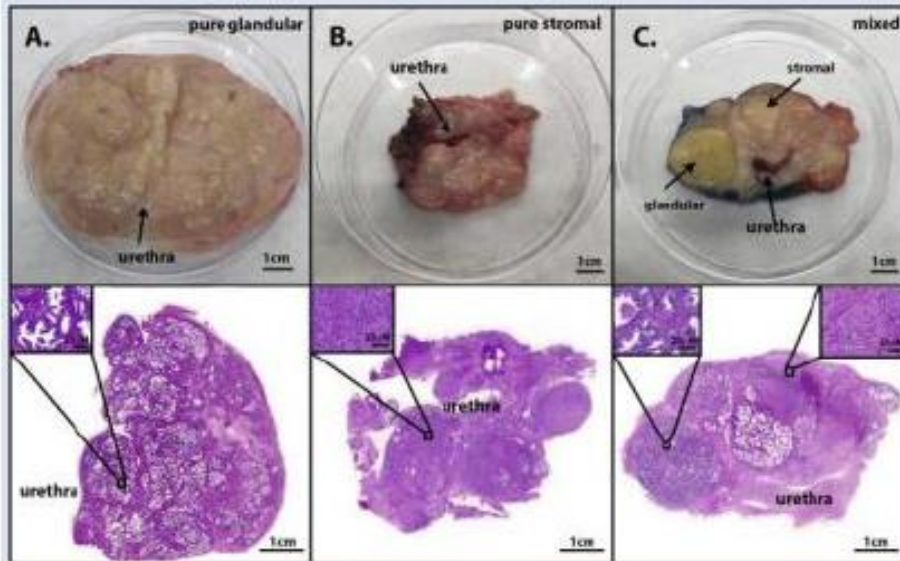
- نقش آندروژن ها خیلی پر رنگ است. پس 5-alpha reductase می تواند تارگت خوبی برای درمان این بیماری باشد
- ✓ به هر حال آندروژن برای رشد سالم پروستات و development صفات ثانویه جنسی، ضروری است ولی در دراز مدت که مقدارش از یه حدی افزایش می یابد، موجب می شود که اختلالات بافت شناسی و سائز و علائم بالینی مشکلات پروستات بروز پیدا کند.
(در حقیقت مواجهه ی طولای مدت بافت پروستات با هورمون تستوسترون و مشتقات دیگر آندروژنی موجب این مشکلات می شود)
- ✓ اما دی هیدروتستوسترون نقشش بیشتر از تستوسترون است. (به علت potency بیشترش)



Normal Prostate



Enlarged Prostate (BPH)



- پروستات از لحاظ آناتومیکال یک غده است که دور uretra را می گیرد. هنگامی که از مثانه خارج می شود.

✓ دسترسی ما بهش از داخل رکتوم هست. از روی شکم به راحتی لمس نمی شود. از داخل رکتوم امکان لمس وجود دارد.

✓ پاتوفیزیولوژیست ها می توانند از نظر بافت شناسی تشخیص بدهند که بافت BPH است یا بافت نرمال پروستات است (خارج از مسئه سائز)

✓ وقتی بافت بریده می شود، انگار uretra یک سوراخ وسط پروستات است (علی رغم اینکه جداره داره). به همین دلیل وقتی پروستات بزرگ می شود، بهش فشار وارد می شود. در واقع مجرای خروج ادرار تنگ شده

- LUTS (lower urinary tract symptoms): می تواند BPH شده باشد ، می تواند فقط prostat enlargement باشد.

به هر حال این علائم در افراد زیر بیشتر است:

۱. عدم تحرک و inactivity ریسک فاکتور BPH است.
۲. سن : تماس بالاتر بدن با سطح هورمون ها طی افزایش سن ریسک بیماری را بالا می برد.
۳. مقدار زیاد گوشت و چربی بخورد : در افرادی که غذای با محتوای گوشت یا چربی اشباع بالاتری مصرف کنند، احتمال ابتلا به مشکلا پروستات در آنها بیشتر است.
۴. افراد دیابتی زودتر به این بیماری دچار می شوند
- مقاومت به انسولین یا سطح انسولین بالا (حتی اگر هنوز منجر به دیابت نشده) بیشتر مستعد ابتلا به BPH می شوند.
۵. افرادی که وزن بالا دارند
۶. افرادی که HDL پایین دارند؛ افرادی که HDL زیر ۴۰ دارند، بیشتر مستعد ابتلا به BPH هستند.
۷. افرادی که بیماری های vascular دارند و آتروواسکولروز پیشرفته دارند، ریسک ابتلا به BPH بیشتر است.

BPH(Benign Prostatic Hyperplasia): هایپر تروفی خوشخیم پروستات

✓ یک بیماری کاملاً وابسته به سن است

✓ علائم در تصویر زیر مشخص است! (در صورت عدم وضوح تصویر به فایل اصلی پاور مراجعه کنید)



Weak
urine
stream



Frequent
urination



Dribbling
after
urination



Urge to
urinate



Leakage of
urine
(overflow
incontinence)



Frequent
urination
during
night

تظاهرات بالینی: LUTS (lower urinary tract symptoms):

۱. Hesitancy: جریان ادرار شروع نمی شود.
۲. Frequency: دائما می خواهد بره دست شویی! بیمار قبل از دو ساعت نیاز به دفع ادرار پیدا می کند. (دفعات دستشویی رفتن بالا است)
۳. Urgency: بیمار نمی تواند ادرارش را نگه دارد و به محض احساس نیاز به دفع ادرار باید سریعاً خودش را به دستشویی برساند.
۴. Weak flow: جریان کند و آهسته ی ادرار
۵. Prolonged voiding: طول زمانی که برای تخلیه ادرار نیاز است زیاد می باشد .
۶. Small voided volumes: حجم ادرار کم است. و بیمار با همان حجم کم ادرار احساس نیاز به دفع ادرار دارد
۷. Nocturia: یا شب ادراری : یعنی فرد بیشتر از یک بار در طول شب نیاز به دفع ادرار پیدا کند
۸. Dysuria: درد هنگام ادرار کردن (اکثر بیماران با این اختلال بیشتر از همه مشکل دارند).
۹. Dripping: قطره قطره ادرار کردن {در سنگ کلیه و سنگ مثانه هم ممکن است این اتفاق بیفتد }

۱۰. Poor bladder emptying: حجم باقی مانده در مثانه بعد از ادرار کردن، قابل توجه است
۱۱. Urinary retention: این افراد احتباس ادرار دارند {هر از چندگاهی بیمار با سوند نلاتون مشکلی برطرف می شود تا چند ساعت بعد . با هر بار سونداژ کردن ریسک عفونت بال می رود و هزینه تحمیل می شود}
۱۲. Over active bladder: مدام ایمپالس نیاز به دفع ادرار صادر می شود، در حالیکه فقط activity نوروئی است.
۱۳. UTI: به علت همین قطره قطره خارج شدن و احتباس ادرار
۱۴. Hematuria: نیاز به بررسی بیشتر دارد و با یک تشخیص BPH نمی توانیم بیمار را رها کنیم.
۱۵. renal insufficiency: که ممکنه کم کم GFR مریض بیاد پایین

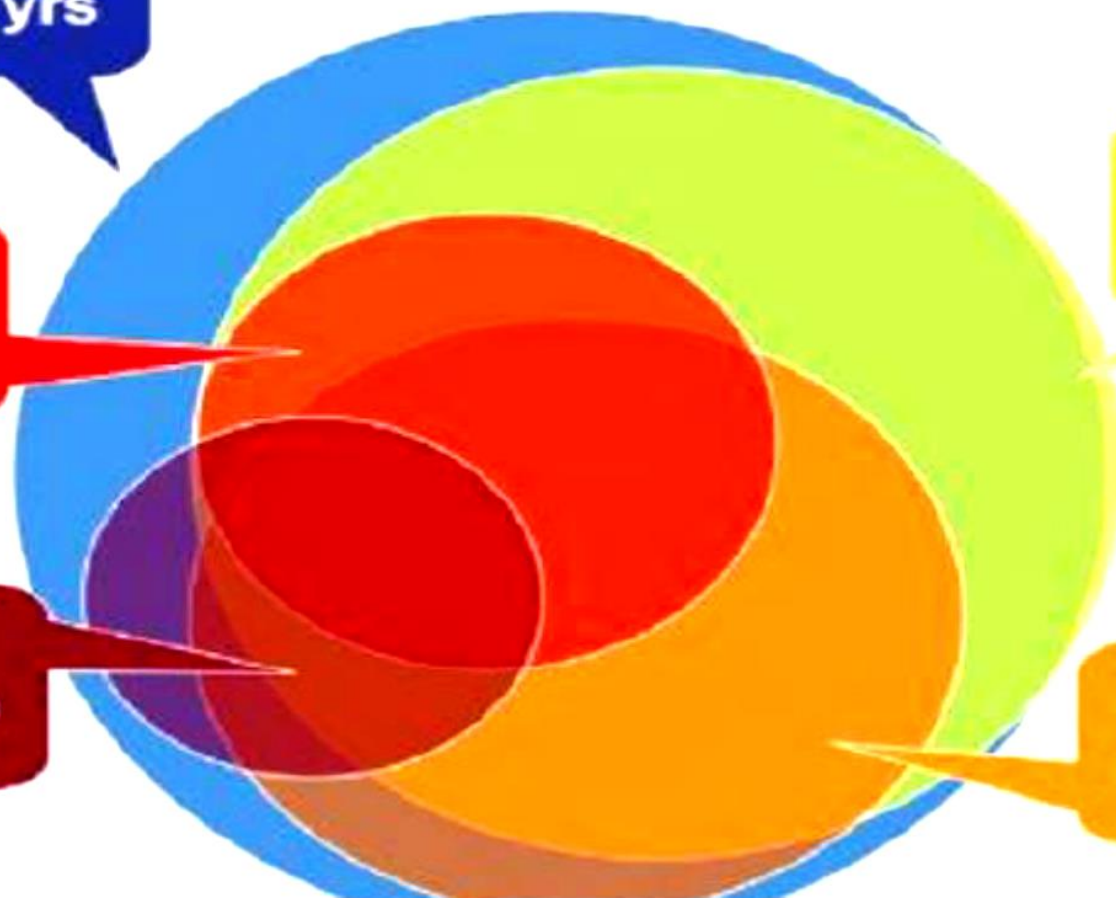
**All Men
> 40 yrs**

BPE
Enlargement

BOO
Obstruction

**Histologic
BPH**

**LUTS /
Bother**



When need to refer

- **When to refer to urologist** — Patients who develop complications of bladder outlet obstruction may require invasive therapy and should be referred to a urologist [\[5\]](#). These complications include upper tract injury such as hydronephrosis or renal insufficiency or lower tract injury such as urinary retention, recurrent infection, or bladder decompensation (eg, low-pressure detrusor contractions; postvoid residuals of >25 percent of total bladder volume)

When need to refer

In addition to bladder outlet obstruction, there are several other situations in which patients should be referred to a urologist for evaluation prior to the initiation of medical therapy:

- Symptoms in the setting of autonomic or severe peripheral neuropathy
- Symptoms following invasive treatment of the urethra or prostate
- Men <45 years old
- Abnormality on prostate exam (nodule, induration, or asymmetry)
- Presence of hematuria in the absence of infection
- Men with incontinence
- Severe symptoms (IPSS ≥ 20)

American Urological Association (AUA) urinary symptom score/International Prostate Symptom Score (IPSS)

Questions to be answered	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	Your score
1. Over the past month, how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
2. Over the past month, how often have you had to urinate again less than 2 hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
3. Over the past month, how often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
4. Over the past month, how often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
5. Over the past month, how often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
6. Over the past month, how often have you had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5	
7. Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	0 (none)	1 (1 time)	2 (2 times)	3 (3 times)	4 (4 times)	5 (5 or more times)	
Sum of numbers (AUA symptom score):							
Total score:							
0 to 7: Mild symptoms							
8 to 19: Moderate symptoms							
20 to 35: Severe symptoms							
Quality of life due to urinary symptoms	Delighted	Pleased	Mostly satisfied	Mixed - about equally satisfied and unsatisfied	Mostly dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5	6

Patients who have persistent or progressive symptoms despite combination therapy for 12 to 24 months should be considered for surgical management.

evaluation

- The evaluation of lower urinary tract symptoms (LUTS)/benign prostatic hyperplasia (BPH) should include a detailed medical history and focused physical examination, which should include a brief neurologic screen, abdominal examination, and genitourinary examination including digital rectal examination (DRE). A small number of laboratory tests are needed to exclude other etiologies.

history

- The history should include evaluation of storage (irritative) symptoms (frequency, urgency, and nocturia) and voiding symptoms (slow or decreased force urinary stream, straining to void, intermittency, hesitancy, splitting of the voiding stream), and post-void dribbling.

historical features to elicit include

- History of urethral trauma, urethritis, or urethral instrumentation that could lead to urethral stricture
- Gross hematuria or pain in the bladder region, which may be suggestive of a bladder calculi or cancer
- Underlying neurologic disease, which might indicate a neurogenic bladder
- Cigarette smoking, which is a risk factor for bladder cancer
- Treatment with drugs or over-the-counter agents that can impair bladder contractility (eg, anticholinergic agents) or increase outflow resistance (eg, sympathomimetic agents)
- The temporal relationship between the onset and severity of LUTS and medication use (ie, diuretics for hypertension or congestive heart failure)

Serum creatinine:

is not needed unless there is evidence to suggest renal impairment (ie, high post-void residual [PVR])

Prostate-specific antigen (PSA):

is not needed for diagnosis but can be used as a proxy for prostate volume when considering the use of a 5-alpha reductase inhibitor (5ARI).

A urine culture:

is not needed unless there is other evidence to suggest a urinary tract infection

Prostate-specific antigen (PSA):

- is not needed for diagnosis but can be used as a proxy for prostate volume when considering the use of a 5-alpha reductase inhibitor (5ARI). **These medications are only useful in men whose prostates are above 35 grams, which correlates with a PSA >1.5 ng/dL.**
- In addition, a PSA should be measured prior to initiation of treatment with 5ARI, as such treatment may lower PSA levels (typically by 0.5 ng/dL) and influence future prostate cancer screenin

Benign causes for an elevated PSA

Benign prostatic hyperplasia
Acute prostatitis
Subclinical inflammation
Prostate biopsy
Cystoscopy
TURP
Urinary retention
Ejaculation
Perineal trauma
Prostatic infarction

PSA: prostate-specific antigen; TURP: transurethral resection of the prostate.

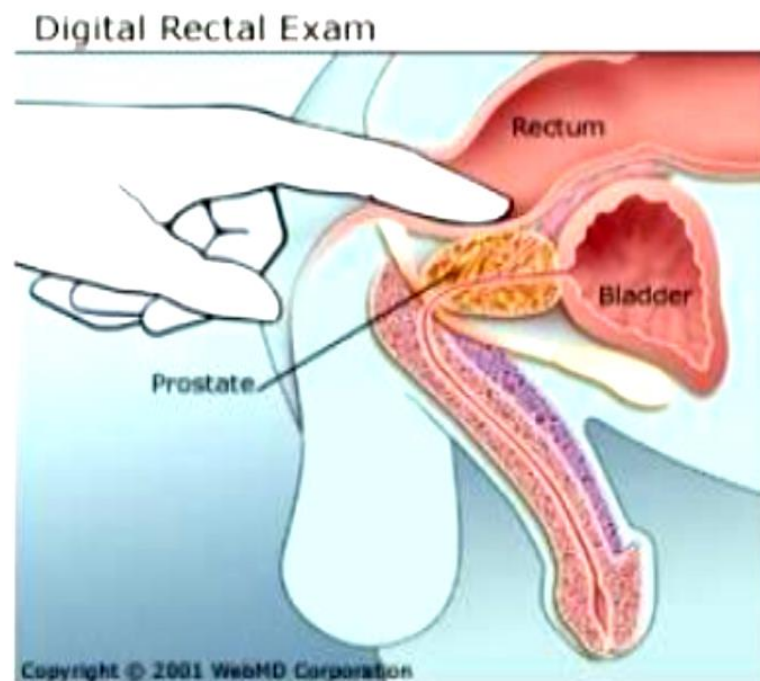
PSA and prediction of cancer

- **Average-risk men** – We suggest initiating discussion of screening for prostate cancer at age 50 years for average-risk men as long as life expectancy is at least 10 years

DRE(digital rectal exam) 🏠

برای تکمیل آزمایشات، این آزمایش لازم است. اورولوژیست با دستکش فرد را از طریق رکتوم معاینه می کند و وضعیت پروستات را بررسی می کند.

- A physical examination
- DRE
- Neurologic examination



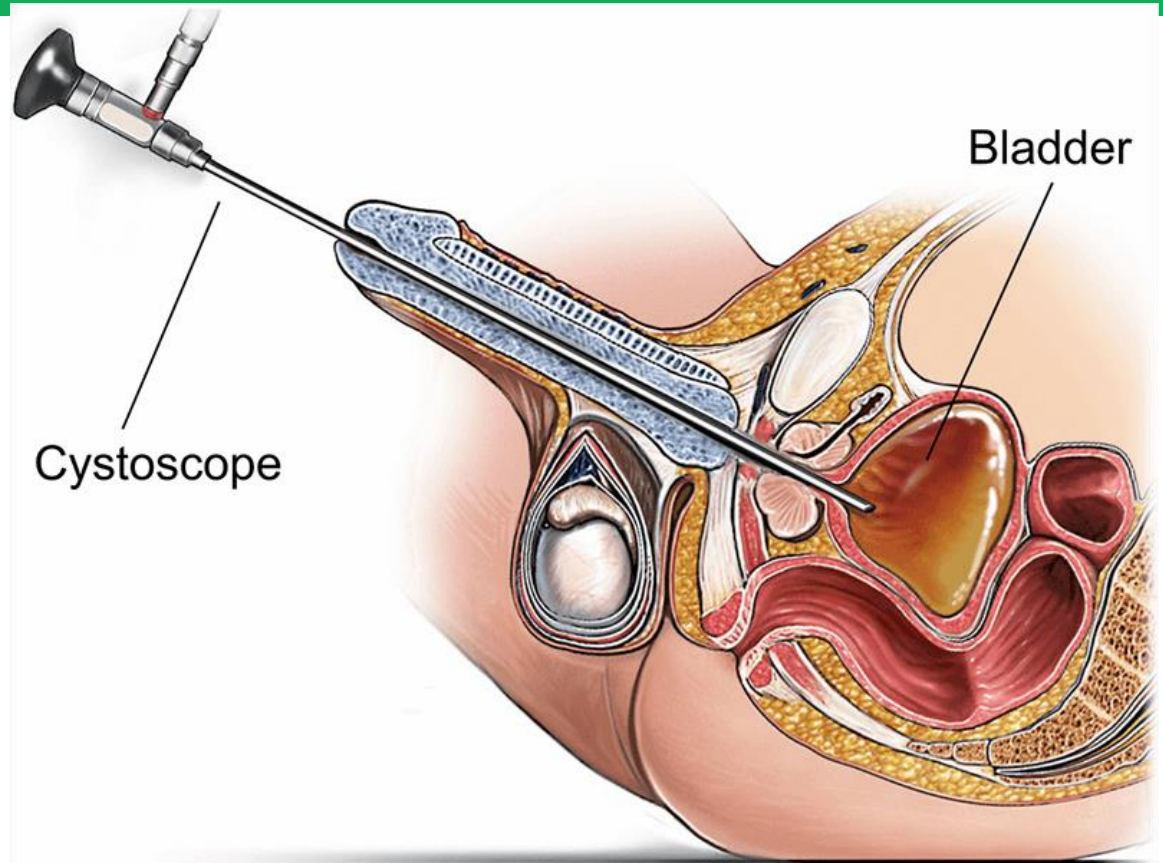
Imaging (سونوگرافی)

- وقتی شک به ایجاد مشکل جدید یا بدتر شدن وضعیت کلیه کردیم
- بیمارانی که نیاز به imaging دارند :

- (۱) Renal insufficiency (افزایش سرم کراتینین ، بد شدن اوضاع کلیه ، کاهش GFR)
- (۲) هماچوری (برای پیدا کردن سنگ ، پولیپ و...)
- (۳) UTI خصوصا عفونت های مکرر دستگاه ادراری (ممکن است بیمار هیدرونفروز یا مشکل دیگر پیدا کرده باشد)
- (۴) سابقه سنگ کلیه

Cystoscopy

- با دوربین از طریق پیشابراه بالا می رویم! و وارد مثانه می شویم و شرایط را بررسی می کنیم
 - افرادی که نیاز به سیستوسکوپی دارند :
۱. هماچوری (به خصوص در افرادی که ریسک کارسینوم مثانه دارند مانند سیگاری ها)
 ۲. سیتولوژی مثبت
 ۳. درد های داخل لگن



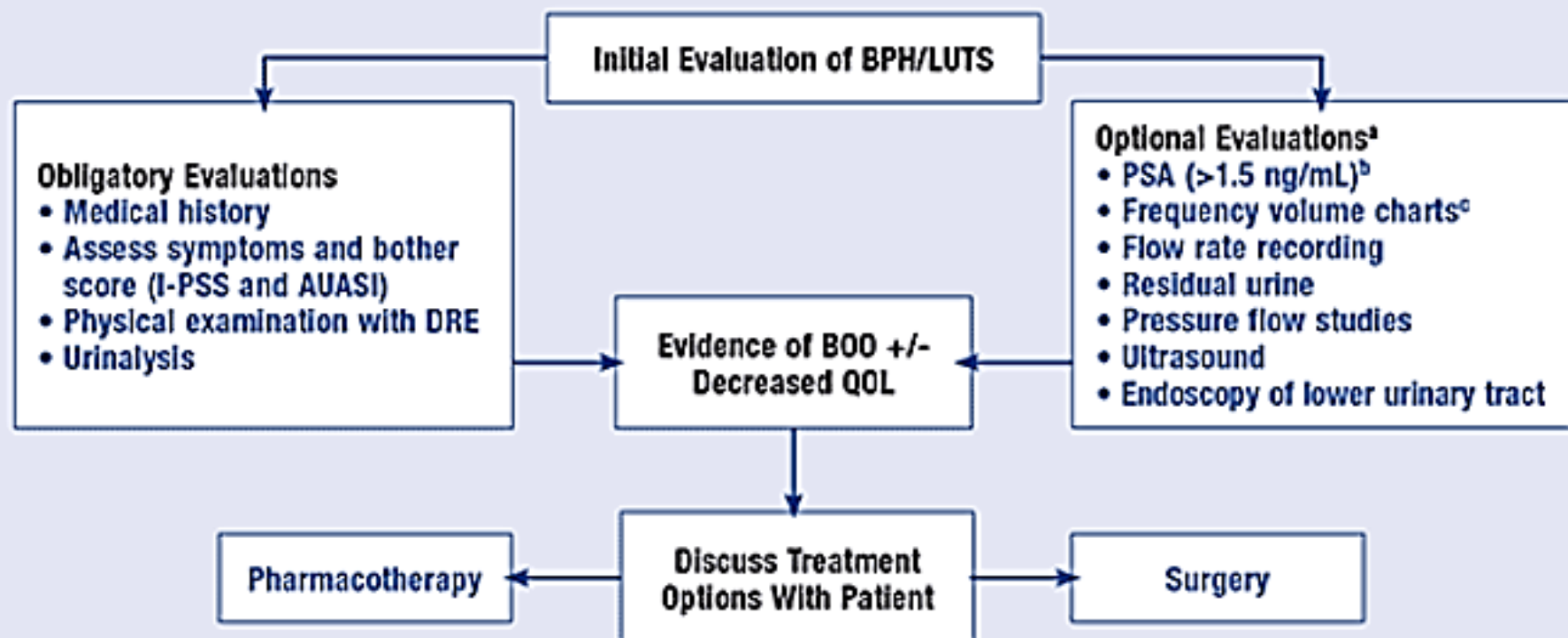
- Cystoscopy (sis-TOS-kuh-pee) is a procedure that allows your doctor to examine the lining of your bladder and the tube that carries urine out of your body (urethra). A hollow tube (cystoscope) equipped with a lens is inserted into your urethra and slowly advanced into your bladder.
- **Diagnose an enlarged prostate.**

Pharmacologic agents associated with urinary retention

Sympathomimetics (alpha-adrenergic agents)	Ephedrine sulfate (Marax, Tedral)
	Phenylephrine HCl (Neo-Synephrine)
	Phenylpropanolamine HCL (Conlac)
	Pseudoephedrine HCl (Sudafed, Actifed)
Sympathomimetics (beta-adrenergic agents)	Isoproterenol
	Metaproterenol
	Terbutaline
Antidepressants	Imipramine (Tofranil)
	Nortriptyline (Aventyl)
	Amitriptyline (Elavil)
	Doxepin (Adapin)
	Amoxepine (Asendin)
	Maprotiline (Ludiomil)
Antiarrhythmics	Quinidine
	Procainamide
	Disopyramide
Anticholinergics (selected)	Atropine
	Scopolamine hydrobromide
	Clidinium bromide (Quarzan)
	Glycopyrrolate (Robinul)
	Mepenzolate bromide (Cantil)
	Oxybutynin (Ditropan)
	Flavoxate HCl (Urispas)
	Hyoscyamine sulfate (Anaspaz)
	Belladonna
	Homatropine methylbromide
	Propantheline bromide (Probanthine)
	Dicyclomine HCl (Bentyl)

Antiparkinsonian agents	Trihexyphenidyl HCl (Arlane)
	Benzotropine Mesylate (Cogentin)
	Amantadine HCl (Symmetrel)
	Levodopa (Sinemet)
	Bromocriptine Mesylate (Parlodel)
Hormonal agents	Progesterone
	Estrogen
	Testosterone
Antipsychotics	Haloperidol (Haldol)
	Thiothixene (Navane)
	Thioridazine (Mellaril)
	Chlorpromazine (Thorazine)
	Fluphenazine (Prolixin)
	Prochlorperazine (Compazine)
Antihistamines (selected)	Diphenhydramine HCl (Benadryl)
	Chlorpheniramine (Chlor-Trimeton)
	Brompheniramine (Dimetane)
	Cyproheptadine (Periactin)
	Hydroxyzine (Atarax, Vistaril)
Antihypertensives	Hydralazine (Apresoline)
	Nifedipine (Procardia)
Muscle relaxants	Diazepam (Valium)
	Baclofen (Lioresal)
	Cyclobenzaprine (Flexeril)
Miscellaneous	Indomethacin (Indocin)
	Carbamazepine (Tegretol)
	Amphetamines
	Dopamine
	Vincristine
	Morphine sulfate and other opioids
	Anesthetic agents

Figure 1. Diagnosis of BPH



^a In select patients, generally performed by urologist.

^b In life expectancy >10 y, prostate cancer diagnosis can affect management plan. Enlarged is >1.5 ng/mL.

^c Used when nocturia is primary symptom.

AUASI: American Urological Association Symptom Index; BPH: benign prostatic hyperplasia; BOO: bladder outlet obstruction; DRE: digital rectal examination; LUTS: lower urinary tract symptoms; I-PSS: International Prostate Symptom Score; QOL: quality of life; PSA: prostate-specific antigen.

Source: References 2, 4.

درمان

A. درمان Nonpharmacologic

✓ Watchful waiting : در صورتی که شرایط بیمار mild هست. هر چند وقت یکبار (مثلا سالانه)

معاینه می کنیم

✓ ارزیابی سالیانه

B. life style modification

✓ به تمامی آقایان حتی اگر علامت ندارند، این توصیه ها را می کنیم

۱. نزدیک خواب مایعات استفاده نکند .

۲. کافئین و الکل را به طور کلی کاهش دهد و ساعت مصرف را کنترل کند. (از یک ساعتی به بعد

استفاده نکند. که هر بیماری خودش می تواند تعیین کند از چه ساعتی به بعد خوردن این گونه

مواد ، موجب بی خوابی می شود)

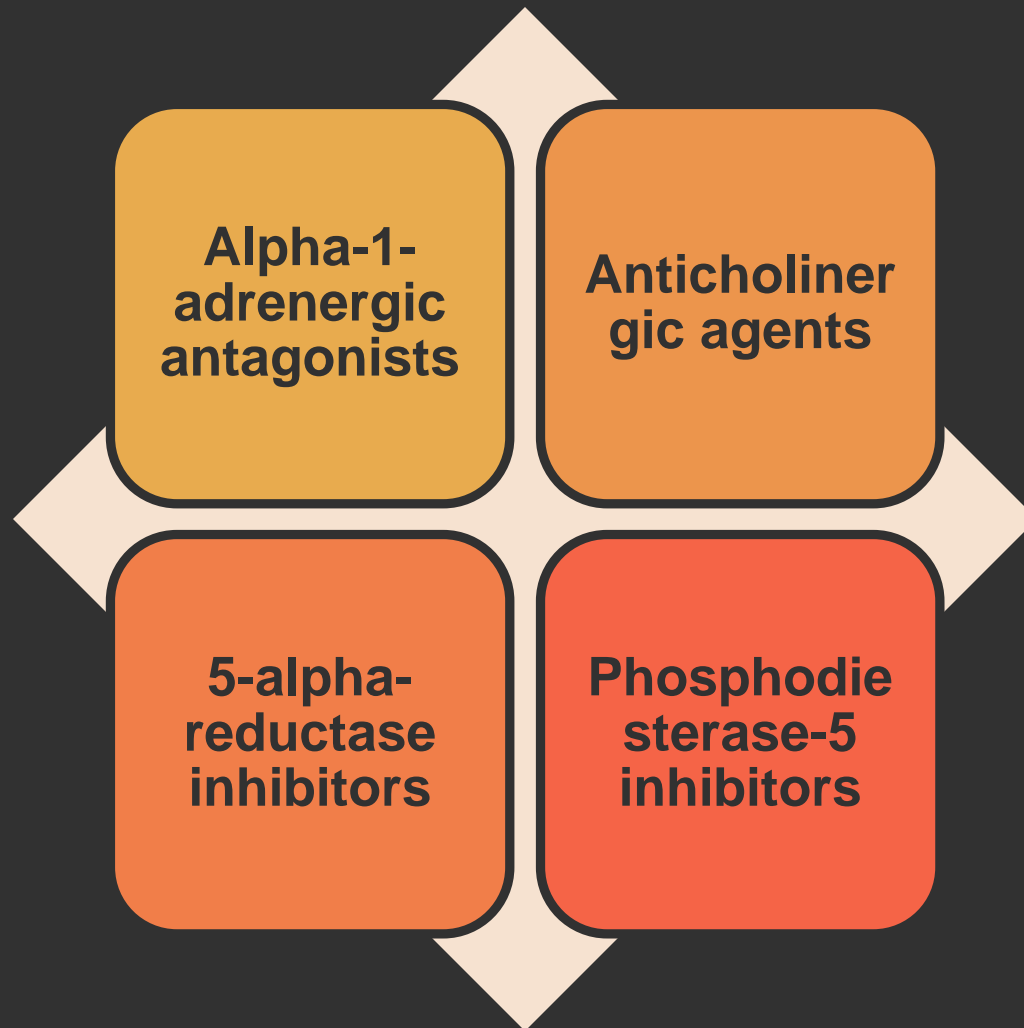
۳. Scheduled urination : ساعت رفتن به دستشویی را ثبت می کند! و بهش می گیم زودتر از

سه ساعت دستشویی نره!

برای فردی که بیمار است و نمی تواند این ۳ ساعت را تحمل کند، بهشون آموزش می دهیم از زمانی که احساس دستشویی کرد، یک ربع صبر کند. کم کم بازه را افزایش دهیم به مثلاً ۲۰ دقیقه، نیم ساعت و ... بهشون تمرین می دهیم که برسن به سه ساعت!!

این کار خودش باعث می شود ایمپالس های مثانه را تحمل کند و حس بهتری به بیمار دهد. (سیستم double voiding برای تقویت عضلات مثانه ؛ وسط ادرار، جریان ادرار را قطع کند و مجدداً با انقباض شروع کند. که این تمرین الزاماً کمک کننده نیست. ولی ممکن است کمک کند)

Medication therapy



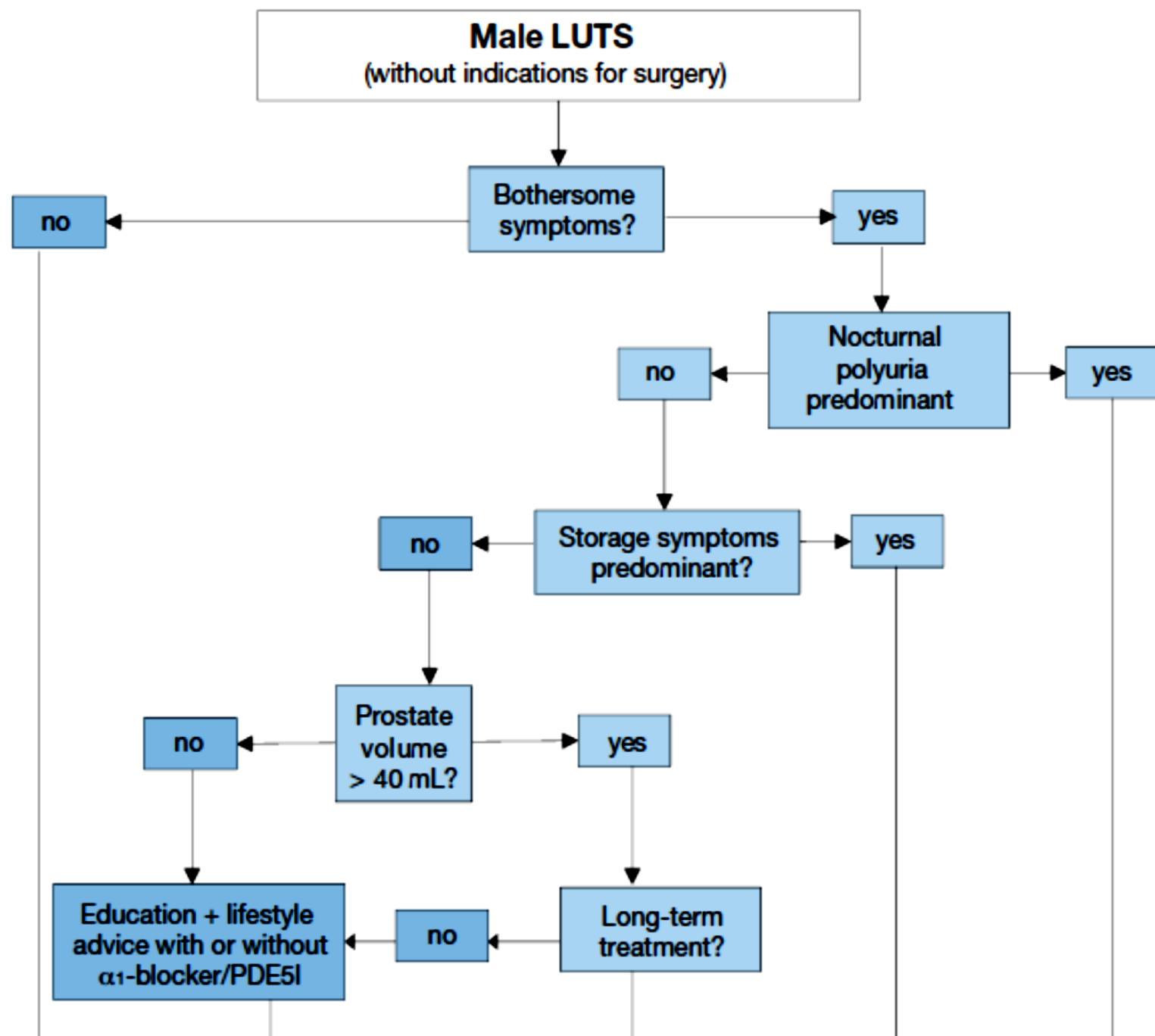
INITIAL MEDICAL MONOTHERAPY

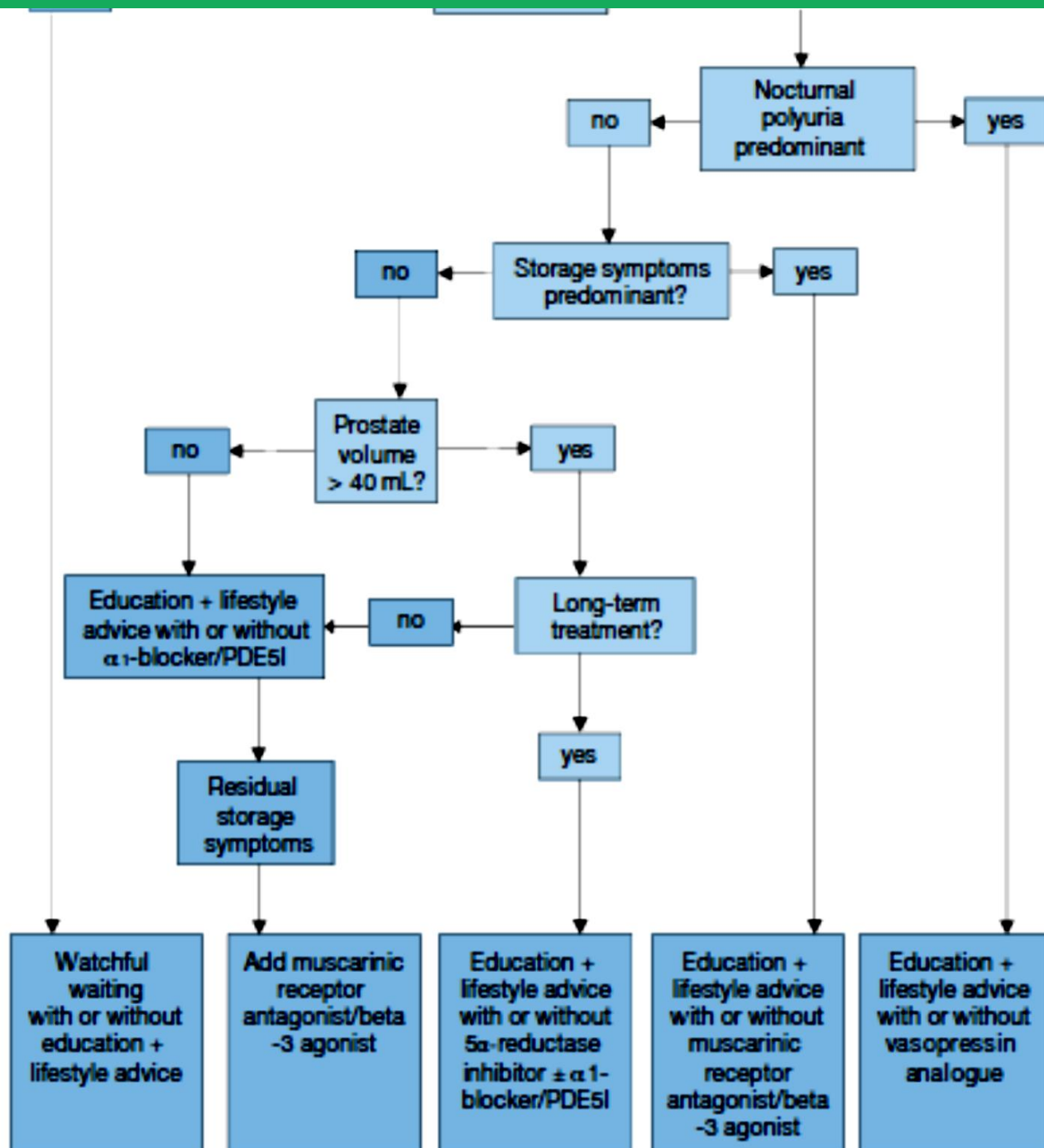
- In patients with mild (International Prostate Symptom Score [IPSS] <8) to moderate (IPSS 8-19) symptoms of BPH, we suggest initial treatment with an alpha-1-adrenergic antagonist monotherapy
- Alpha-1-adrenergic antagonists provide immediate therapeutic benefits, while 5-alpha-reductase inhibitors require long-term treatment for efficacy. Patients who experience side effects, such as hypotension, with alpha-1-adrenergic antagonists but still desire medical therapy for their BPH can be switched to 5-alpha-reductase inhibitors for monotherapy. Treatment with 5-alpha-reductase inhibitors **requires 6 to 12 months** before symptom improvement.

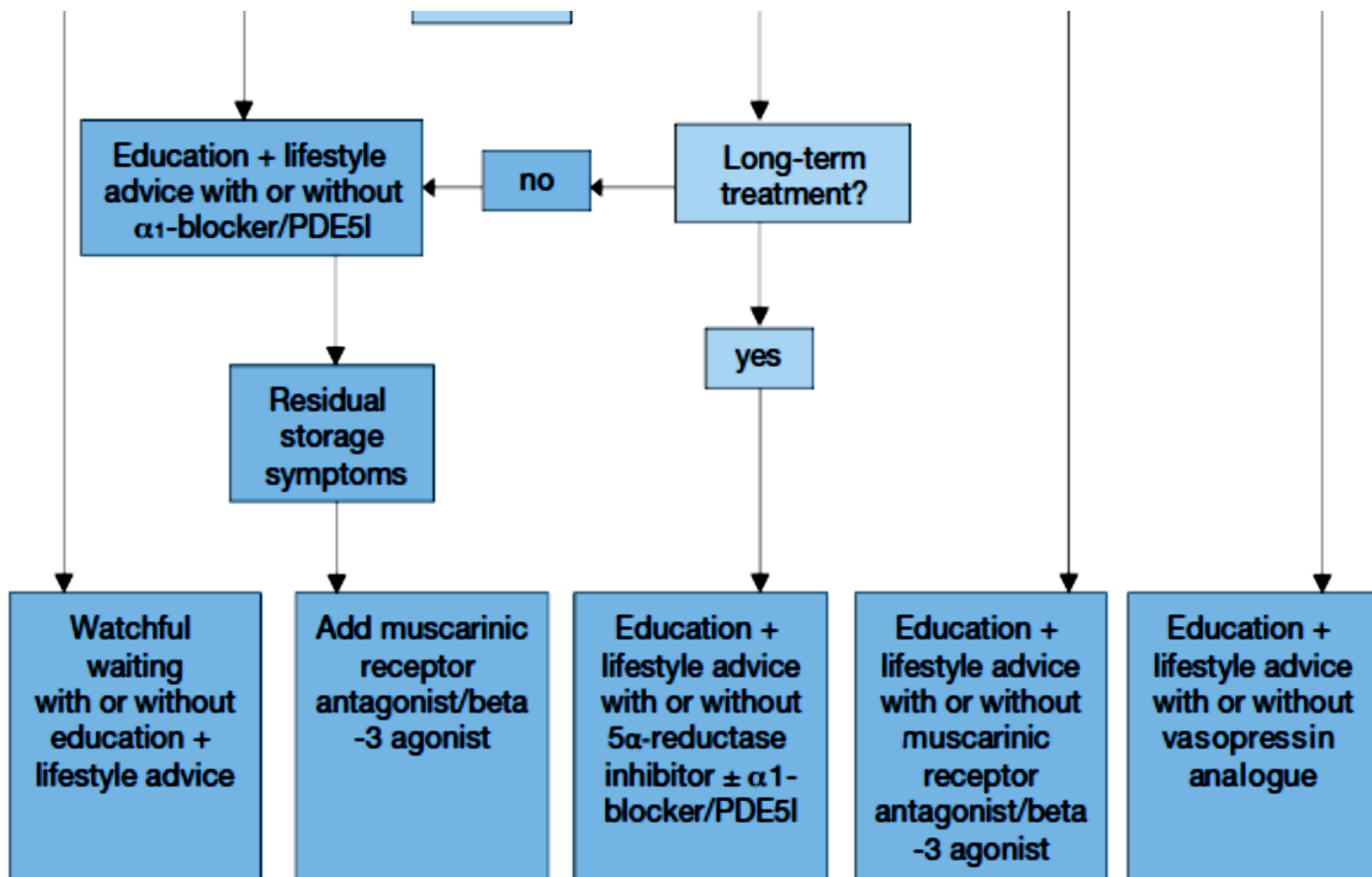
INITIAL MEDICAL MONOTHERAPY

- Alternative options are available in specific populations of patients. Anticholinergic agents can be used in men who have predominately irritant symptoms, and phosphodiesterase-5 inhibitors are an option in men who also have erectile dysfunction

- In men with severe symptoms (IPSS ≥ 20), it may be reasonable to initiate therapy with a combination of an alpha-1-adrenergic antagonist and a 5-alpha-reductase inhibitor.







Alpha-1-adrenergic antagonists

- the most commonly prescribed medication for BPH.
- They act against the dynamic component of bladder outlet obstruction by relaxing smooth muscle in the bladder neck, prostate capsule, and prostatic urethra.
- [Terazosin](#), [doxazosin](#), [tamsulosin](#), [alfuzosin](#), and [silodosin](#) are long-acting alpha-1-antagonists that have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and are also available in Europe for treatment of the symptoms of BPH

- Alpha-1-adrenergic antagonists appear to be more effective than 5-alpha-reductase inhibitors for short- and long-term treatment of BPH.
- In a 2010 meta-analysis comparing alpha-adrenergic antagonist monotherapy versus [finasteride](#) (a 5-alpha-reductase inhibitor), [doxazosin](#) and [terazosin](#) were more effective in improving urinary symptoms compared with finasteride.
- [Tamsulosin](#) and finasteride were equally effective.

Side effect

- More uroselective alpha-1-receptor antagonists ([alfuzosin](#), [tamsulosin](#), and [silodosin](#)) may have less hypotension associated with their use .
- [Prazosin](#), a short-acting alpha-1-antagonist, is generally not used for BPH due to need for frequent dosing and the potential for more cardiovascular side effects.

Side effects

- In one study, tamsulosin decreased mean ejaculate volume in more than 90 percent of patients, with 35 percent having no ejaculate;



Alpha-1-receptor antagonist for BPH*

Dose titration schedule to reduce orthostatic effects ^[1]		
Terazosin standard (appropriate for most patients)		
Days 1 to 3		1 mg
Days 4 to 14		2 mg
Weeks 2 to 6		5 mg
Weeks 7 and thereafter		10 mg
Terazosin rapid (for selected patients)		
Days 1 to 3		1 mg
Days 4 to 14		2 mg
Weeks 2 to 3		5 mg
Weeks 4 and thereafter		10 mg
Doxazosin (immediate release)		
Days 1 to 3		1 mg
Days 4 to 14		2 mg
Weeks 2 to 6		4 mg
Weeks 7 and thereafter		8 mg
Doxazosin (extended release preparation only)		
Days 1 to 21		4 mg
Week 4 and thereafter		8 mg
Uroselective alpha-1 receptor antagonists ^{†[2]}		
Alfuzosin		
Initial and maintenance		10 mg
Tamsulosin		
Initial and maintenance		0.4 mg
If inadequate response after two to four weeks		0.8 mg
Silodosin		
Initial and maintenance		8 mg

BPH: benign prostatic hyperplasia

Interaction with phosphodiesterase-5 inhibitors

- The hypotensive effects of [terazosin](#) and [doxazosin](#) can be potentiated by concomitant use of the phosphodiesterase(PDE)5inhibitors [sildenafil](#) or [varденаfil](#)
- The risks with [tadalafil](#) are less clear.
- [Tamsulosin](#) at a dose of 0.4 mg/day does not appear to significantly potentiate the hypotensive effects of sildenafil

C. Medical therapy

I Alpha1 Blockers (علامت درمانی)

✓ تقریباً همه افراد مبتلا به مشکلات BPH می شوند، از این دسته دارویی استفاده می کنند.

✓ Perazosin به سالمند نمی دهیم! داروی مناسبی نیست

✓ داروهایی که از دسته استفاده می شود

✚ **Terazisin**: از ۱ mg تا ۵ mg در ابتدا و بعد تا ۱۰ mg هم می شود اضافه کرد

بعضی کیس ها تا ۲۰ mg هم بالا می برند (ولی دوز زیادی است)

✚ **Doxazisin**: ۴ تا ۸ mg دوز مورد استفاده است

✚ **Tamsulosin**: selective و از دو داروی قبل بهتر است.

▪ Dosage form ۰,۴ تا ۰,۸ mg را دریافت می کنند.

✓ First dose syncope، بعد از اولین دوز مصرفی، به علت افت فشار ناگهانی، fall اتفاق می

افتاد! به همین دلیل به بیمار توصیه می کنیم شب هنگام خواب (در رخت خواب!!) دارو را مصرف

کند، خصوصاً در چند هفته اول مصرف دارو

مهم: ترانزوسین اسمش شبیه ترانزودون هست! بارها دیده شده به جای ترانزودون به بیمار اشتباهی ترانزوسین داده شده. و بیمار با افتلال خواب، برایش fall اتفاق افتاده. مواظب باشید! هر نسخه رو سه بار چک کنید که این دو دارو اشتباه نشه

✓ وقتی دارو شروع می شود، علی رغم اینکه انتظار داریم شل کننده باشد، outlet را تغییر بدهد، علامت ها را کاهش بدهد، اما برای مشاهده کاهش و بهبود علائم؛ حداقل دو هفته زمان لازم است. به همین دلیل ۲ تا ۴ هفته بعد از شروع درمان، بیمار را evaluate می کنیم (حتی گاهی بعضی بیماران تا ۴ هفته هم جواب نمی دهد)

✓ عوارض جانبی و احتیاطات :

۱. Orthostatic hypotension

۲. سبکی سر و dizziness

۳. احساس خستگی

۴. rhinitis به علت خاصیت الفا بلاکری

۵. سردرد

این عوارض در همه داروهای این دسته هست، ولی در تامسولوسین از همه کمتر است. زیرا نسبت به داروهای دیگر، به گیرنده های آلفای پروستات باند بیشتری دارد!

اما ، تامسولوسین یک سری عوارض sexual دارد، که در داروهای دیگر دسته این عارضه کمتر است.

(۱) Ejaculatory dysfunction : تغییر حجم، تغییر جریان؛ عدم انجام ejaculation و...

(۲) ejaculation : retrograde ejaculation به جای اینکه به خارج انجام شود، به داخل

انجام می شود.(نه به صورت کامل) (و اینکه در همه بیماران مصرف کننده این دارو الزاما اتفاق نمی افتد).

یک مشکل دیگر در مورد تامسولوسین Floppy iris syndrome : حتما فرد به چشم پزشک

بگوید که تامسولوسین مصرف می کند که هنگام جراحی چشم(خصوصا در افراد سالمند که

جراحی کاتاراکت شایع است) دچار آسیب ماژور نشود(تعبیر استاد : با دست زدن به چشم، چشم

پخش می شود از قسمت قرنیه ! انگار بافت درست بریده نمی شود، و بافت له می شود!!)

که معمولا یکی دو هفته قبل جراحی، مصرف دارو قطع می شود.

✍ برای جلوگیری از تشدید هایپوتنشن تامسولوسین با سیلدنافیل و تادالافیل و ... که آن ها هم افت فشار می دهند : فاصله ی زمانی بین مصرف تامسولوسین با فسفودی استراز inhibitors به مدت ۴ ساعت (مثلاً اگر مریضی گاهی شب ها سیلدنافیل مصرف می کند، بهش می گیم که تامسولوسین را تا ۶ بعدازظهر خورده باشد. و یه زمانی هم بخوره که بعدش استراحت کنه مثلاً قبل خواب بعدازظهر که افت فشار وضعیتی کنترل بشه)

- سیلدنافیل با نیترات ها فاصله ۲۴ ساعت بین مصرف و تادالافیل فاصله ۴۸ ساعت با نیترات در صورت مصرف همراه هم این دارو ها، رعایت شود

5-alpha-reductase inhibitors

- In patients who desire medical therapy but **cannot tolerate alpha-1-adrenergic antagonists and do not have predominately irritant symptoms or concomitant erectile dysfunction**, treatment with a 5-alpha-reductase inhibitor is reasonable.
- Patients should **understand that treatment for 6 to 12 months is generally needed before prostate size is sufficiently reduced to improve symptoms.**

Mechanism

- The type 2 form of 5-alpha-reductase catalyzes the conversion of testosterone to dihydrotestosterone in the prostate, hair follicles, and other androgen-sensitive tissues.
- 5-alpha-reductase inhibitors act by reducing the size of the prostate gland and have demonstrated the potential for long-term reduction in prostate volume and need for prostate surgery

Starting dose

- Finasteride can be initiated and maintained at 5 mg once daily.
- In contrast to the alpha-1-adrenergic antagonists, 5-alpha-reductase inhibitors do not require titration

during a partner's pregnancy

- To our knowledge, there are not reports in humans of abnormal development of external genitalia related to men using finasteride or dutasteride.
- Nonetheless, we think that the safest way to prevent a fetal effect from these medications is for men also to avoid finasteride and dutasteride while trying to conceive and during a partner's pregnancy because **it is likely that these drugs are present in the seminal fluid in men who take them.**

۱. **Finasteride** : 5 mg once daily

۲. **Dutasteride** : 0.5 mg once daily

- ✓ فیناستراید ۱ mg معمولاً استفاده نمی شود ، چون خیلی بهبود شرایط را بیمار احساس نمی کند
- ✓ تفاوتی بین ۵ میلیگرم از فیناستراید و ۰.۵ میلی گرم از دوتاستراید ، برای BPH وجود ندارد.
- ✓ این دسته از داروها، ۵ آلفا ردوکتاز را مهار می کند. (تبدیل تستوسترون را به دی هیدروتستوسترون بلاک می کنند) بنابراین ، غلظت دی هیدروتستوسترون، کاهش می یابد و باعث می شوند که روند بزرگ شدن پروستات کاهش پیدا کند. (حتی ممکن است اندکی پروستات کوچک شود) اما لازم هست که مدت زمان مورد نظر برای مشاهده اثر، بگذرد.
- برای اثر کردن و بهبود وضعیت بیمار، ۶ تا ۱۲ ماه زمان نیاز دارد ولی در عوض، disease modifying است.
- برای بیماری که می دانیم به هر دلیلی قرار است زیر ۶ ماه زنده باشد، شروع کردن این داروها کار عقلانی نیست ! زیرا علاوه بر اینکه در زمان زنده بودن بیمار اثر مثبت آن را مشاهده نمی کنیم ، quality of life بیمار را هم پایین می آوریم .
- {حواسمون باشه اگر بیمار مثلاً ۲ ماه بیشتر زنده نیست، ولی ۳ ساله دارو رو می خوره، برای این بیمار دیگه قطع نمی کنیم. چون این بیمار اثر دارو را دریافت می کند.}

✓ عوارض:

(۱) Sexual dysfunction به علت کاهش غلظت دی هیدروتستوسترون

(۲) ejaculatory dysfunction : حجم هر بار خروج مایع semen کمتر می شود

(۳) کاهش لیبیدو

(۴) Impotence

☞ فیناستراید prostate cancer نمیدهد، بلکه کاهش نیز می دهد. ولی چون علائم prostate cancer راماسکه می کند، کسی که این بیماری را گرفته ، دیرتر پیدا می کنیم. بنابراین زمانی متوجه می شویم که prostate cancer دارد که خیلی کاری از دست ما ساخته نیست، بنابراین یافتن تومورهای high grade در افرادی که فیناستراید میخورند بیشتر است.

☞ بنابراین فردی که فیناستراید میخورد باید به طور مرتب مانیتور کنیم که در صورت بروز سرطان پروستات، سریع تشخیص داده شود

- ارزیابی کردن بیماران برای تشخیص prostate cancer از طریق اولتراسوند و سونوگرافی و سی تی اسکن و معاینات بالینی از طریق rectal examination و سیستوسکوپی است.

Anticholinergic agents

- Anticholinergic agents are an alternative monotherapy for patients with predominately irritative symptoms (frequency, urgency, and incontinence) related to overactive bladder and without elevated postvoid residuals
- .

Side effects

- Side effects may be minimized by using a low dose of **short-acting medications** (eg, tolterodine 1 mg twice daily).
- Alternatives include extended-release **tolterodine**, M3 selective drugs (eg, darifenacin, **solifenacin**), or quaternary amines (eg, trospium).

- Significant peripheral side effects limit drug tolerability and dose escalation.
- These include inhibition of salivary secretion (dry mouth), blockade of the ciliary muscle of the lens to cholinergic stimulation (blurred vision for near objects), tachycardia, drowsiness, decreased cognitive function, and inhibition of gut motility and constipation.
- Anticholinergic agents are contraindicated in patients with gastric retention and angle closure glaucoma.

III. آنتی کولینرژیک ها (علامت درمانی)

۱. Tolterodine : 4 mg once daily

۲. Solifenacin : 5 – 10 mg once daily

✓ دو دسته قبلی، داروهای اصلی بودند. دسته دوم که ۶ تا ۱۲ ماه طول می کشید تا اثر کند، اولی هم

۲ تا ۴ هفته طول می کشید! پس در طی این ۲ تا ۴ هفته بیمار را رها نمی کنیم و با آنتی

کولینرژیک علامت درمانی می کنیم

✓ در طولانی مدت، اصلا خوب نیست، زیرا عارضه احتباس ادراری این دسته از داروها، برای بیماران

BPH بدترین! و این احتباس ادرار می تواند منجر به UTI و سایر مشکلات شود

✎ نکته کاربردی این بیماران این دسته دارو ها را می شناسند و بعد مدام با مراجعه به داروخانه از آنتی کولینرژیک

ها استفاده می کنند. به هیچ وجه بهشون از این داروها به صورت OTC ندهیم و براشون هم توضیح بدهیم که

الان دیگه نیاز به این داروها ندارند.

(اگر شدت علائم، moderate بود، از دارودرمانی effect می گیره و بعد ۲ تا ۴ هفته نیاز به آنتی کولینرژیک ها

ندارند. اما اگر شدت علائم sever هست، و از داروها اثر نمی گیرد، باید جراحی (و بپذیرد)

✓ تمام عوارض نامناسب آنتی کولینرژیک ها رو هم دارند:

(a) blurred vision

(b) خشکی دهان و خشکی چشم

(c) cognitive impairment : ولی کمتر نسبت به سایر آنتی کولینرژیک های روتین

(d) تاکی کاردی

(e) یبوست

(f) احتباس ادرار و ...

- اکسی بوتینین در کنترل BPH انتخابی نیست.

Phosphodiesterase-5 inhibitors

- It is reasonable to consider treatment with PDE-5 inhibitors in patients who have erectile dysfunction and mild or moderate symptoms (IPSS <20) of BPH.
- In the United States, tadalafil is approved by the FDA for use in BPH.
- Daily dosing of tadalafil should not be prescribed in men with a creatinine clearance <30 mL/minute.
- As discussed above, PDE-5 inhibitors can potentiate the hypotensive effects of alpha-1-adrenergic antagonists.

- PDE-5 inhibitors were not superior to alpha-blockers, and there was no benefit of adding PDE-5 inhibitors to therapy with either alpha-blockers or 5-alpha reductase inhibitors
- Decreased efficacy of tadalafil in older men (75 years of age or older compared with <75 years of age).

IV. Phosphodiesterase type 5 inhibitors (بیماری را کنترل می کند)

● **Tadalafil** : 5 mg once daily (از این دسته دارویی فقط همین دارو، approve دارد)

✓ احتمالا می تواند اثر بخش باشد، چون :

i. سطح هورمون را می تواند تغییر بده

ii. ماهیچه را شل می کند و منجر به اثرات بهتر می شود

iii. Oxygenation بافت پروستات را بیشتر می کند (موجب کاهش بزرگ شدن و پیر شدن

بافت پروستات می شود)

- ولی از اون دارویی هایی است که واجب نیست حتما مریض بگیره، ولی می تواند به عنوان کمکی دریافت کند.

- فقط اگر بیمار دریافت کرد، مواسمون به (عایت فاصله زمانی ۴ ساعته با تامسولوسین باشه!

COMBINATION THERAPY

- For patients with severe symptoms of BPH (International Prostate Symptom Score [IPSS] ≥ 20) (table 2) or who do not have adequate response to maximal monotherapy with an alpha-adrenergic antagonist, we suggest combination treatment with an alpha-adrenergic antagonist and 5-alpha-reductase inhibitor.

COMBINATION THERAPY

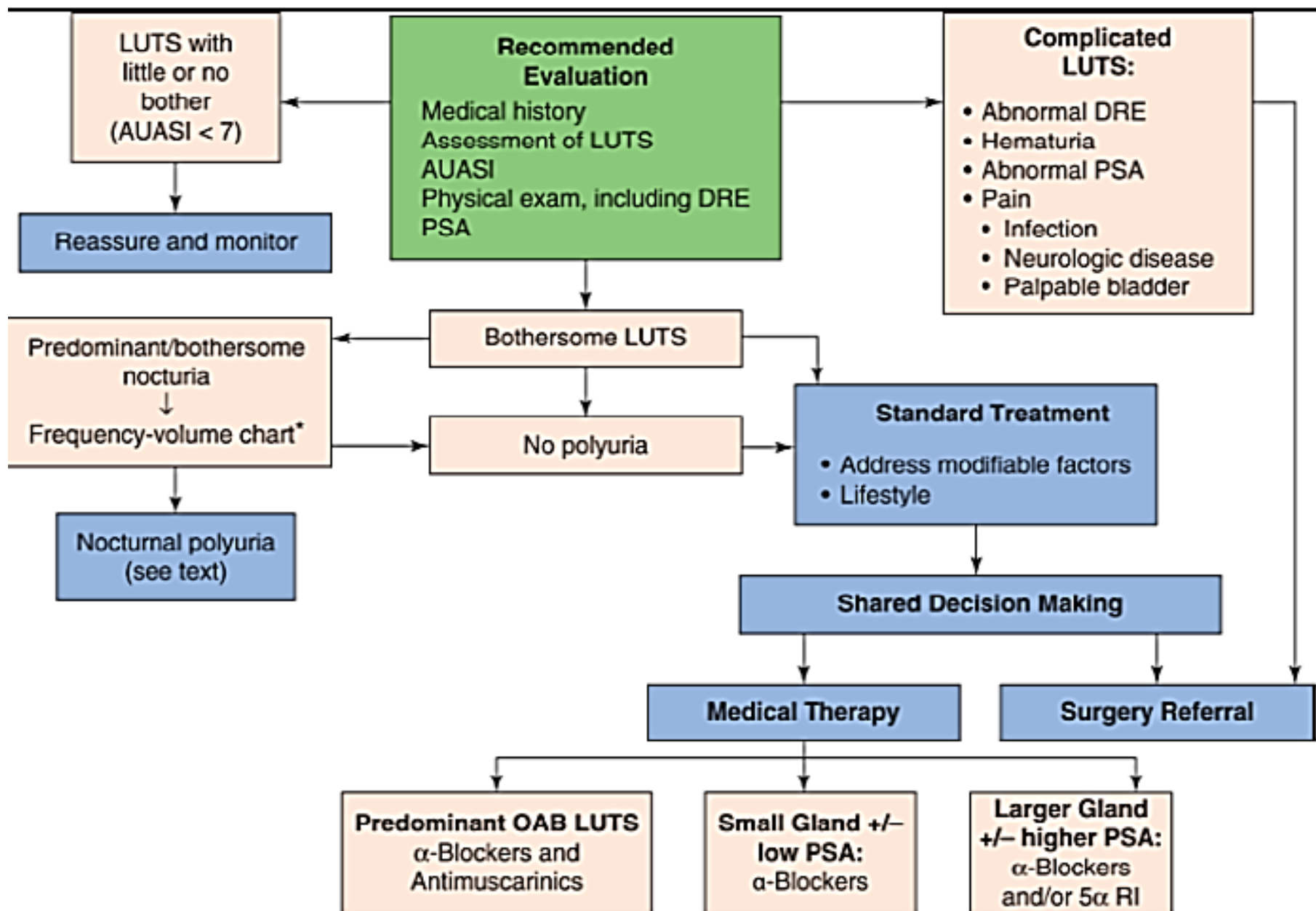
- For men with low postvoid residual urine volumes and irritative symptoms (eg, frequency, urgency) that persist during treatment with an alpha-adrenergic antagonist, we suggest combination treatment with an anticholinergic agent. For men who have persistent symptoms with anticholinergic monotherapy, we suggest combination treatment with an alpha-adrenergic antagonist.

COMBINATION THERAPY

- For men with moderate symptoms of BPH and erectile dysfunction, treatment with daily tadalafil (5 mg/day) alone or in combination with tamsulosin (0.4 mg/day) can be considered.

Table 1. Pharmacologic Treatment Options for BPH

Class	MOA	Drug (Brand)	Daily Dose (Oral)	Adverse Effects^a
Alpha-blockers	Relax tension in the prostate smooth muscle by targeting alpha-receptors	Alfuzosin (Uroxatral)	10 mg	Erectile dysfunction, abnormal ejaculation, dizziness, headache, orthostatic hypotension, fatigue, infection, QT interval prolongation, polydipsia, IFIS
		Doxazosin (Cardura)	1-8 mg	
		Tamsulosin (Flomax)	0.4-0.8 mg	
		Terazosin (Hytrin)	1-10 mg	
		Silodosin (Rapaflo)	8 mg	
5ARIs	Block the growth of prostate cells by targeting the 5-alpha-reductase enzyme and decreasing concentrations of DHT	Dutasteride (Avodart) Finasteride (Proscar)	0.5 mg 5 mg	Libido impairment, abnormal ejaculation, erectile dysfunction, mastalgia, gynecomastia
MRAs	Decrease bladder smooth muscle cell contractions by inhibiting muscarinic receptors	Tolterodine (Detrol) Tolterodine (Detrol LA) Fesoterodine (Toviaz)	1-2 mg twice daily 4 mg 4-8 mg	Xerostomia (dry mouth)
PDE5 inhibitors	Decrease detrusor, prostate, and urethra smooth muscle tone via increase of intracellular cGMP	Tadalafil (Cialis)	5 mg	Back pain, dyspepsia, flushing, headache, infection, myalgia, nausea, pharyngitis
Combination product	Combined MOA from 5ARI and alpha-blocker (see above)	Dutasteride-tamsulosin (Jalyn)	0.5 mg/0.4 mg	See monotherapy agents above



🔑 برگردیم به کیس :

- مرد ۷۶ ساله که اخیراً علائم ادراری پیدا کرده، با واکر راه میرفت، و حساسیت دارویی خاصی ندارد.
 - آسپرین، سالیواتامول، دیفن هیدرامین و فلویتیکازون و ترامادول مصرف می کند.
 - تب ندارد، فشار خون کنترل شده ۱۱۲/۷۸ دارد، pulse rate معقول و PSA 4 دارد.
 - UTI نکرده (آزمایش می کنیم عای رغم اینکه تب نداره، چون گفتیم در سالمندان علائم تیپیک نیست. ممکنه UTI کرده که مدام میره دستشویی!!)
 - وزن پروستات gr45 است که تا حدودی بزرگ شده است.
 - بعد از پر کردن جدول در گروه moderate قرار گرفته.
- راه حل:
- i. قرار دادن آنتی موسکارین برای دو هفته بسته به شدت شکایت از علائم.
 - ii. تجویز تامسولوسین برای کنترل علائم در طولانی مدت.
 - iii. دیفن هیدرامین باید در بیمار قطع گردد و دوز ترامادول باید از نظر ساعت manage شود.
- در داروهای بیمار دیورتیک ترجیحاً نباید باشد، و اگر CCB دریافت می کند باید تنظیم دوز صورت گیرد. آنتی کولینرژیک هم باید زود قطع شود.
 - بعد از دو ماه علائم بیمار بررسی شود و بعد از آن سالانه.

