

# BPH

## فارماکو تراپی هیپر پلازی خوش خیم پروستات

دکتر خیراله غلامی<sup>۱</sup>، دکتر سعید نصیری پور<sup>۱</sup>

دکتر نیایش محبی<sup>۱</sup>، دکتر بابک اویجی<sup>۲</sup>

۱. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲. پزشک عمومی

BPH هنوز جراحی درمان انتخابی برای درمان کامل می‌باشد (۱).

### ■ پاتوفیزیولوژی

پروستات دارای یک بافت هتروژن متشکل از سلول‌های اپیتلیال، عضلات صاف، فیبروبلاست و بافت همبندی می‌باشد. با افزایش سن غده پروستات ابتدا در اطراف میزراه شروع به بزرگ شدن و سپس از مرکز شروع به افزایش حجم می‌کند. اگرچه افزایش در استرومال و سلول‌های اپیتلیال در BPH وجود دارد اما عمدتاً افزایش در تعداد سلول‌های عضلات صاف استرومال مسؤوّل بزرگی پروستات می‌باشد. در پروستات طبیعی

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (Benign prostatic Hyperplasia=BPH) چهارمین بیماری شایع در مردان مسن و شایعترین دلیل مشکلات دستگاه ادراری تحتانی در همین رده سنی می‌باشد. شیوع آن در مردان مسن تر از ۶۰ سال بیشتر از ۵۰ درصد و در سن ۸۵ سالگی به حدود ۹۰ درصد می‌رسد. این بیماری به وسیله افزایش در اندازه غده در نتیجه افزایش تعداد استرومال و سلول‌های اپیتلیالی مشخص می‌شود و علائم بالینی آن به صورت تکرر ادرار، ضرورت در دفع ادرار منقطع، شب ادراری، نیاز به دفع مکرر و تقلا و زور زدن برای دفع ادرار می‌باشد. علیرغم پیشرفت‌های بسیار در فارماکو تراپی

جدول ۱ - FDA-approved indication

Drug	manufacturer	hypertension	BPH
<b>مهارکننده‌های آلفا</b>			
Alfazosin XR (UroxatralR)	Sonofi -Aventis		x
Doxazosin (CarduraR)	generic	x	x
Doxazosin XR (Cardura XR R)	Pfizer		x
Silodosin (Rapaflo )	Watson		x
Tamsulosin (Flomax)	generic		x
Terazosin (Hytrin)	generic	x	x

مهارکننده‌های ۵ - آلفا ردوکتاز

Dutasteride (Avodart)	GSk		<ul style="list-style-type: none"> <li>• درمان علامتی BPH در مردان با پروستات بزرگ به منظور بهبود علائم کاهش احتباس ادراری و کاهش نیاز به جراحی</li> <li>• درمان علامتی BPH در ترکیب با تامسولوسین</li> </ul>
Finasteride (Proscar)	generic		<ul style="list-style-type: none"> <li>• درمان علامتی BPH در مردان با پروستات بزرگ به منظور بهبود علائم کاهش احتباس ادراری و کاهش نیاز به جراحی</li> <li>• درمان علامتی BPH در ترکیب با دوکسازوسین به منظور کاهش خطر پیشرفت علامتی بیماری</li> </ul>

۵ - آلفا ردوکتاز از تستوسترون تولید می‌شود. ۲ نوع ساب تایپ از این آنزیم وجود دارد که نوع ۲ عمدتاً در پروستات و بافت ژنیتال وجود دارد. اگرچه در BPH افزایش در بیان بیش از حد هر دو نوع ساب تایپ ۱ و ۲ وجود دارد. به همین دلیل در درمان BPH مهارکننده‌های غیر اختصاصی آنزیم

نسبت استروما به اپیتلیال ۲ به ۱ می‌باشد که در BPH این نسبت تا ۵ به ۱ می‌رسد. هنوز پاتوژنز BPH کاملاً مشخص نمی‌باشد اگرچه نقش دی‌هیدروتستوسترون (DHT) در بزرگی پاتولوژیک پروستات به خوبی شناخته شده است. دی‌هیدروتستوسترون (DHT) به وسیله آنزیم

نقش دارند. انقباض سلول‌های عضلات صاف استرومال از طریق گیرنده‌های  $\alpha 1A$  آدرنژیک صورت می‌گیرد. این گیرنده‌ها به عنوان یک هدف در کاهش علائم BPH بررسی شده‌اند. سایر عوامل مثل استروژن، فاکتورهای خاص

۵- آلفا ردوکتاز نسبت به مهارکننده‌های اختصاصی ساب تایپ ۲ برتری دارند. در فرضیه دیگر فعال شدن مجدد سلول‌های آسم را مسؤول این بیماری می‌دانند. فاکتورهای نورونال نیز در رشد نرمال پروستات

جدول ۲

<b>Pharmacokinetics</b>						
Drug	Bioavailability (%)	Protein Binding (%)	Peak Concentration (hrs)	Half-Life (hrs)	Liver Metabolism	Excretion in Urine (%)
<b>Alpha-Blockers<sup>29</sup></b>						
alfuzosin extended release (Uroxatral <sup>®</sup> ) <sup>30</sup>	49-64 <sup>#</sup>	82-90	8	10	0-demethylation N-dealkylation oxidation	24
doxazosin (Cardura <sup>®</sup> ) <sup>31</sup>	65	98	2-3	22	0-demethylation hydroxylation	9
doxazosin extended release (Cardura XL <sup>®</sup> ) <sup>32</sup>	54-59 <sup>**</sup>	98	8-9	15-19	cytochrome P450	9
silodosin (Rapaflo <sup>™</sup> ) <sup>33</sup>	32	97	2.6	13.3	Glucuronidation, alcohol and aldehyde dehydrogenase and cytochrome P450	33.5
tamsulosin (Flomax <sup>®</sup> ) <sup>34</sup>	90	94-99	4-6 <sup>*</sup>	14-15	cytochrome P450	76
terazosin (Hytrin <sup>®</sup> ) <sup>35</sup>	90	90-94	1-2	12-14	0-demethylation N-dealkylation hydrolysis	40
<b>5-Alpha Reductase (5AR) Inhibitors</b>						
dutasteride (Avodart <sup>®</sup> ) <sup>36</sup>	40-94	99	2-3	840	cytochrome P450	<1
finasteride (Proscar <sup>®</sup> ) <sup>37</sup>	63	90	1-2	6.2	cytochrome P450	39

<sup>#</sup> The extent, but not the rate, of absorption is reduced by 50 percent in fasting conditions.  
<sup>\*</sup> Food delays time to achieve peak tamsulosin (Flomax) serum concentrations by two to three hours and decreases total amount of drug absorbed by 30 percent. The manufacturer recommends that tamsulosin (Flomax) be regularly taken with meals.  
<sup>\*\*</sup> Relative bioavailability compared to doxazosin IR.

علاوه بر این سیستم نمره‌بندی، از موارد زیر به عنوان ارزیابی پیشرفت بیماری استفاده می‌شود: حجم پروستات، میزان flow، احتباس حاد ادراری آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA=prostate specific antigen)، حجم باقیمانده ادراری و نیاز به جراحی می‌باشد. به طور خلاصه، امروزه از ترکیبی از موارد شامل گرفتن شرح حال، IPSS معاینه رکتوم و PSA به عنوان یک ابزار تشخیصی سریع استفاده می‌شود.

### ■ فارماکو‌ترابی

در بین بیماران BPH با تظاهرات بالینی و بدون تظاهرات بالینی تنها عده اندکی را می‌توان بدون درمان رها کرد. در بیشتر موارد نیاز به درمان دارویی یا جراحی می‌باشد. انتخاب نوع درمان بستگی به عوامل مختلفی مثل سن، پارامترهای ارودینامیک اندازه پروستات، سطح PSA و درمان‌های در دسترس دارد. در بیماران جوان یا افراد با بیماری شدید جراحی درمان انتخابی بوده، در حالی که در سایرین باید بیمار تحت نظر بوده و در صورت نیاز از درمان دارویی استفاده شود. در حال حاضر استفاده از درمان دارویی به عنوان درمان انتخابی در رفع علائم BPH می‌باشد و هدف از درمان کاهش علائم و بهبود کیفیت زندگی و پیشگیری از پیشرفت بیماری و کاهش شیوع و شدت عوارض می‌باشد.

استفاده از  $\alpha$  بلاکرها و مهارکننده‌های 5- $\alpha$  ردوکتاز یا ترکیب این دو درمان اصلی در BPH می‌باشد. در بعضی موارد از فرآورده‌های گیاهی (فیتوتراپی) استفاده می‌شوند ولی هنوز کارایی و

رشد، سیستم عصبی کولینرژیک و نورآدرنرژیک نورکولینرژیک (NANC)، التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و رژیم غذایی نیز در BPH نقش دارد.

### ■ تظاهرات بالینی

بزرگ شدن خوش خیم پروستات عمدتاً سبب اثر بر منطقه priurethral شده که این امر منجر به تنگ شدن تدریجی خروجی مثانه (BOO) و در نتیجه فعالیت بیش از حد مثانه و بروز علائم BPH می‌گردد. علائم تحریک‌پذیری مثانه نسبت به علائم انسدادی آزاردهنده‌تر می‌باشد. علائم عمدتاً به صورت علائم دستگاه ادراری تحتانی (LUTS=lower urinary tract symptoms) می‌باشد. انسداد خروجی مثانه در نتیجه بزرگی غده و افزایش تون عضلات صاف می‌باشد.

از شایع‌ترین روش‌های بررسی علائم و کیفیت زندگی در BPH می‌توان به IPSS (international prostatic symptoms score) و AUASI (American urological association symptom index) اشاره نمود. سایر روش‌های کمتر شایع شامل Boyarsky و Modern Iversen Score ... می‌باشد.

سیستم AUASI شامل 7 علامت به شرح زیر می‌باشد: تخلیه ناکامل مثانه، تکرر ادرار، ادرار منقطع، ضرورت در دفع، شب ادراری، نیاز به دفع مکرر و تقلا و زور زدن برای دفع ادرار می‌باشد. به هر یک از موارد بالا بر اساس شدت تا 5 نمره داده می‌شود. چنانچه نمره فرد 0-7 باشد شدت بیماری خفیف، نمره 8-18 به عنوان متوسط و نمره بیش از 18 به عنوان شدید تلقی می‌شود.

درمان BPH معرفی شدند. Macro Caine و همکارانش نشان دادند که انسداد گیرنده‌های  $\alpha 1$  موجود در عضلات صاف استرومال منجر به کاهش علائم انسدادی خروجی مثانه و رهایی از علائم بیماری می‌گردد. در حال حاضر داروهای اصلی این خانواده شامل ترازوسین و دوکسازوسین به عنوان  $\alpha 1$  بلاکر غیراختصاصی و تامسولوسین

safety آن‌ها اثبات نشده است. آنتی‌کولینرژیک‌ها چنانچه همزمان فعالیت بیش از حد مثانه وجود دارد به درمان اصلی اضافه می‌شوند. جدول (۱) انواع داروی FDA approve را نشان می‌دهد (۳).

### ■ $\alpha 1$ بلاکرها

آلفا بلاکرها اولین گروه دارویی بودند که در

جدول ۳

Adverse Effects							
Drug	Asthenia	Headache	Dizziness	Hypotension	Altered libido	Abnormal ejaculation	Impotence
<b>Alpha-Blockers</b>							
alfuzosin extended release (Uroxatral <sup>®</sup> ) <sup>55</sup>	2.7	3.0	5.7	0.4	nr	nr	1-2
doxazosin (Cardura <sup>®</sup> ) <sup>56</sup>	8	9.9	15.6	1.7	0.8	≤1	1.1
doxazosin extended release (Cardura XL <sup>®</sup> ) <sup>57</sup>	3.9	6	5.3	1.7	nr	nr	<1
silodosin (Rapaflo <sup>®</sup> ) <sup>58</sup>	1-2	2.4	3.2	2.6	nr	28.1	nr
tamsulosin (Flomax <sup>®</sup> ) <sup>59</sup>	7.8-8.5	19.3-21.1	14.9-17.1	0.2-0.4	1-2	8.4-18.1	reported
terazosin (Hytrin <sup>®</sup> ) <sup>60</sup>	7.4	4.9	9.1	≤5.5	nr	nr	1.6-2
<b>5-Alpha Reductase (5AR) Inhibitors</b>							
dutasteride (Avodart <sup>®</sup> ) <sup>61</sup>	nr	nr	≤0.4	nr	≤3	1.4	0.8-4.7
finasteride (Proscar <sup>®</sup> ) <sup>62</sup>	1.6-5.3	2	2.3-7.4	1.2	2-10	1.8-7.2	2-18.5

nr = not reported

Adverse effects are reported as a percentage. Adverse effects data are obtained from package inserts and are not meant to be comparative. nr = not reported

تدریجی دوز نداشته و این امر سبب بهبود safety و کارایی دارو شده است. ترازوسین نیز دارای یک اثر اضافی بر آپوپتوز سلول‌های عضله صاف بوده، اما مطالعه بزرگ (Medical Therapy of Prostate Symptoms) MTOPS نتیجه بالینی بهتری را که مربوط به این اثر باشد نشان نداد.

در بین بلاکرهاى اختصاصی α، تامسولوسین دارای شروع اثر سریعتری بوده و هر دو داروی تامسولوسین و آلفازوسین نسبت به α بلاکرهاى

و آلفازوسین به عنوان α1A بلاکر اختصاصی می‌باشد. مهارکننده‌های غیراختصاصی α1 هم‌چنین سبب بلاک α1B موجود بر روی عضلات صاف عروق شده و در نتیجه منجر به بروز عارضه هیپوتانسیون می‌گردد. اگرچه این عارضه عمدتاً در ابتدای درمان در بیماران خاصی مشاهده می‌شود با این حال تیتراسیون دوز در تمام بیماران توصیه می‌گردد. فرمولاسیون آهسته رهش دوکسازوسین نیز در دسترس می‌باشد که این دارو نیاز به افزایش

جدول ۴

<b>Dosages</b>			
Drug	Initial Dose for BPH	Maintenance Dose for BPH	Dosage Forms
<b>Alpha-Blockers</b>			
alfuzosin extended release (Uroxatral <sup>®</sup> ) <sup>71</sup>	10 mg daily	10 mg daily	10 mg extended-release tablets
doxazosin (Cardura <sup>®</sup> ) <sup>72</sup>	1 mg daily	1 - 8 mg daily	1, 2, 4, 8 mg tablets
doxazosin extended release (Cardura XL <sup>®</sup> ) <sup>73</sup>	4 mg daily	4 – 8 mg daily taken with breakfast	4, 8 mg extended-release tablets
silodosin (Rapaflo <sup>™</sup> ) <sup>74</sup>	8 mg daily	8 mg daily	4 mg, 8 mg capsules
	Moderate renal impairment: 4 mg daily	Moderate renal impairment: 4 mg daily	
tamsulosin (Flomax <sup>®</sup> ) <sup>75</sup>	0.4 mg daily	0.4 - 0.8 mg daily	0.4 mg capsules
terazosin (Hytrin <sup>®</sup> ) <sup>76</sup>	1 mg daily	2 - 20 mg daily	1, 2, 5, 10 mg capsules
<b>5-Alpha Reductase (5AR) Inhibitors</b>			
dutasteride (Avodart <sup>®</sup> ) <sup>77</sup>	0.5 mg daily	0.5 mg daily	0.5 mg capsules
finasteride (Proscar <sup>®</sup> ) <sup>**78</sup>	5 mg daily	5 mg daily	5 mg tablets

\* For dutasteride, the same dose of 0.5 mg daily is used in combination therapy with tamsulosin.

\*\* For finasteride, the same dose of 5mg daily is used in combination therapy with doxazosin.

غیر اختصاصی از نظر بروز عارضه هیپوتانسیون بهتر تحمل می‌شوند. ۰/۴mg از تامسولوسین و ۱۰mg از آلفازوسین سبب بهبود بالینی بارز بدون نیاز به تیتراسیون دوز می‌گردند. با آلفازوسین میزان بروز اختلال ejaculation کمتر بوده به علاوه به صورت اشکال دارویی متفاوت در دسترس می‌باشد (۲).

جدول (۲) فارماکوکینتیک و جدول (۳) عارضه دارویی و جدول (۴) دوز مصرفی این داروها را با هم مقایسه کرده است (۳).

### ■ مهارکننده‌های آنزیم ۵ - آلفا ردوکتاز (5ARI)

برخلاف بلاکرای  $\alpha$  که هدف آن‌ها جزء دینامیک یعنی رفع انسداد خروجی مثانه می‌باشد مهارکننده‌های ۵ - آلفا ردوکتاز سبب کاهش جزء استاتیک یعنی مهار تبدیل تستوسترون به DHT که هورمون اصلی مسؤول بزرگی پروستات می‌باشد، می‌گردد. مهارکننده‌های غیراختصاصی ۵ - آلفا ردوکتاز مثل dutasteride سبب مهار حدود ۹۰ درصد از آنزیم شده در حالی که مهارکننده‌های اختصاصی ایزوآنزیم نوع ۱ مثل فیناستراید تنها ۷۰ درصد از تولید DHT را مهار می‌کند. این مزیت به وسیله یک آنالیز رترواسپکتیو نیز نشان داده شد. در مطالعه CombAT (combination of Avodart and tamsulosin) دوتاسراید مزیت و برتری بیشتری را در رفع علائم نسبت به تامسولوسین بعد از یک سال، به ویژه در بیماران با غده پروستات بزرگتر و سطح PSA بالاتر، نشان داد (۲).

مطالعه PROBE (prostate research on

behavior and education) که در اروپا به منظور بررسی تفاوت ارجحیت رژیم درمانی انتخابی بین پزشک و بیمار انجام شد، برخلاف تصور پزشکان که فکر می‌کردند بیماران بلاکرای  $\alpha$  را برای رفع سریع علائم ترجیح می‌دهند اما بیماران بیشتر نگران پیشرفت بیماری بوده بنابراین مهارکننده‌های ۵ - آلفا ردوکتاز را به  $\alpha$  بلاکرها ترجیح دادند.

ترکیب مهارکننده‌های ۵ - آلفا ردوکتاز و  $\alpha$  بلاکرها در چندین مطالعه بررسی شد و مطالعات اولیه هیچ گونه مزیتی را در درمان ترکیبی نسبت به تک درمانی نشان نداد. اگرچه نتیجه کارآزمایی بزرگ (medical therapy of prostatic symptom) prosattic نشان داد که درمان ترکیبی نسبت به تک درمانی دارای مزیت بیشتری در رفع علائم بیماری می‌باشد. با این حال، از درمان ترکیبی به دلیل هزینه بالاتر و عوارض بیشتر نباید در موارد خفیف و متوسط بیماری استفاده نمود و تنها به عنوان یک گزینه درمانی در موارد شدید و مقاوم به درمان بیماری باید در نظر گرفته شود. طول استفاده از درمان ترکیبی حدود ۹ ماه پیشنهاد شده است. در مطالعه CombAT که بر روی ۴۸۴۴ مرد مبتلا به BPH با علائم خفیف تا متوسط بزرگی پروستات ۳۰ میلی لیتر و بیشتر با سن مساوی یا بیشتر از ۵۰ سال انجام شد، درمان ترکیبی دوتاسراید و تامسولوسین منجر به کاهش بارز و بیشتر علائم و افزایش بیشتر جریان ادراری نسبت به تک درمانی گردید و بر اساس این دو مطالعه بزرگ درمان ترکیبی در مهار پیشرفت بیماری مؤثرتر بوده و در مردان با خطر بالا برای پیشرفت بیماری پیشنهاد می‌گردد.

### جدول ۵

عوارض جانبی	مولکول‌های احتمالی	مکانیسم پیشنهادی	هدف‌های جدید درمانی
کاهش بینایی، پریاپیسم تنگی نفس، درد قفسه سینه و احساس گزگز در گوش	دهنده‌های NO مهارکننده‌های فسفودی استراز (سیلیدنافیل تادالافیل)	رهایی NO منجر به شل شدن عضلات صاف پروستات می‌گردد.	نورون‌های نیتربنژیک (Nitrinergic neurons)
میالژی، درد بیضه‌ها احساس ضعف و بی‌حالی سمیت گوشی، تهوع و استفراغ و سرگیجه	Lonidamine	مهار آنزیم هگزوکیناز	مسیر گلیکولیز برای تولید انرژی
	A1 antagonist A2 agonist	تعدیل کننده‌های گیرنده A1 و A2A که سبب کاهش $\alpha 1$ و انقباض می‌گردد.	نورون‌های پورینژیک (Purinergic neurons)
	Antagonist ET-A YM598	هر دو نوع گیرنده ET-A و ET-B منجر به انقباض پروستات می‌گردد.	گیرنده‌های اندوتلین
		در مسیرهای احساس درد نقش دارند	گیرنده‌های vaniloid
عوارض گوارشی	ایبوپروفن	سلول‌های BPH-1 منجر به کاهش بیان JM-27 می‌گردد.	بیان JM-27

#### ■ آنتی‌موسکارین‌ها

رفع علائم اجبار به دفع ادرار، تکرر ادرار و شب ادراری نسبت به ترازوسین تنها داشته است. اگرچه آنتی‌موسکارین‌ها به دلیل داشتن عارضه اختلال شناختی به ویژه در افراد مسن باید با احتیاط مصرف شوند. آنتی‌موسکارین مناسب دیگر اکسی‌بوتینین می‌باشد که به صورت پیچ ترنس درمانی نیز موجود بوده که نسبت به فرم خوراکی آن بهتر تحمل می‌گردد.

آنتی‌موسکارین‌ها در بیماران با BPH منع مصرف داشته، زیرا این‌ها منجر به تشدید علائم انسدادی می‌گردند. با این حال چنانچه BPH همراه با فعالیت بیش از حد مثانه باشد، که به درمان با مهارکننده‌های ۵- $\alpha$  - آلفا ردوکتاز و  $\alpha$  بلاکرها پاسخ نمی‌دهد، به درمان اضافه می‌شوند. اضافه کردن تولترودین به ترازوسین با بهبود بارز در



## ■ اهداف درمانی جدیدتر

از نیتریک اکساید، ال - آرژینین، اندوتلین گیرنده‌های وانیلویید و گیرنده‌های پورین می‌توان در آینده به عنوان یک امید درمانی جدید استفاده نمود. جدول (۵) این داروها را نشان می‌دهد. نیتریک اکساید سبب شل شدن عضلات مثانه می‌گردد. مهارکننده‌های PDE5 مثل سیلدنافیل و تادالافیل منجر به افزایش غلظت NO در عضلات صاف می‌شود. هم‌چنین در بیماران با مشکل ejaculation مزیت بیشتری را نیز دارد. اگرچه از آن‌ها نمی‌توان در بیماران با مشکل کروئری عروق و آن‌هایی که از قبل روی نیترات‌های آلی بودند استفاده نمود. مهارکننده‌های PDE5 چه به تنهایی چه با ترکیب در آلفازوسین اثرات سودمندی نشان دادند.

یک فرآورده جالب دیگر Ionidamine می‌باشد. این دارو سبب غیر فعال شدن هگروکیناز و بنابراین مهار گلیکولیز شده، نهایتاً منبع سوخت سلول‌های پروستات از بین می‌رود. به علاوه، سبب آپوپتوز می‌شود. از آن جایی که به طور اختصاصی بر روی ارگان هدف عمل می‌کند، بسیار safe بوده و در مطالعات اولیه بر روی حیوانات و فاز ۲ بالینی بسیار امیدوارکننده بوده است.

## ■ فیتوتراپیوتیکس

شایع‌ترین گیاهان مصرفی در درمان BPH شامل *pyogeum africanum* و *sernoa repens* می‌باشد. در مطالعات اولیه بهبود بارزی در کاهش علائم با بروز عوارض حداقل نشان داد. اگرچه در یک مطالعه دارو - شاهد مزیت بیشتری

را نسبت به گروه شاهد نشان نداد. *pyogeum africanum* نیز در مطالعات کاهش در علائم را با مصرف روزانه نشان داد.

## ■ نتیجه‌گیری

در بیماران جوان، بیماران با پروستات بزرگ و بیماران با خطر بالا برای پیشرفت بیماری باید جراحی را به عنوان گزینه نخست درمانی و در صورت استفاده از درمان دارویی باید حتما در ابتدا از درمان ترکیبی استفاده شود و سپس به سمت تک درمانی با  $\alpha$  بلاکرها برویم. در بیماران با بیماری خفیف تا متوسط باید بیمار را تحت نظر داشت و در صورت نیاز از تک درمانی با  $\alpha$  بلاکرها یا ترکیب آن با مهارکننده‌های ۵- $\alpha$  رتروکتاز بسته به شرایط بیماری استفاده نمود.

### منابع

1. Probhav T. Bairy L. pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia. J Physiol Biomed Sci 2009; 22(2): 6-11
2. Roehrborn CG. Siami P. Barkin J. 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. J Urol 2008; 179(2): 616-21.
3. www.oregon.gov. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Treatment Review 2010