KONZERVATIVNO LIJEČENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

MEDICAL THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

SILVIO ALTARAC*

Deskriptori: Hiperplazija prostate – liječenje

Sažetak. Svrha liječenja benigne hiperplazije prostate sastoji se u ublažavanju smetnji donjeg dijela urinarnog trakta, i to osobito izlaznog dijela mokraćnog mjehura, time i u poboljšanju pražnjenja mokraćnog mjehura, zatim, ublažavanju nestabilnosti detruzora, uklanjanju bubrežne insuficijencije i u prevenciji budućih epizoda makroskopske hematurije, infekcije urinarnog trakta i urinarne retencije. Naglasak konzervativnog liječenja je na prevenciji razvoja i/ili progresije benigne hiperplazije prostate. Konzervativno liječenje benigne hiperplazije prostate uključuje biljne ekstrakte, alfa-antiadrenergike i inhibitore 5-alfa-reduktaze. Klinička zapažanja navode na pretpostaku da je kombinirana terapija učinkovitija od monoterapije, samo alfa-antiadrenergicima ili samo inhibitorima 5-alfa-reduktaze.

Descriptors: Prostatic hyperplasia – therapy

Summary. The aim of treatment for benign prostatic hyperplasia is relieving lower urinary tract symptoms, desreasing bladder outlet obstruction, improving bladder emptying, ameliorating detrusor instability, reversing renal insufficiency, and preventing future episodes of gross hematuria, urinary tract infection and urinary retention. A potent role of medical therapy is to prevent the development and/or progression of benign prostatic hyperplasia. Medical therapies investigated for benign prostatic hyperplasia include plant extracts, alpha adrenergic blockers and 5-alpha-reductase inhibitors. Clinical observations suggest that the efficacy of combination therapy could be superior to that of individual monotherapies.

Liječ Vjesn 2005;127:316–323

Benigna hiperplazija prostate (BHP) uglavnom je stromalni proces tkiva prostate koje pokazuje povećani omjer stromalnih u odnosu na epitelne elemente uz pojačano stvaranje kolagena tipa I i IV i smanjeno stvaranje kolagena tipa III.[1] Djavan i sur.[1] opisuju smanjeno stvaranje mRNK gena za elastin u prijelaznoj zoni prostate. Epitel prostate čine sekretorne epitelne stanice (najbrojnije, potpuno diferencirane, bogate kiselom fosfatazom i PSA, te keratinom tipa 8, 18 i 19), bazalne stanice (čine manje od 10% ukupnog broja stanica, malene su, nediferencirane i pluripotentne, bogate keratinom tipa 4, 5 i 6) i neuroendokrine stanice (bogate serotoninom).

Opstruktivne smetnje mokrenja dovode do hipertrofije/hiperplazije glatkomišićnog detruzora. Usprkos ukupnomu povećanju mišićne mase, pražnjenje mokraćnog mjehura je otežano zbog smanjene kontraktilne sposobnosti glatkog mišićja.[2] Cher i sur.[3] potvrdili su da subvezikalna opstrukcija uzrokuje smanjenu ekspresiju mRNK gena teškog lanca miozina.

Kliničke manifestacije BHP-a uključuju smetnje donjeg dijela urinarnog trakta, prije poznate pod nazivom »prostatizam«, zatim slabo pražnjenje mokraćnog mjehura, urinarnu retenciju, nestabilnost detruzora, infekcije urinarnog trakta, hematuriju i renalnu insuficijenciju. Simptomatska BHP utječe na kvalitetu života, ali rijetko ugrožava život. Bolesnici s BHP-om koji imaju recidivne urinarne retencije, recidivne urinarne infekcije, recidivne makrohematurije, kamenac u mokraćnom mjehuru i/ili renalnu insuficijenciju imaju apsolutnu indikaciju za kirurški zahvat, jer se u njih mogu razviti ozbiljne i za život opasne komplikacije ako se ne tretiraju kirurški. Transuretralna kateterizacija ima za posljedicu bakterijsku kolonizaciju u stopi od 4% po danu,[4] zbog čega je urinarna kateterizacija prije kirurškog zahvata udružena s povećanim rizikom od sepse i krvarenja. Mortalitet od BHP-a u Europi je pao između ranih 1950-ih i kasnih 1990-ih s 5,9 na 3,5 na milijun muškaraca, što je više od 1,8/106 u SAD-u i 1,4/10[6] u Japanu u kasnim 1990-im.[5] Motivacija bolesnika da potraže pomoć ovisi o tome koliko su njihove smetnje izražene, tj. koliko utječu na kvalitetu njihova života. Visina simptomskog skora sama po sebi nije dovoljna indikacija za odluku o načinu liječenja. U odsutnosti apsolutne indikacije za kiruršku intervenciju, bolesnici se često odlučuju samo za praćenje, budući da odgađanje liječenja najčešće nema ireverzibilne posljedice. U studiji sa 670 muškaraca koji su se u Nizozemskoj javili svom urologu, njih 41% odabralo je samo praćenje.[6] Terapijske mogućnosti koje su na raspolaganju u rasponu su od praćenja, preko konzervativnog liječenja (fitoterapija, alfa-antiadrenergici, inhibitori S-alfa-reduktaze) i minimalno invazivnog oblika liječenja (balonska dilatacija, postavljanje intraprostatične UroLume mrežice, transuretralna mikrovalna termoterapija, transuretralna ablacija iglom) pa sve do kirurškog tretmana (transuretralna incizija [TUIP] ili resekcija prostate [TURP], i otvorena prostatektomija). Svaki pojedini terapijski pristup BHP-u ima svoje dobre i loše strane.[7]

* **Urološki odjel Opće bolnice Zabok** (dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Altarac, Urološki odjel Opće bolnice Zabok, Trg Dragutina Domjanića 6, 49 210 Zabok

Primljeno 1. prosinca 2003., prihvaćeno 27. svibnja 2005.

Muškarci s BHP-om mogu biti liječeni alfa-l-adrenergičkim blokatorom koji relaksira glatku muskulaturu prostate ili lijekom koji inhibira 5-alfa-reduktazu *(finasterid)* i time smanjuje koncentraciju tkivnog androgena. Temeljeno na VA kooperativnoj studiji (Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group),[8] činilo se da kombinacijska terapija nema prednost u odnosu na monoterapiju. U studiju je bilo uključeno 1229 muškaraca, i nakon godinu dana praćen je učinak placeba, *finasterida* (5 mg na dan), *terazosina* (10 mg na dan) i *finasterida + terazosina* na American Urological Association (AUA) simptomski skor (smanjenje simptomskog skora redom za 2,6, 3,2, 6,1 i 6,2 jedinice) i na mlaz mokraće (došlo je do poboljšanja mlaza redom za 1,4, 1,6, 2,7 i 3,2 ml/s) (tablica 1). Lepor i sur. nalaze *terazosin* i kombinacijsku terapiju[8] značajno učinkovitijom (p<0,001) od *finasterida* i placeba, a terazosin sam nije bio ništa manje učinkovit od kombinacijske terapije *terazosin + finasterid*.[8,9]

Kirby i sur.[10] pratili su u prospektivnoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj studiji PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial) 1095 muškaraca u dobi od 50 do 80 godina tretiranih *doksazosinom* (8 mg), *finasteridom* (5 mg), kombinacijom *doksazosina* i *finasterida* ili placebom. *Doksazosin* je započet s 1 mg na dan i titriran do najviše 8 mg na dan tijekom približno 10 tjedana, a praćena je promjena bazičnih vrijednosti IPSS-a (International Prostate Symptom Score) i maksimalnog mlaza mokraće (maximal urinary flow rate, Qmax). *Doksazosin* i kombinacija *doksazosin + finasterid* statistički su značajno (p<0,05) poboljšali IPSS i Qmax u usporedbi s placebom i samim *finasteridom* (tablica 2).

Tablica 1. *Usporedba placeba, finasterida, terazosina i kombinirane terapije: VA kooperativna jednogodišnja studija (prema Lepor i sur., 1996)*[8]
Table 1. *Comparison of placebo, finasteride, terazosin and combination therapy: VA cooperative one-year study (from Lepor et al, 1996)*[8]

Parametri Parameters	Razlike na početku i na kraju studije Differences between initial and final study visits			
	Placebo	Finasterid Finasteride	Terazosin Terazosin	Kombinirana terapija Combination therapy
AUA SI	–2,6	–3,2	–6,1*	–6,2*
PFR	+1,4	+1,6	+2,7*	+3,2*
PV	+0,5	–6,1*	+0,5	–7,0*

* P<0,001 u odnosu na placebo/relative to placebo
VA – Veterans Affairs; AUA SI – simptomski indeks (skor) Američkog urološkog društva/American Urological Association symptom index; PFR – maksimalni mlaz mokraće (ml/s)/peak flow rate (ml/s); PV – volumen prostate (cm^3)/prostate volume (cm^3)

Tablica 2. *Usporedba placeba, finasterida, doksazosina i kombinirane terapije: PREDICT jednogodišnja studija (prema Kirby i sur., 1999)*[10]
Table 2. *Comparison of placebo, finasteride, doxazosin and combination therapy: PREDICT one-year study (from Kirby et al, 1999)*[10]

Parametri Parameters	Razlike na početku i na kraju studije Differences between initial and final study visits			
	Placebo	Finasterid Finasteride	Doksazosin Doxazosin	Kombinirana terapija Combination therapy
IPSS	–5,7	–6,6	–8,3*	–8,5*
PFR	+1,4	+1,8	+3,6*	+3,8*
AUR	1,5	1,1	0	0

* P<0,05 u odnosu na placebo/relative to placebo
PREDICT – Prospektivna europska studija doksazosina i kombinirane terapije/Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial; IPSS – međunarodni prostatični zbroj simptoma/international prostate symptom score; PFR – maksimalni mlaz mokraće (ml/s)/peak flow rate (ml/s); AUR – akutna urinarna retencija/acute urinary retention

Objavljivanjem studije PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group),[11] inhibitorima 5-alfa-reduktaze ponovno je vraćena važnost. Studija PLESS je 4-godišnja randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana studija, koja je ispitivala učinkovitost i sigurnost 5 mg *finasterida* u 3040 muškaraca dobi od 45 do 78 godina sa simptomatskom BHP-om, bez karcinoma prostate. Više nije bio naglasak samo na simptomima. Progresija bolesti postala je novi *modus operandi*. Pokušalo, se predvidjeti koji bolesnici imaju veći rizik progresije bolesti. Popularizirana je upotreba PSA u procjeni veličine prostate.[12] Roehrborn i sur. nalaze da volumen prostate i serumski PSA imaju logaritamsko-linearni odnos ovisan o dobi. U muškaraca u njihovim 50-im, 60-im i 70-im godinama s prostatom većom od 40 cm^3, PSA je redom bio veći od 1,6 ng/ml, 2,0 ng/ml i 2,3 ng/ml.[12] Preliminarni rezultati studije MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms)[13] promijenili su pristup konzervativnom liječenju BHP-a. Sudija MTOPS je multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko-slijepa studija dizajnirana da ispita dugoročnu učinkovitost alfa-antiadrenergika *doksazosina* i inhibitora 5-alfa-reduktaze *finasterida* u obliku monoterapije i u kombinaciji, radi ispitivanja prevencije i odgađanja progresije BHP-a. Prikupljani su uzorci biopsije prostate radi informacija o BHP-u na molekularnom nivou. Pokazano je da je kombinacijska terapija nedvosmisleno najbolja terapija za ublažavanje simptoma, kao i za prevenciju progresije bolesti. Gdje smo stoga sada?

Tradicionalno se uporište u liječenju BHP-a vrti oko kirurške intervencije, najčešće transuretralne resekcije prostate (TURP). Iako se bez sumnje radi o učinkovitome kirurškom zahvatu, on nije bez pridruženog morbiditeta, pa i mortaliteta. U kooperativnoj studiji 13 ustanova s uključenih 3885 bolesnika, Mebust i sur.[14] navode stopu mortaliteta TURP-a od 0,2% i rani poslijeoperacijski morbiditet od 18%. Povećan morbiditet je nađen u bolesnika kod kojih je vrijeme resekcije prostate bilo dulje od 90 minuta, zatim, kod prostate volumena većeg od 45 cm^3 prijeoperacijske akutne urinarne retencije i dobi bolesnika iznad 80 godina. Značajan komorbiditet je bio u 77% bolesnika. Operacijski mortalitet, značajan morbiditet i trajanje hospitalizacije smanjeni su u odnosu na studije otprije 15–30 godina.[14] Petogodišnji rizik od reoperacije nakon TURP-a iznosi svega 5%.[15] Komplikacije TURP-a su retrogradna ejakulacija, impotencija, poslijeoperacijska uroinfekcija i urinarna inkontinencija.

Većina muškaraca koji boluju od BHP-a preferira manje agresivne načine liječenja od TURP-a, i nakon godinu dana praćenja 85% je zadovoljno započetim konzervativnim liječenjem. Zbog morbiditeta pridruženog TURP-u nastojanja su bila na razvoju nekirurškoga konzervativnog liječenja radi ublažavanja simptoma BHP-a i poboljšanja mokrenja.

Fitoterapija

Fitoterapijski agensi čine velik dio tržišta preparata za LUTS/BHP. Široko su dostupni u trgovinama zdrave hrane, trgovinama vitamina, tradicionalnim ljekarnama i u supermarketima, a mogu se naručiti i putem web-stranica na internetu. Na tržištu se reklamiraju pod motom »promocije zdravlja prostate« i nije čudno da ih mnogi muškarci rabe. Do-

datni čimbenici koji pridonose njihovoj širokoj upotrebi jesu što se reklamiraju kao »prirodni« preparati (ne lijek), sigurni su za upotrebu, lako su dostupni (bez recepta) i marketinški se navodi da se njihovom upotrebom izbjegava kirurški zahvat na prostati. Uzimaju se na empirijskoj bazi s određenim uspjehom u ublažavanju tegoba. Njihov učinak nije sa sigurnošću dokazan prema objektivnim kriterijima.[16–18] Većina studija u kojima su ispitivani nije bila dvostruko-slijepa i kontrolirana placebom u trajanju od najmanje 6 mjeseci, zbog čega je njihov klinički učinak nesiguran. Nemoguće je uspoređivati pojedine fitoterapijske agense, bilo pojedinačne ili u multiplim ekstraktima, budući da različiti proizvodači rabe i različite procese ekstrakcije.[19–21]

Fitoterapijski produkti su ekstrakti biljnog podrijetla iz korijena, sjemenki ili kore: *Serenoa repens* i *Sabal serrulata* iz američke patuljaste palme (zrno *Saw Palmetto*), *Pygeum africanum* iz afričke šljive, *Hypoxis rooperi* iz južnoafričke trave, *Urtica dioica* iz ljute koprive, *Secale cereale* iz peludi raži, *Cucurbita pepo* iz sjemenki bundeve, *Opuntia* iz cvijeta kaktusa, *Pinus* iz cvijeta bora i *Picea* iz omorike. Sastav herbalnih ekstrakata je vrlo kompleksan i sadržava različite kemijske komponente, poput fitosterola (beta-sitosterol, delta-5-sterol, delta-7-sterol, stigmasterol, kampesterol), fitoestrogena (kumestrol, izoflavon, flavonoidi, slobodne i esterificirane masne kiseline) i terpenoida (lektini, polisaharidi, alifatski alkoholi, biljna ulja). Nije poznato koje su od tih kemijskih komponenata egzaktne »aktivne« komponente. Moguće »aktivne« komponente su slobodne masne kiseline i sitosteroli. Laboratorijskom analizom 27 različitih produkata *Serenoa repens*, samo u njih 17 nađeno je u deklariranom sastavu više od 85% slobodnih masnih kiselina. Mehanizam djelovanja pojedinih fitoterapijskih preparata općenito je nepoznat.[22] Provedene su brojne eksperimentalne studije *in vitro* i predloženi su brojni mehanizmi djelovanja. U većini tih studija davane su mnogo više doze, tzv. suprafiziološke doze u odnosu na standardne kliničke doze. Biološki su učinci ispitivani u tkivnim kulturama, što ne mora biti vjerodostojno u odnosu na učinke *in vivo*.[22] Najveća pozornost usmjerena je na tri mehanizrna djelovaja: antiinflamatorni učinak, inhibiciju 5-alfa-reduktaze i djelovanje na čimbenike rasta.

Najviše ima studija o *Serenoi repens (Saw Palmetto, Permixon)* i *Pygeum africanum* s obzirom na njihove biokemijske učinke. Paubert-Braquet i sur.[23] utvrdili su da lipidosterolični ekstrakt *Serenoe repens* utječe na proliferativni odgovor stanica prostate na bazični čimbenik rasta fibroblasta (basic fibroblast growth factor, b-FGF). Za *Serenou repens* je nađeno da uzrokuje kontrakciju epitelnih stanica prostate i da smanjujući aktivnost 5-alfa-reduktaze u različitim eksperimentalnim modelima, snižava nivo dihidrotestosterona (DHT) unutar tkiva prostate.[24,25] U 6-mjesečnoj randomiziranoj studiji Veltri i sur.[25] pratili su učinak *Serenoe repens* na jezgre prostatičnih epitelnih stanica s pomoću nuklearnih morfometrijskih deskriptora (npr. veličina, oblik, sadržaj DNK i teksturalna osobitost).

Inhibiraju li ti agensi intracelularnu aktivnost 5-alfa-reduktaze? Pokazuju li direktne ili indirektne učinke na čimbenike rasta, djelujući na celularnu proliferaciju ili na apoptozu? Odgovor je ostao nerazriješen. Nadalje, ti preparati su svugdje oko nas i urolozi u razgovoru s bolesnicima moraju zauzeti određeni stav prema tim preparatima.[26]

Alfa-antiadrenergici

Blokiranje alfadrenergičkih receptora je dominantan oblik konzervativnog liječenja subvezikalne opstrukcije kod BHP-a, čime se smanjuje dinamički element opstruktivnih smetnji povećane prostate.[27] Osim što alfa-antiadrenergici dovode do relaksacije mišićnog tonusa, utječu i na fenotipsku ekspresiju kontraktilnih proteina u glatkomišićnim stanicama prostate.[28] Adrenergički receptor je G-proteinski receptor,[29,30] koji putem aktivacije brojnih efektorskih enzima i intracelularnih drugih glasnika posreduje u važnim fiziološkim funkcijama, kao što su kontrakcija glatkih mišića, glikogenoliza i miokardijalna intropija.[29] Tri su podtipa alfa-1-adrenergičkih receptora: alfa-1a, alfa-1b i alfa-1d, a samo je alfa-1a povezan s kontrakcijom. Funkcionalnim i farmakološkim testiranjem Price i sur.[31] su identificirali podtipove alfa-1a i alfa-1b adrenergičkih receptora. Lepor i sur.[32] napravili su autoradiografsku lokalizaciju alfa-1a-adrenoceptora prostate. Chess-Williams i sur.[33] smatraju da alfa-1d-adrenoceptori ne sudjeluju u kontraktilnom odgovoru prostate induciranom noradrenalinom. Imunohistokemijskim ispitivanjem s pomoću selektivnih protutijela na pojedine podtipove, Walden i sur.[34] našli su podtip alfa-1a u stromi (nije ga bilo u glandularnom epitelu), alfa-1b u epitelu (neznatno u stromi), i alfa-1d u stromi, i to pretežno u krvnim žilama. Detruzor sadržava samo dva podtipa adrenergičkih receptora: alfa-1d (66%) i alfa-1a (34%).[35]

Do 1998. godine u SAD-u su *terazosin* i *doksazosin* činili približno 75% lijekova propisivanih na recept za BHP. *Terazosin* i *doksazosin* su također odobreni u liječenju hipertenzije,[36] a približno 30% muškaraca koji se liječe zbog BHP-a ima istodobno i hipertenziju.[37] Poluživot *doksazosina* je duži nego *terazosina* (22 naprema 12 sati). Posljednjih godina se u SAD-u i u Zapadnoj Europi najviše od alfa-antiadrenergika rabi *tamzulosin*.

Praćena je učinkovitost i sigurnost *doksazosina* davanog do 48 mjeseci u normotenzivnih i hipertenzivih bolesnika s BHP-om. *Doksazosin* je započet s 1 mg na dan s povišenjem doze u dvotjednim intervalima sve do 8 mg u normotenzivnih i 12 mg u hipertenzivnih bolesnika. Maksimalni mlaz mokraće je poboljšan za 1,9 ml/s. Najčešće neželjene nuspojave *doksazosina* bile su vrtoglavica, glavobolja i opća slabost. Sniženje krvnog tlaka u normotenzivnih bolesnika nije bilo klinički značajno (približno 4/2 mmHg).[38] Kirby i sur.[39] smatraju da doziranje *doksazosina* ujutro ili uvečer ne utječe na njegovu učinkovitost i sigurnost, tako da nema potrebe da se uzima isključivo uvečer.

U metaanalizi *terazosin* je smanjio simptomski skor za 2,2 jedinice i poboljšao mlaz mokraće za 1,4 ml/s, ali nije djelovao na volumen prostate.[40] Lepor i sur.[41] navode po redu učestalosti neželjene nuspojave na *terazosin*: vrtoglavicu, asteniju, posturalnu hipotenziju i sinkopu (19%, 6%, 6% i 1%). Vrtoglavica i astenija nisu u vezi s promjenom krvnog tlaka, iz čega proizlazi da vrtoglavica i astenija nisu povezane s vaskularnim učincima alfa-1-antiadrenergika. Jedino je posturalna hipotenzija izravno u vezi s promjenom ortostatskoga krvnog tlaka.[41]

Kao uroselektivni blokatori alfa-1-adrenergičkih receptora,[31–33,42] *tamzulosin* i *alfuzosin* su specifični alfa-blokatori prostatične glatke muskulature i ne djeluju na glatku muskulaturu krvnih žila.[33] *Tamzulosin* ima visok afinitet prema funkcionalnim alfa-1a i alfa-1d-adrenoceptorskim podtipovima.[43] Chapple i sur.[44,45] navode da *tamzulosin* (0,4 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana) poboljšava ukupni Boyarski simptomski skor za 3,3 jedinice (35,1%) i mlaz mokraće za 1,6 ml/s (16%) u odnosu na placebnu grupu (2,4 jedinice [25,5%] i 0,6 ml/s [6%]). Nuspojave su bile gotovo istovjetno zastupljene (p=0,802) u grupi *tamzulosina* (13%) i placebnoj grupi (12%), a uglavnom su se sastojale od vrtogla-

vice, glavobolje, posturalne hipotenzije, sinkope, astenije, somnolencije i rinitisa. U hipertenzivnih i normotenzivnih bolesnika s BHP-om nije bilo klinički značajne razlike u promjenama krvnog tlaka i pulsa u bolesnika na *tamzulosinu* u usporedbi s bolesnicima na placebu.[45] Neželjene pojave vezane uz vazodilataciju, kao i abnormalna ejakulacija bili su nešto češći u mlađih bolesnika koji su primali *tamzulosin*.[45]

Nakon 3 i 6 mjeseci primjene, *alfuzosin* (2,5 mg tri puta na dan) podjednako je učinkovit ako se primjenjuje kontinuirano ili intermitentno (svaki drugi dan).[46] Najčešći neželjeni učinak *alfuzosina* je vrtoglavica u 5%, za razliku od 2,1% u placebnoj grupi.[46]

Pretpostavlja se da je urinarna retencija barem djelomično uzrokovana dinamičkim čimbenicima, budući da je u studiji Taube i Gajraj[47] 28% (17/60) bolesnika uspostavilo spontanu mikciju nakon odstranjenja katetera. Vrijeme odstranjenja katetera nije imalo važnosti (odmah nakon ispuštanja retinirane mokraće, odnosno 24 ili 48 sati nakon toga), a isto tako, nije bila važna dob ni trajanje smetnji (LUTS) ili prisutnost uroinfekcije. Važna je bila jedino količina retiniranog urina. Spontana mikcija uspostavljena je u 44% (15/34) bolesnika s retencijom mokraće manjom od 900 ml i u svega 8% (2/26) bolesnika s retencijom većom od 900 ml. Nakon šest mjeseci ni jedan od 27 bolesnika koji je uspostavio spontano mokrenje nije imao ponovnu epizodu retencije urina: 15 je bilo bez simptoma, 6 s manje izraženim simptomima i 6 s teškim simptomima koji su zahtijevali prostatektomiju. McNeill i sur.[48,49] pokušali su poboljšati spontano mokrenje nakon odstranjenja katetera, tako što su bolesnicima koji su doživjeli epizodu akutne urinarne retencije davali *alfuzosin* (5 mg dva puta na dan) tijekom 48 sati. Kateter je odstranjen 24 sata nakon tretmana *alfuzosinom* i 55% (22/40) bolesnika je uspješno mokrilo za razliku od 29% (12/41) u placebnoj grupi (p=0,03). Nakon 7 mjeseci praćenja, od 34 bolesnika koji su spontano mokrili njih 68% (23/34) nije imalo drugu epizodu urinarne retencije. Bez obzira na tretman, srednja dob bolesnika koji su uspješno mokrili bila je 68,4 godine za razliku od 72,9 godina u bolesnika koji nisu mogli mokriti bez katetera (p= 0,015).[48] McNeill[49] smatra da *alfuzosin* reducira post mikcijski rezidualni urin.

Uroselektivni alfa-1-antiadrenergici[31–33,42,50–52] *tamzulosin* i *alfuzosin* imaju minimalne kardiovaskularne nuspojave i ne djeluju na krvni tlak ili na frekvenciju srčanog rada. Uzimaju se jedanput na dan (npr. 10 mg *alfuzosina*[50] i 0,4 ili 0,8 mg *tamzulosina*,[51,52]) bez potrebnog »titriranja doze«.[50] *Tamzulosin* 0,4 mg na dan pokazao se sigurnim i učinkovitim tijekom primjene duže od jedne godine.[52,53]

Kliničke studije upućuju na to da su *terazosin* (10 mg) i *doksazosin* (8 mg) učinkovitiji od uroselektivnih alfa-1-blokatora *tamzulosina* (0,4 mg) i *alfuzosina* (10 mg), ali je incidencija vrtoglavice i astenije viša kod *terazosina* i *doksazosina*. Nadalje, učinkovitost *terazosina* i *doksazosina* ovisna je o dozi, s najvećim poboljšanjem simptomskog skora kod 10 mg *terazosina* i 8 mg *doksazosina*, i oni su u tim dozama ekvivalentni s obzirom na učinak.

Inhibitori 5-alfa-reduktaze

Molekularnim i genetičkim studijama 5-alfa-reduktaze Jenkins i sur.[54] našli su dva izozima, tip 1 i 2. Njima se katalizira sinteza dihidrotestosterona (DHT). Mutacija izozima tipa 2 rezultira muškim pseudohermafroditizmom, kod kojeg je normalna (ili povišena) serumska koncentracija testosterona i niska (ili normalna) koncentracija DHT, uz izrazito povišen omjer testosteron: DHT.[54] Kod muškog pseudohermafroditizma vanjske genitalije inače genski muškog djeteta imaju prilikom rođenja fenotipske karakteristike ženskog djeteta. Tijekom intrauterinog razvoja zbog smanjene produkcije DHT vagina je odvojena od uretralnog otvora unutar urogenitalnog sinusa i falus je nalik klitorisu. Diferencijacija Wolffovih duktusa je posredovana učinkorn testosterona i stoga je normalna, s razvojem epididimisa, duktusa deferensa i seminalnih vezikula. Tijekom puberteta skrotum postaje smežuran i hiperpigmentiran, glas postaje dublji te dolazi do rasta falusa i povećanja mišićne mase. U odrasloj dobi, zbog niske vrijednosti DHT, usporen je razvoj i povećanje prostate, smanjena je dlakavost lica i tijela i ne događa se redukcija vlasišta u temporalnom predjelu u pogođenih muškaraca.[55]

Tip I izozima 5-alfa-reduktaze nije prisutan kod fetusa, prolazno se javlja u koži (uključujući i kožu oglavka) u novorođenačkoj dobi, i nakon puberteta je trajno prisutan u koži. Postoji kvalitativna razlika u ekspresiji 5-alfa-reduktaze tipa 1 u osoba s pojačanim gubitkom kose u odnosu na one kod kojih nema gubitka kose.[56]

Tip 2 izozima je prolazno prisutan u koži (uključujući i kožu oglavka) u novorođenačkoj dobi. Tip 2 je predominantan izozim fetalne genitalne kože, muških akcesornih spolnih žlijezda i prostate (uključujući tkivo BHP-a i karcinoma prostate). Oba izozima se nakon rođenja stvaraju i u jetri.[56]

Finasterid [N-(2-metil-2-propil)-3-okso-4-aza-5alfa-androst-1-en-17beta-karboksamid] pripada razredu azasteroida i selektivni je inhibitor tipa 2 izozima 5-alfa-reduktaze, i gotovo da nema afinitet prema androgenom receptoru.[57] Ne smanjuje DHT na vrijednosti kakve su u kastrata. Cirkulirajući testosteron prelazi djelomično u DHT s pomoću tipa 1 izozima koji postoji u jetri i koži.

U studiji Vermeulen i sur.[57] 24 sata nakon jedne doze *finasterida* (5–40 mg), serumska vrijednost DHT se smanjila za 65%, uz vrlo spori oporavak DHT na normalu. Nakon 7 dana DHT je još uvijek bio niži za 15% od normalnih vrijednosti, dok je razina testosterona recipročno bila povišena. Dakle, finasterid snižava vrijednost DHT, ali malo djeluje na koncentraciju serumskog testosterona.[57,58]

U prvoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj studiji iz 1992. godine, Gormley i sur.[59] pratili su učinkovitost i sigurnost primjene *finasterida* u 895 muškaraca koji su uzimali jedanput na dan 1 ili 5 mg *finasterida* tijekom 12 mjeseci. *Finasterid* od 5 mg značajno je smanjio simptomski skor, poboljšao je mlaz mokraće (1,6 ml/s ili 22%) i smanjio volumen prostate za 19% (p<0,001). Najveće poboljšanje simptomskog skora i jačine mlaza mokraće (Qmax) postiže se unutar dva mjeseca nakon započinjanja s androgenom supresijom. Maksimalno smanjenje volumena prostate postiže se tek za šest mjeseci.[59] Drugim riječima, liječenje *finasteridom* mora trajati najmanje šest mjeseci da se postigne maksimalni terapijski učinak. Muškarci tretirani s 1 mg *finasterida* nisu imali značajno poboljšanje simptomskog skora, ali su imali povećanje mlaza mokraće (1,4 ml/s ili 23%) i smanjenje volumena prostate (18%). Incidencija smanjenja libida, impotencije i poremećaja ejakulacije bila je izraženija s 5 mg *finasterida*.[59] Profil sigurnosti *finasterida* bio je podjednak u starijih (više od 65 godina) i mlađih muškaraca (45–65 godina), bez klinički važne interakcije lijeka.[60]

Mebust i sur.[14] procjenjuju da je hematurija primarna indikacija u 12% bolesnika koji su podvrgnuti TURP-u. U studiji Pareek i sur.[61] 12 bolesnika uzimalo je 5 mg finasterida na dan tijekom najmanje 6 tjedana prije operacije prostate

zbog BHP-a. Indikaciju za operaciju BHP-a činili su refrakterni simptomi subvezikalne opstrukcije. *Finasterid* je značajno smanjio krvarenje u bolesnika s BHP-om i u onih bolesnika kod kojih je provedena kirurška intervencija zbog BHP-a, što je osobito važno za bolesnike s multiplim medicinskim problemima i s pojačanim anesteziološkim rizikom.[62–65] U radu Foley i sur.[65] kronična intermitentna hematurija povezana s BHP-om javila se u 14% bolesnika na *finasteridu* i u 63% netretiranih bolesnika u kontrolnoj skupini ($p<0,05$). Nijedan od bolesnika na *finasteridu* nije zahtijevao kiruršku intervenciju zbog hematurije, za razliku od 2% netretiranih bolesnika. Testosteron povećava protok krvi kroz prostatu time što stimulira angiogenezu i oslobađanje čimbenika rasta, kao što je i vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) iz epitelnih stanica, mastocita i tkivnih makrofaga.[66] Pareek i sur.[61] utvrdili su da *finasterid* smanjuje krvarenje iz prostatične uretre djelujući na markere angiogeneze, tako što smanjuje gustoću mikrocirkulacije i smanjuje ekspresiju vaskularnog endotelnog čimbenika rasta.

Finasterid je selektivni inhibitor dominantnog prostatičnog enzima 5-alfa-reduktaze tipa 2 (5-alfaR2). Thomas i sur.[67] razvili su specifično protutijelo na 5-alfa-reduktazu tipa 1 (5-alfaR1) i našli su ekspresiju 5-alfaR1 od 19% u BHP-u i 19% kod karcinoma prostate.

Finasterid je 1997. godine odobren kao prva oralna farmakološka terapija u liječenju muškaraca s androgenom alopecijom (muški obrazac gubitka kose), i to u optimalnoj dozi od 1 mg na dan.[68,69] Značajno poboljšanje osobito na verteksu vlasišta postiže se već nakon 6 mjeseci terapije.[70] Također, *finasterid* u trajanju od najmanje 6 mjeseci ima kliničke i hormonske učinke u žena s idiopatskim hirzutizmom ili policističnim ovarijalnim sindromom.[71]

Nedavno je američka Food and Drug Administration (FDA) odobrila primjenu *dutasterida* za simptomatski BHP. *Dutasterid* je druga generacija inhibitora 5-alfa-reduktaze, izozima tipa 1 i 2. Roehrborn i sur.[72] pratili su učinkovitost i sigurnost *dutasterida* (0,5 mg jedanput na dan) u tri velike (ARIA3001, ARIA3002 i ARIA3003), dvostruko-slijepe placebom kontrolirane multicentrične studije, u kojima je bilo uključeno 4325 muškaraca starijih od 50 godina s volumenom prostate većim od 30 cm^3, AUA simptomskim skorom većim od 12 jedinica, maksimalnim mlazom mokraće manjim od 15 ml/s te vrijednošću PSA između 1,5 i 10,0 ng/ml. Nakon 2-godišnjeg praćenja, dihidrotestosteron je reduciran za prosječno 90,2%, uz smanjenje volumena prostate za 25,7%, smanjenje AUA simptomskog skora za 4,5 jedinice (21,4%) i povećanje maksimalnog mlaza mokraće za 2,2 ml/s. Rizik od akutne urinarne retencije smanjen je za 57% i kirurške intervencije za 48%.[72] Nuspojave *dutasterida* su blago povišena incidencija impotencije, smanjen libido, ejakulatorni poremećaj i ginekomastija.[73]

Konzervativno liječenje i progresija benigne hiperplazije prostate

Posljednjih je godina protumačena uloga konzervativnog liječenja u odgađanju ili prevenciji progresije BHP-a. Od velikog su interesa bili rezultati koje su objavili McConnell i sur.[11] u studiji PLESS. Tijekom 4-godišnjeg perioda u 69/1513 (5%) muškaraca u grupi *finasterida* (5 mg na dan) i u 152/1503 (10%) u placebnoj grupi bilo je operirano zbog BHP-a, što znači da je *finasterid* reducirao rizik od operacije za 55%. Akutnu urinarnu retenciju; imala su 42 (3%) bolesnika koji su uzimali *finasterid* i 99 (7%) bolesnika u placebnoj grupi (redukcija rizika *finasteridom* 57%). Među muškarcima koji su završili studiju srednje smanjenje simptomskog skora bilo je 3,3 jedinice u grupi *finasterida* i 1,3 jedinice u placebnoj grupi ($p<0,001$). Tretman *finasteridom* također je signifikantno poboljšao mikciju i smanjio volumen prostate ($p<0,001$).

Lowe i sur.[74] pokazali su da nakon 6-godišnjeg tretmana s 5 mg *finasterida* jedanput na dan dolazi do poboljšanja AUA simptomskog skora za 4,0 jedinice, pojačanja mlaza mokraće za 2,9 ml/s i smanjenja volumena prostate za 24%. Incidencija seksualnih nuspojava tijekom prve godine tretmana bila je niska, i još je dalje smanjena tijekom sljedećih godina trajanja studije.[74]

Od početna 43 bolesnika iz jedne ustanove, njih 22 (51%) nastavilo je uzimati *finasterid* tijekom 10 godina (17 je uzimalo *finasterid* sam, 4 *finasterid* plus alfa-antiadrenergik i 1 *finasterid* zbog hematurije) uz dobru toleranciju lijeka i bez novih nuspojava zbog dugotrajnog uzimanja lijeka.[75]

Nekoliko je studija[11,74,75] pokazalo da dugotrajna konzervativna terapija *finasteridom* može djelovati na tijek BHP-a, što se manifestiralo smanjenjem incidencije akutne urinarne retencije i kirurškog zahvata. Štoviše, stupanj ublažavanja simptoma bio je podjednak onom u bolesnika na blokatorima alfaadrenergičkih receptora.

Provedene su i brojne dodatne analize podataka iz studije PLESS.[76,77] Roehrborn i sur.[12] analizirali su serumske vrijednosti PSA za određeni volumen prostate. Volumen prostate i serumski PSA imali su logaritamsko-linearni odnos ovisan o dobi. Stariji muškarci imali su izraženije povećanje volumena prostate nego povećanje PSA. Volumen prostate je značajno povezan s vrijednošću PSA[76] u muškaraca s BHP-om i bez istodobne pojave karcinoma prostate. Vrijednost PSA u muškaraca s volumenom prostate većim od 40 cm^3 ovisan je o dobi i iznosi više od 1,6 u 50-im godinama života, više od 2,0 u 60-im, i više od 2,3 u 70-im godinama. Roehrborn i sur.[77,78] smatraju volumen prostate i PSA najboljim pokazateljima rizika od akutne urinarne retencije, dok su AUA simptomski skor i PSA pokazatelji moguće kirurške intervencije zbog simptomatskog BHP-a.

Konačno, studija MTOPS[13] promijenila je shvaćanje konzervativnog liječenja BHP-a. Studija MTOPS[13] dizajnirana je da utvrdi da li konzervativno liječenje prevenira ili odgađa kliničku progresiju BHP-a, što se definira akutnom urinarnom retencijom, renalnom insuficijencijom zbog BPH-a (50%-tno povišenje serumskog kreatinina), recidivnim uroinfekcijama, urosepsom, inkontinencijom i povećanjem AUA simptomskog skora.

Dobiveni rezultati promijenili su neke urološke bazične principe, koji su određivali odnos prema konzervativnom liječenju BHP-a. Rezultati studije utvrdili su da je najučinkovitija kombinirana terapija u smanjenju rizika od kliničke progresije BHP-a, poboljšanju AUA simptomskog skora i pojačanju mikcije. Monoterapija *finasteridom* također značajno smanjuje rizik od kliničke progresije BHP-a. *Finasterid* i kombinirana terapija značajno smanjuju rizik od akutne urinarne retencije i invazivne kirurške terapije. Liječenje alfa-antiadrenergicima produžuje vrijeme do nastupa akutne urinarne retencije i kirurške terapije, ali ne smanjuje ukupni rizik od progresije BHP-a.

Prema studiji Kaplan i sur.[79] bazirano na simptomskom skoru, bolesnici s blagim simptomima su samo praćeni, a onima s umjerenim ili teškim simptomima predloženo je praćenje, alfa-antiadrenergici, *finasterid* ili transuretralna prostatektomija. Nakon dvije godine, od 37 bolesnika s blagim simptomima njih 84% (31/37) ostalo je samo na praćenju, dok je 16% (6/37) prešlo na konzervativnu terapiju.

Od 71 bolesnika s umjerenim simptomima, 60% (9/15) ostalo je na praćenju, 75% (27/36) na alfa-antiadrenergicima i 60% (12/20) na *finasteridu*. U grupi od 32 bolesnika s teškim simptomima, 20% (1/5) ostalo je na praćenju, 60% (9/15) na alfa-antiadrenergicima, 17% (1/6) na *finasteridu*, a 100% (6/6) onih kod kojih je provedena transuretralna prostatektomija nije zahtijevalo daljnji tretman.[79]

Koje je značenje konzervativnog liječenja benigne hiperplazije prostate?

Boyle i sur.[80] su metaanalizom randomiziranih kliničkih studija za *finasterid* utvrdili poboljšanje simptomskog skora od 2,8 jedinica i maksimalnog mlaza mikcije od 1,84 ml/s kod volumena prostate većeg od 60 cm^3, u odnosu na poboljšanje simptomskog skora od 1,8 jedinica i maksimalnog mlaza mikcije od 0,89 ml/s u prostate volumena manjeg od 20 cm^3. Time su zaključili da je *finasterid* najučinkovitiji u muškaraca s »velikom« prostatom.[80]

Liječnici koji tretiraju BHP i simptome donjeg dijela urinarnog trakta moraju odlučiti između nekoliko terapijskih mogućnosti. Gdje se tu *finasterid* i *dutasterid* uklapaju? Daju li studije PLESS[11] i MTOPS[13] novu ulogu tim lijekovima?

Nekoliko je pretpostavki liječenja BHP-a. Više od 90% tretiranih bolesnika najviše je zabrinuto zbog simptoma. Nokturija kao jedan od najvažnijih simptoma BHP-a koji utječe na kvalitetu života tretira se blokatorima alfa-adrenergičkih receptora. U studiji Johnson i sur.[81] nokturija je s bazične vrijednosti od 2,5 smanjena redom na 1,8, 2,1, 2,0 i 2,1 u bolesnika koji su bili na *terazosinu, finasteridu*, kombinaciji *terazosin + finasterid* i na placebu.[81] Nadalje, velika većina tretiranih bolesnika ima volumen prostate ispod 40 cm^3. Razumno je i očekivano da prva linija terapije ostanu alfa-antiadrenergici.[82]

U muškaraca s većom prostatom inhibitor 5-alfa-reduktaze je dobar izbor, bilo sam, bilo u kombinaciji s alfa-antiadrenergikom. Što je to »velika« prostata? Većina urologa slaže se da se prostata veća od 40 do 50 cm^3 može smatrati velikom, koja je prikladna za terapiju *finasteridom*. Uporaba PSA za procjenu veličine prostate nije pouzdan pokazatelj. Iako podaci iz studija PLESS[11] i MTOPS[13] navode značajan učinak *finasterida* na progresiju BHP-a u muškaraca s niskom serumskom vrijednošću PSA od samo 1,4 ng/ml[83] ili više, ta vrijednost ne odgovara tzv. »velikoj« prostati. Vrijednost PSA veća od 4 ili 5 ng/ml mogla bi se smatrati adekvatnom za terapiju *finasteridom*, uz pretpostavku da se biopsijom isključi karcinom prostate.

Monda i sur.[84] nisu našli statistički značajnu razliku (p=0,31) u PSA-vrijednosti u bolesnika s početnim T1a (A1) stadijem karcinoma prostate (2,4 ng/ml) u odnosu na simptomatski BHP (3,4 ng/ml) u bolesnika koji su bili podvrgnuti TURP-u. U bolesnika s T1b (A2) stadijem karcinoma prostate PSA je bio značajno viši (p=0,01) i iznosio je 5,9 ng/ml. To bi značilo da se rutinskim uzimanjem PSA ne smanjuje prevalencija karcinoma prostate stadija T1a (A1), nego stadija T1b (A2).[84]

Patel i sur.[85] predlažu nakon radikalne prostatektomije (lokaliziranog karcinoma prostate) uzimanje *tamzulosina* 0,4 mg na dan tijekom 7 dana radi ranog odstranjenja urinarnog katetera prije osmog poslijeoperacijskog dana. *Tamzulosin* je značajno reducirao rizik od nastanka akutne urinarne retencije zbog ranog odstranjenja katetera.[85]

Guess i sur.[86,87] nalaze u bolesnika na *finasteridu* smanjenje PSA za otprilike 50%. Brawer i sur.[88] navode u 30% muškaraca na *finasteridu* i kombinaciji *finasterida + terazosina* smanjenje vrijednosti PSA za više od 40 do 60%. Nasuprot tomu, većina muškaraca na *terazosinu* i placebu imala je promjenu vrijednosti PSA za manje od 40%, što znači da terazosin nema klinički značajan učinak na PSA. Heterogenost odgovora PSA na finasterid čini problematičnim praćenje PSA u bolesnika na *finasteridu* zbog mogućeg razvoja karcinoma prostate.[88] U bolesnika s povišenom vrijednošću PSA (više od 4 ng/ml) i negativnim višekratnim biopsijama prostate (2–6 puta), koji su bili više od godinu dana na *finasteridu*, važnije je udvostručenje ili promjena vrijednosti PSA od same vrijednosti PSA.[89]

Zaključci

1. Praćenje se preporučuje u onih bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i blagim simptomima donjeg dijela urinarnog trakta koji imaju neznatan učinak na kvalitetu života.
2. *Finasterid* i alfa-antiadrenergici su lijekovi koji se rabe u bolesnika sa smetnjama donjeg dijela urinarog trakta ako nema apsolutne indikacije za kirurško liječenje.
3. Alfa-antiadrenergici mogu se rabiti neovisno o volumenu prostate, dok se *finasterid* preporučuje ako volumen prostate prelazi 40 cm^3.
4. Liječenje blokatorima alfaadrenergičkih receptora ima za učinak brzo poboljšanje simptoma za 20–50% i poboljšanje mlaza mokraće za 20–30%. Ako nema poboljšanja simptoma tijekom prva dva mjeseca primjene, liječenje blokatorima alfa-adrenergičkih receptora treba prekinuti. Nema razlike u učinkovitosti pojedinih blokatora alfaadrenergičkih receptora, već je razlika samo u neželjenim nus pojavama (glavobolja, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, opća slabost, pospanost, nazalna kongestija i retrogradna ejakulacija).
5. *Finasterid* smanjuje volumen prostate za 20–30% te poboljšava simptomski skor za 15% i mlaz mokraće za 1,3–1,6 ml/s, ali da bi se postigao maksimalni učinak, potrebno je liječenje tijekom najmanje šest mjeseci. *Finasterid* također smanjuje incidenciju akutne urinarne retencije i odgađa potrebu za kirurškim liječenjem, a rabi se i u liječenju hematurije uzrokovane benignom hiperplazijom prostate. Dugotrajno liječenje *finasteridom* i do šest godina ima dugoročno povoljan učinak s minimalnim neželjenim nuspojavama (poremećaj ejakulacije, impotencija i smanjen libido). Liječenje *finasteridom* ne otežava utvrđivanje karcinoma prostate, ali je potrebno udvostručiti izmjerenu vrijednost serumskog PSA radi pouzdane procjene realne vrijednosti serumskog PSA.
6. Način djelovanja fitoterapijskih preparata nije poznat, kao ni njihovi biološki učinci; ipak, ohrabruju rezultati malobrojnih randomiziranih kliničkih studija.
7. Apsolutnu indikaciju za kirurško liječenje benigne hiperplazije prostate predstavljaju:
   - recidivne infekcije urinarog trakta,
   - recidivne hematurije,
   - refrakterna urinarna retencija,
   - bubrežna insuficijencija i
   - kamenac u mokraćnom mjehuru.

LITERATURA

1. *Djavan B, Lin V, Seitz C i sur*. Elastin gene expression in benign prostatic hyperplasia. Prostate 1999;40:242–7.
2. *Zimmern PE, Lin VK, McConnell JD*. Smooth-muscle physiology. Urol Clin North Am 1996;23:211–9.

3. *Cher ML, Abernathy BB, McConnell JD, Zimmern PE, Lin VK*. Smooth-muscle myosin heavy-chain isoform expression in bladder-outlet obstruction. World J Urol 1996;14:295–300.
4. *Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB*. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethrai catheterisation. N Engl J Med 1974;291:215–9.
5. *Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C*. Recent trends in mortality from benign prostatic hyperplasia. Prostate 2003;56:207–11.
6. *Stoevelaar HJ, Van de Beek C, Casparie AF, McDonnell J, Nijs HG*. Treatment choice for benign prostatic hyperplasia: a matter of urologist preference? J Urol 1999;161:133–8.
7. *McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC*. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin 1994;8:1–17.
8. *Lepor H, Williford WO, Barry MJ i sur*. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996;335:533–9.
9. *Lepor H*. Combination medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:401–5.
10. *Kirby R, Altwein JE, Bartsch G i sur*. Results of the PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) trial. J Urol 1999; 161:266.
11. *McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P i sur*. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998;338:557–63.
12. *Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J*. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostatae volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999;53:581–9.
13. *Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM i sur*. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. Control Clin Trials 2003;24:224–43.
14. *Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC*. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141:243–7.
15. *Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL, Walker-Corkery E, Hammond CS, Barry MJ*. Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries: 1984 to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. J Urol 2000;164:1212–5.
16. *Fitzpatrick JM, Lynch TH*. Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:407–12.
17. *Fitzpatrick JM*. Phytotherapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: case not proven. Urology 1999;53:462–4.
18. *O'Leary MP*. By the way, doctor. I'm 77 and have an enlarged prostate. I take Proscar once a day and saw palmetto three times a day. Yet I still have to get up two to seven times a night to urinate. What can I do to reduce the frequency of urination? Harv Health Lett 2003;28:8.
19. *Lowe FC*. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;58Suppl 1:71–6.
20. *Lowe FC, Fagelman E*. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2002;12:15–8.
21. *Fagelman E, Lowe FC*. Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Urol Clin North Am 2002;29:23–9.
22. *Lowe FC, Ku JC*. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. Urology 1996;48:12–20.
23. *Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, Mencia-Huerta JM, Braquet P*. Effect of the lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor – induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. Eur Urol 1998; 33:340–7.
24. *Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P*. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. Prostagland Leukot Essent Fatty Ac 1997;57:299–304.
25. *Veltri RW, Marks LS, Miller MC i sur*. Saw palmetto alters nuclear measurements reflecting DNA content in men with symptomatic BPH: evidence for a possible molecular mechanism. Urology 2002;60:617–22.
26. *Lowe FC, Fagelman E*. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. Urology 1999;53:671–8.
27. *Kaplan SA, Kaplan NM*. Alpha-blockade: monotherapy for hypertension and benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:541–50.
28. *Michelotti GA, Price DT, Schwinn DA*. Alpha-1-adrenergic receptor regulation: basic science and clinical implications. Pharmacol Ther 2000;88:281–309.
29. *Lin VK, Benaim EA, McConnell JD*. Alpha-blockade downregulates myosin heavy chain gene expression in human benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57:170–5.
30. *Marshall I, Burt RP, Chapple CR*. Signal transduction pathways associated with alpha 1-adrenoceptor subtypes in cells and tissues including human prostate. Eur Urol 1999;36Suppl 1:42–7.
31. *Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ*. Identificaton, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993;150:546–51.
32. *Lepor H, Tang R, Kabayashi S i sur*. Localization of the alpha 1 A-adrenoceptor in the human prostate. J Urol 1995;154:2096–9.
33. *Chess-Williams R, Mason S, Sellers DJ, Wyllie M, Chapple CR*. The role of alpha 1Dadrenoceptors in prostatic contraction examined using protection studies. Auton Autacoid Pharmacol 2002;22:291–6.
34. *Walden PD, Gerardi C, Lepor H*. Localization and expression of the alpha IA-1, alpha 1B and alpha 1 D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. J Urol 1999;161:635–40.
35. *Malloy BJ, Price DT, Price RR i sur*. Alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol 1998;160:937–43.
36. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 1997.
37. *Boyle P, Napalkov P*. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. Scand J Urol Nephrol 1995;168:7–12.
38. *Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I i sur*. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. J Urol 1997;157: 525–30.
39. *Kirby RS, Chapple CR, Seithia K, Flannigan M, Milroy EJ, Abrams P*. Morning vs evening dosing with doxazosin in benign prostatic hyperplasia: efficacy and safety. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998;1:163–71.
40. *Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG*. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;58:717–22.
41. *Lepor H, Jones K, Williford W*. The mechanism vf adverse events associated with terazosin: analysis of the Veterans Affairs Cooperative Study. J Urol 2000;163:1134–7.
42. *Kaplan SA*. Uroselective alpha-blockade for benign prostatic hyperplasia: clinically significant or marketing sawy? Urology 1999;54:776–9.
43. *Noble AJ, Chess-Williams R, Couldwell C, Furukawa K, Uchyiuma T, Korstanje C, Chapple CR*. The effects of tamsulosin, a high affinity antagonist at functional alpha 1A- and alpha 1D-adrenoceptor subtypes. Br J Pharmacol 1997;120:231–8.
44. *Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P*. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin 5tudy Group. Eur Urol 1996;29:155–67.
45. *Chapple CR, Baert L, Thind P, Hofner K, Khoe GS, Spangberg A*. Tamsulosin 0,4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. Eur Urol 1997;32:462–70.
46. *Kaplan SA, Reis RB, Cologna A i sur*. Intermittent alpha-blocker therapy in the treatment of men with lower urinary tract symptoms. Urology 1998;52:12–6.
47. *Taube M, Gajraj H*. Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol 1989;63:180–2.
48. *McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB*. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo controlled. Br J Urol Int 1999;84: 622–7.
49. *McNeill SA*. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? Eur Urol 2001;39Suppl 6:7–12.
50. *Roehrborn CG*. Alfuzosin: overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective alpha-blocker. Urology 201;58:55–63.
51. *Lepor H*. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology 1998;51:892–900.
52. *Lepor H*. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. Urology 1998;51:901–6.
53. *Narayan P, Lepor H*. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57: 466–70.
54. *Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD, Russel DW*. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. J Clin Invest 1992; 89:293–300.
55. *Imperato-McGinley J*. 5 alpha-metabolism in finasteride – treated subjects and male pseudohermaphrodites with inherited 5 alpha-reductase deficiency. Eur Urol 1991;20 Suppl 2:78–81.

56. *Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW*. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. J Clin Invest 1993;92:903–10.
57. *Vermeulen A, Giagulli VA, De Schepper P, Buntinx A, Stoner E*. Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5-alpha reductase in humans. Prostate 1989;14:45–53.
58. *McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E*. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 1992;74:505–8.
59. *Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC i sur*. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992;327:1185–91.
60. *Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R i sur.* Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57:1073–7.
61. *Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA i sur*. 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.
62. *Marshall S, Narayan P*. Treatment of prostatic bleeding: suppression of angiogenesis by androgen deprivation. J Urol 1993;149:1553–4.
63. *Puchner PJ, Miller MI*. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. J Urol 1995;154:1779–82.
64. *Miller MI, Puchner PJ*. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. Urology 1998; 51:237–40.
65. *Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW i sur*. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. J Urol 2000;163:496–8.
66. *Franck-Lissbrant I, Haggstrom S, Damber JE, Bergh A*. Testosterone stimulates angiogenesis and vascular regrowth in the ventral prostate in castrated adult rats. Endocrinology 1998;139:451–6.
67. *Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP i sur*. Salpha-reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. J Urol 2003;170:2019–25.
68. *Springer K, Brown M, Stulberg DL*. Common hair loss disorders. Am Fam Physician 2003;68:93–102.
69. *Shapiro J, Kaufinan KD*. Use of finasteride in the treatrnent of men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). J Investig Dermatol Symp Proc 2003;8:20–3.
70. *Whiting DA, Olsen EA, Savin R i sur.* Male Pattern Hair Loss Study Group. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. Eur J Dermatol 2003;13:150–60.
71. *Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC*. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. Gynecol Endocrinol 2003;17:57–63.
72. *Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G*. ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002;60:434–41.
73. *Andriole GL, Kirby R*. Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003;44:82–8.
74. *Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB i sur.* Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 2003;61:791–6.
75. *Lam JS, Romas NA, Lowe FC*. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. Urology 2003;61:354–8.
76. *Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J i sur*. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. J Urol 2000;163:13–20.
77. *Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M i sur*. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999;53:473–80.
78. *Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B i sur*. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. Eur Urol 2002;42:1–6.
79. *Kaplan SA, Olsson CA, Te AE*. The American Urological Association symptom score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of followup, does it work? J Urol 1996;155:1971–4.
80. *Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG*. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996;48:398–405.
81. *Johnson TM 2nd, Jones K, Williford WO, Kutner MH, Issa MM, Lepor H*. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. J Urol 2003;170:145–8.
82. *Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K*. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. J Urol 1998;160: 1358–67.
83. *Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D i sur*. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology 1999;54:662–9.
84. *Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE*. Prostate specific antigen cannot distinguish stage Tla (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;151:1291–5.
85. *Patel R, Fiske J, Lepor H*. Tamsulosin reduces the incidence of acute urinary retention following early removal of the urinary catheter after radical retropubic prostatectomy. Urology 2003;62:287–91.
86. *Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ*. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993;22:31–7.
87. *Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE*. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. Urol Clin Norh Am 1993;20:627–36.
88. *Brawer MK, Lin DW, Williford WO, Jones K, Lepor H*. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. Prostate 1999;39:234–9.
89. *Kaplan SA, Ghfar MA, Volpe MA, Lam JS, Fromer D, Te AE*. PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: preliminary study. Urology 2002;60:464–8.