

Съвременно медикаментозно лечение на симптомите на долния уринарен тракт при доброкачествена простатна хиперплазия



доц. г-р Илия
Салтиров,
г-р К. Петкова

Катедра урология и
нефрология, Военно-
медицинска академия,
гр. София

Фактори, определящи прогресията в развитието на ДПХ

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) е прогресиращо състояние на увеличаване на обема на простатната жлеза, което, в зави-

симост от степента на обструкция, може да доведе до сериозни промени в уринарния тракт и да предизвика тежки усложнения. По тази причина се налага мъжете над 50-годишна възраст да бъдат изследвани и наблюдавани по отношение на наличността и тежестта на симптомите на долните пикочни пътища (СДПП). Извършени са редица клинични изследвания с цел

установяване на предиктивните фактори за прогресия на ДПХ, които да определят активното поведение и необходимостта от лечение при пациентите, при които има риск от прогресия и настъпване на усложнения.

В клинично проучване, основано на метода изчакване и наблюдение, проведено в САЩ, при над 2 000 мъже на възраст от 40 до 79 години, в продължение на 11 години, са измервани международен простатен симптоматичен индекс (IPSS), максимален уринен дебит (Qmax) и обем на простатата на всеки 18-24 месеца^[3]. Това проучване установява средно увеличаване на обема на простатата с 2.4% на година, с по-висок процент на увеличаване при мъжете с по-голям начален обем на простатата (>30 ml), както и при тези с по-високи начални стойности на простато-специфичен антиген (PSA). Увеличаването на обема на простатата е по-слабо зависимо от стойностите на IPSS и няма връзка с началния максимален уринен дебит (Qmax). Заключение е, че увеличаването на обема на простатата, PSA и възрастта са факторите, свързани с повишен риск от настъпване на остра

Медикаментозното лечение на симптомите на долните пикочни пътища (СДПП), предизвикани от доброкачествена хиперплазия на простатата (ДПХ), се прилага успешно повече от двадесет години. До средата на 90-те години на 20-ти век трансуретралната резекция на простатата (ТУРП) и трансвезикалната хирургична простатектомия бяха методите на избор за лечение при повечето симптоматични пациенти с ДПХ. В следващите години постепенно медикаментозната терапия започна широко да се използва като първа линия за лечение на СДПП с изключение на усложнените случаи с доброкачествена субвезикална обструкция или леките случаи, при които се предпочиташе изчаквателното поведение с наблюдение на пациентите.

През последните 10-15 години броят на пациентите, подложени на ТУРП по повод на ДПХ, е намалял наполовина в САЩ и Европа въпреки тенденцията за застаряване на мъжката част от населението, която е придружена от повишена честота на ДПХ^[1].

Процесът на намаляване на броя на пациентите, лекувани с хирургични методи и прилагането им само при усложнени обструктивни форми на ДПХ и използване на медикаментозната терапия, като първи метод на лечение, се наблюдава и в нашата дейност през последните 10-15 години^[2].

» Заключение е, че увеличаването на обема на простатата, PSA и възрастта са факторите, свързани с повишен риск от настъпване на остра уринна задръжка и изискват навременно и адекватно лечение на ДПХ.

уринна задръжка и изискват навременно и адекватно лечение на ДПХ^[4].

Въз основа на получените резултати се препоръчва превантивна терапия при мъже с обем на простатата >30 ml и със стойности на PSA >1.6 ng/ml, тъй като при тях съществува по-висока вероятност от по-бързо нарастване на простатата и свързаните с това прогресия на заболяването и необходимост от оперативна намеса.

ДПХ и СДПП повлияват значимо и сексуалната функция, което се отразява също на качеството на живот както на мъжа, така и на неговия партньор. В клинично проучване, извършено от *Rosen и сътр.*, са изследвани 14 000 мъже от Европа и САЩ на възраст между 50 и 79 години^[5]. Пациентите са попълвали въпросник за IPSS, Датския простатен симптоматичен индекс за сексуална функция (DAN-PSS-sex) и Международния индекс за еректилна функция (IIEF). Изследването установява, че в Европа и САЩ средната честота на полов акт е 5.8 пъти на месец. При мъжете, които нямат СДПП, тази честота е средно 8.6 пъти на месец за възрастта от 50 до 59 години и намалява до 4.0 пъти на месец за мъже-



те на възраст от 70 до 79 години. При мъжете, които са имали умерени или тежки СДПП, сексуалната честота, еректилната функция и сексуалното желание са били еквивалентни на тези при мъжете без значителни уринарни симптоми, но с едно десетилетие по-възрастни. Това изследване разкрива степента на влияние на СДПП върху сексуалната функция при мъжете.

Кои са основните групи медикаменти за лечение на ДПХ, какъв е техният механизъм на действие и какви са показанията за тяхното приложение?

Алфа-адренергични антагонисти

Алфа-адренергичните блокери са най-често използваните медикаменти при лечение на мъже със симптоматична ДПХ, като медикаментите от тази група са с добра ефективност и профил на безопасност. Докато в долния уринарен тракт има $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -адренорецептори, гладката мускулатура на простатата съдържа предимно $\alpha 1$ -адренорецептори от трите подтипа идентифицирани като $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ и $\alpha 1D$.

В долните пикочни пътища контракция на гладката мускулатура се медиура чрез $\alpha 1A$ -подтип рецептори. α -блокерите действат чрез блокиране на тези рецептори, като по този начин прекъсват моторната симпатикосова инервация, което от своя страна, води до отпускане на гладката мускулатура в простатната строма, простатната капсула и шийката на пикочния мехур. Първият α -блоккер, използван за лечение на симптоматична ДПХ е феноксibenзамин, неселективен $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -инхибитор^[6]. Феноксibenзамин се споменава само в исторически аспект, тъй като се установи, че $\alpha 2$ -рецепторна блокада води до сериозни сърдечно-съдови нежелани ефекти,

както и до възможна канцерогенеза. Следва използването на Празозин, селективен $\alpha 1$ -блоккер, който първоначално е разработен като антихипертензивен медикамент, но впоследствие се установява неговият ефект върху СДПП и започва да се прилага и за лечение на ДПХ.

Второто поколение $\alpha 1$ -адренергични блокери, прилагани за лечение на ДПХ, включваше медикаментите доксазозин, алфузозин, теразозин и индорамин, като те бяха разработени с цел лечение на ДПХ и имаха по-малко странични ефекти. След като бяха идентифицирани трите подтипа $\alpha 1$ -адренергични рецептори – $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ и $\alpha 1D$, много скоро беше синтезиран трето поколение $\alpha 1A$ и $\alpha 1D$ селективен блоккер – тамсулозин. Интересно е, че α -блокерите, са особено ефективни при лечението на иритативните симптоми, свързани с ДХП, докато по-слабо подобряват обструктивните симптоми. За разлика от тях, хирургичното лечение е много ефективно при облекчаване на обструктивните симптоми и подобряване на уринния дебит, но не е толкова ефективно при повлияване на иритативните симптоми. Това може да определи и групи показания за приложение на селективните $\alpha 1A$ и $\alpha 1D$ адренергични блокери^[7]. Беше установено, че $\alpha 1$ -рецептори има освен в простатата и в стената на пикочния мехур и в гръбначния мозък, като те са предимно от подтип $\alpha 1D$. Възможната роля на инхибирането на $\alpha 1D$ -адренорецепторите е проучена и е установено, че селективните $\alpha 1D$ -рецепторни антагонисти инхибират детрузорната свръхактивност, като блокират тези рецептори, разположени в детрузора и в лумбалния отдел на гръбначния мозък^[8].

Въпреки че все още се правят проучвания за точния механизъм на въздействие на $\alpha 1$ -блокерите върху простатата и долните пикочни пътища,

в урологичната литература са налице сериозни научни доказателства за тяхната ефективност и безопасност при медикаментозното лечение на симптоматичната ДПХ. Те са потвърдени от данни от големи многоцентрови, плацебо-контролирани клинични проучвания, провеждани с всички основни α -блокери, използвани за лечение на ДПХ през последните години, върху които са направени и няколко мета-анализа. В един от тези мета-анализи, включващ 92 проучвания във фаза II и III, върху 44 000 пациенти, α -блокерите са показали висока ефективност при лечението на ДПХ в сравнение плацебо^[9]. Ефективността на различните α -блокери е сходна, като е установено подобрене на простатния симптоматичен индекс със средно 35%, и на максималния уринен дебит – с между 1.8 и 2.5 ml/сек. Авторите обаче отбелязват, че селективните $\alpha 1$ -блокери имат значително по-ниска честота на странични ефекти в сравнение с неселективните медикаменти. В друго изследване се изследват ефикасността и безопасността на четирите най-често предписвани селективни $\alpha 1$ -блокери за медикаментозно лечение на ДПХ^[10]. Проучването обхваща почти 3 000 пациенти, включени в четири изпитвания с медикаментите алфузозин, теразозин, доксазозин и тамсулозин. Резултатите показват значително подобрене на симптоматичния индекс, със 17 до 38%, и на максималния уринен дебит – с 1.4 до 2.4 ml/сек. В друг мета-анализ се съобщава, че честотата на прекратяване на лечението поради нежелани странични ефекти, като ортостатична хипотония и световъртеж, е по-висока в проучванията включващи празозин, теразозин и доксазозин^[11]. В действителност тези странични сърдечно-съдови ефекти, могат да бъдат и от полза при някои пациенти. Например, доксазозин е показал, че понижава кръвното налягане при хипертония, но не и при пациенти

с нормално налягане и това предполага роля при лечението на мъже с хипертония и ДПХ^[12]. Другите нежелани ефекти на $\alpha 1$ -блокери са техните ефекти върху половата функция, нарушения в еякулацията и намалено либидо.

Инхибитори на 5 α -редуктаза (5- α i)

Финастерид, като инхибитор на 5 α -редуктаза тип 2, се прилага за лечение на симптомите на ДПХ в продължение на повече от 15 години и въпреки че през последните години употребата му намалява, все още има пазарен дял^[13]. Това е един от първите „гизайнерски медикаменти“ за лечение на ДПХ, със структура подобна на тестостерона, който конкурентно инхибира 5 α -редуктаза тип 2, без директно да инхибира рецепторите на тестостерона. Той блокира ензима, който е отговорен за продукцията на биологично по-активния метаболит на тестостерона – дихидротестостерон (ДНТ), като ефектът им се проявява с намаляване на обема на простатната жлеза. Финастерид няма бърз ефект, но в дългосрочен план, до няколко месеца, лечението с него води до подобрение на СДПП. В дългосрочни рандомизирани проучвания е потвърдена неговата ефективност при намаляване на СДПП, подобряване на максималния уринен дебит (Q_{max}) и намаляване на честотата на настъпване на остра уринна задръжка и нуждата от хирургическо лечение^[14-16].

При продължително лечение с 5 α -редуктазни инхибитори обемът на простатата обикновено намалява с 25-30%. Има доказателства, че мъжете с по-голям обем на простатата реагират по-добре при лечението с финастерид, отколкото мъжете с по-малка простата. При мета-анализ, включващ 2 600 пациенти, *Voyle* и

сътр. отбелязват, че значителните ползи от лечението спрямо плацебо, са наблюдавани само при мъже с обем на простатата по-голям от 40 ml и тези ползи се увеличават с нарастване на размера на простатата^[17].

Докато финастерид инхибира само 5 α -редуктаза тип 2, която се открива предимно в простатата, дутастерид блокира и другата изоформа – 5 α -редуктаза тип 1 (която се открива в кожата и черния дроб), като по този начин намалява още повече нивото на циркулиращия ДНТ^[18].

При клинични изпитвания с дутастерид във фаза III включващите критерии са възраст над 50 години, обем на простатата >30 ml, IPSS резултат над 12 точки, максимален уринен дебит под 15 ml/сек. и PSA от 1.5 ng/ml до 10 ng/ml. Определянето на обем за простатата над 30 ml и нива на PSA над 1.5 ng/ml, като критерии за включване, са обосновани от резултатите на предшествващи изследвания върху ефективността на финастерид, които показват по-добър ефект при мъже с по-голям обем на простатата и по-високи стойности на PSA^[18].

Общо 4 325 пациенти са били рандомизирани в три паралелни плацебо-контролирани проучвания с продължителност 24 месеца. Дутастерид е показал бързо снижаване на серумните нива на ДНТ при над 90% от мъжете, както и значимо намаляване на обема на простатната жлеза още на първия месец след началото на лечението. Въпреки че в едно от проучванията се установява значимо подобряване на симптоматичния индекс (AUA score) на 3^{-ия} месец, общите данни на трите проучвания установяват значително подобрение на простатния симптоматичен индекс след 6^{-ия} месец. Подобрието на Q_{max} настъпва още след 1^{-ия} месец и достига до 2.2 ml/sec в сравнение с 0.6 ml/sec в групата на плацебо. Интересното е, че серумните нива на

PSA са намалели с малко над половината в групата на дутастерид, като това намаление е подобно на наблюдаваното при лечение на пациентите с финастерид. Проучванията установяват намаляване на относителния риск от възникване на остра уринна задръжка с 57% и намаляване с 48% на необходимостта от извършване на хирургична намеса^[18].

Дутастерид се понася добре от пациентите въпреки докладваните нежелани лекарствени реакции, включващи еректилна дисфункция, намалено либидо, разстройствата в еякулацията и гинекомастия. Тези оплаквания са били значително по-чести в групата с активно лечение по време на първата година от проучването. Резултатите от лечението на ДПХ с дутастерид показват ефективно и бързо понижаване на серумния ДНТ и намаляване на обема на простатата. Въпреки инхибирането на двата изоензима на 5 α -редуктазата, неговата ефективност и профил на безопасност са подобни на тези на финастерид^[14].

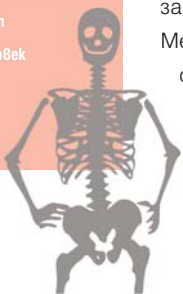
Инхибитори на фосфодиестераза 5 (pde-5 инхибитори)

Механизмът на действие на инхибиторите на фосфодиестеразата включва повишаване на концентрацията и удължаване на активността на интрацелуларния цикличен гуанозинмонофосфат (цГМФ), в резултат на което възниква релаксация на детрузора и гладката мускулатура на простатата и уретрата. От известните 11 типа фосфодиестераза, тип 4 и 5 са с най-висока концентрация в преходната зона на простатната жлеза в пикочния мехур и уретрата^[19,20].

В урологичната литература през последните години има публикувани пла-

ФАКТ

Ребрата се движат
средно около 5 милиона
пъти на година,
всеки път
когато човек
диша.



цебо-контролирани проучвания върху ефективността на трите PDE-5 инхибитори – силденафил, варденафил и тадалафил, изследващи промяната в IPSS, Qmax и обема остатъчна урина след микция^[21-23]. В публикуван през 2012 г. мета-анализ, включващ 3 214 пациенти, авторите установяват, че монотерапията с PDE-5 инхибитор е свързана със сигнификантно подобрене на Международния индекс за еректилна функция (IIEF), IPSS, без да се установява сигнификантно подобрене на Qmax в сравнение с плацебо^[24].

До момента единствено Тадалафил 5 mg/дневно е с доказана ефективност и е регистриран в Европа с показание лечение на СДПП, вследствие ДПХ при пациенти със или без еректилна дисфункция.

Комбинирана терапия

Комбинирана терапия с α -блокери и 5 α -редуктазен инхибитор

Концепцията за комбинирането на α -блокери, които отпускат гладката мускулатура на шийката на пикочния мехур и простатната жлеза, с 5 α -редуктазен инхибитор, който въздейства върху епителната компонента и възстановява естествената прогресия на ДПХ, звучи логично. И все пак доскоро големи рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания не успяват да покажат сигнификантна разлика, когато финастерид се добави към α -блокерите теразозин или доксазозин^[25,26]. Този резултат не е изненадващ, тъй като средният обем на простатата в тези изследвания е под 40 ml, а ефективността на финастерид при по-малък обем на простатната жлеза е по-ниска. Освен това, периодът на проследяване на пациентите в тези изпитвания е само 1 година.

В последващо клинично многоцентрово рандомизирано, плацебо-контролирано двойно-сляпо изпитване (MTOPS), се постави като цел да се определи дали медикаментозната терапия прекъсва или забавя клиничното развитие на ДПХ. Изпитването беше проведено при 3 047 мъже, които бяха лекувани с монотерапия с доксазозин (4 и 8 mg), монотерапия с финастерид (5 mg), комбинация от доксазозин и финастерид или плацебо. Първичната цел на изследването е определяне на времето до клиничната прогресия след минимално проследяване от 4 години и средно проследяване от 5 години. Средните изходни характеристики на пациентите са IPSS 17.0 точки, Qmax 10.6 ml/sec и обем на простатата 36 ml. Монотерапията с доксазозин и финастерид показва равностойно намаляване на прогресията на ДПХ в сравнение с плацебо, докато комбинираната терапия е значимо по-ефективна от монотерапията^[27].

Интересно е, че финастерид, като монотерапия, е еднакво ефективен с комбинираната терапия при предотвратяване на остра уринна задръжка, с намаляване на риска от 70% до 80%. По същия начин монотерапията с финастерид и комбинираната терапия намаляват честотата на инвазивни процедури, докато монотерапията с доксазозин отлага във времето, но не намалява общата честота на инвазивните процедури. Обемът на простатата се увеличава в групите с плацебо и монотерапия с доксазозин средно с 4.5% годишно, докато в групите на финастерид монотерапия и комбинирана терапия се наблюдава средно намаляване на обема на простатата съответно с 13% и 16%. Честотата на нежеланите реакции е подобна на тази, която би могла да се прогнозира от предишни проучвания. Може да се направи заключението, че комбинираната терапия при селектирани паци-

енти може да бъде най-ефективният начин за подобряване на простатния симптоматичен индекс и максималния уринен поток, като в същото време намалява риска от прогресия и свързаните с това усложнения.

В Symptom Management After Reducing Therapy (SMART), проспективно, мултицентрово, двойносляпо проучване, включващо комбинирана терапия, последвана от прекъсване, са рандомизирани 327 мъже с IPSS >12 и обем на простатата >30 ml^[28]. Първоначално всички пациенти са приемали гутастерид в комбинация с тамсулозин за период от 24 седмици. В едно от рамената на проучването тамсулозин е спрял и е заменен с плацебо, като лечението продължава още 12 седмици. При мъжете, при които е спрял приемът на α -блокери, в 77% простатният симптоматичен индекс е същият или по-добър 6 седмици след спиране на Тамсулозин и това се запазва при 93% от пациентите до края на периода на проучването.

Въпреки данните от провежданите клинични изпитвания и натрупания клиничен опит все още има въпроси относно определянето на ролята на комбинирана терапия при лечението на симптоматичната ДПХ. Използването на два медикамента не само увеличава разходите за лечение, но и увеличава честотата на страничните ефекти. Въпреки това при мъжете с по-големи по обем простатни жлези, комбинираната терапия може да бъде най-добрият вариант, особено при пациенти, при които ще се избегне необходимостта от хирургична намеса. Тази терапия предлага бързо и трайно облекчаване на симптомите, подобро качество на живот и намаляване на риска от усложненията от прогресията на ДПХ.

Комбинирана терапия с α -блокери и антимускаринови медикаменти

Комбинирането на α -блокери с антаго-

ности на мускариновите рецептори цели блоkirane на $\alpha 1$ -адренорецепторите и M2 и M3 мускариновите рецептори и синергичен ефект върху симптомите на долния уринарен тракт. Тази комбинирана терапия е подходяща при пациенти със СДПП вследствие ДПХ с преобладаващи симптоми във фазата на напълване на пикочния мехур (симптоми на свръхактивен пикочен мехур).

Ефективността на тази комбинирана терапия е изследвана в рандомизирано проучване при мъже с ДПХ и симптоми на свръхактивен пикочен мехур като терапия от първи избор и като последваща терапия след недостатъчен симптоматичен ефект от монотерапия с $\alpha 1$ -блокери. Комбинираната терапия сигнификантно намалява честотата на микциите и никтурията, IPSS, епизодите на императивни позиви за уриниране и императивна инконтиненция в сравнение с монотерапия с $\alpha 1$ -блокери или плацебо^[29]. При изследване на безопасността на комбинираната терапия е установено несигнификантно повишаване на обема остатъчна урина след микция, без да се установява повишен риск от остра ретенция на урината^[30].

димостта от ефективна и безопасна медикаментозна терапия, която да гържи под контрол симптоматиката на доброкачествената простатна хиперплазия, е подчертана. При редовни прегледи и добре подбрана и правилно провеждана терапия необходимостта от извършване на хирургична интервенция може да се отложи или никога да не се достигне до необходимост от извършването ѝ. Ефективността и безопасността на α -блокерите и 5 α -редуктазните инхибитори, както и на комбинираната терапия, са доказани в много клинични проучвания. Данните от тези проучвания установяват, че докато α -блокерите имат бърз ефект върху симптоматиката и максималния уринен дебит, но нямат ефект върху прогресията на заболяването, 5 α -редуктазните инхибитори, когато се прилагат за лечение на мъже с голям обем на простатната жлеза, забавят прогресията на заболяването и намаляват честотата на остра уринна задръжка и необходимостта от извършване на хирургична интервенция за ДПХ. Използването на комбинирана терапия с α -блокери и 5 α -редуктазни инхибитори е подходяща терапия за възрастни мъже с голям обем на простатната жлеза и повишени стойности на PSA.

Растителните екстракти също имат своята важна роля и значение при лечение на симптомите на ДПХ, но съвременната наука се нуждае от дългосрочни, плацебо-контролирани изследвания, които да докажат неоспоримо техните качества при лечението на симптоматичната ДПХ. ■

Заклучение

Съвременните лекарствени средства за лечение на СДПП, предизвикани от ДПХ, не оказват толкова непосредствен и бърз ефект, както хирургичното лечение, но както пациентите, така и лекарите ги възприемат като по-безопасни и като първи избор за лечение, особено в ранните стадии на развитие на ДПХ, преди да са настъпили усложнения, свързани с това състояние. Поради тенденцията за увеличаване на продължителността на живота и застаряване на населението в развитите страни, необхо-

Книгопис:

- Holtgrewe HL, Bay-Nielsen H, Carlsson P, Coast J, Echtle D, Fitzpatrick F et al. Pro-ceedings of the 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Plymouth: Plymbridge Distributors; 1998.
- И. Савмуров, Св. Николов, Ц. Пенков. Доброкачествена простатна хиперплазия – съвременни тенденции в диагностиката и лечението. Урология. 2003, 9, 3, 77-80.
- Rhodes T, Jacobson DJ, Jacobson SJ, Girman CJ, Roberts RO, Lieber MM. Longitudinal prostate volume in a community-based sample: long-term followup in the Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. American Urological Association Annual meeting,

- 1059, 2002.
- Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. Eur Urol 2001; 39(4): 390-99.
- Rosen R, Alivaini J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Muelemann, O'Leary M, Pugno P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational study of the aging male (MSAM-7) Eur Urol 2003; 44: 637-49.
- Caine M, Perberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxbenzamine in benign prostatic obstruction. Br J Urol 1978; 50(7): 551-4.
- Michel MC, Schafers RF, Goepel M. Alpha-blockers and lower urinary tract function: more than smooth muscle relaxation? BJU Int 2000; 86(Suppl. 2): 23-8.
- Brotten T, Scott A, Siegel PKS, Forray C. Alpha-1-adrenoceptor blockade inhibits detrusor instability in rats with bladder outlet obstruction. FASEB J 1998; 12: A445.
- Heimbach D, Muller SC. Treatment of benign prostatic hyperplasia with alpha 1-adrenoceptor antagonists. Urologia 1997; 36(1): 18-34.
- Chapple CR. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia – the potential for alpha 1-adrenoceptor subtype-specific blockade. Br J Urol 1998; 81(Suppl. 1): 34-47.
- Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999; 36(1): 1-13.
- Kirby RS. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. Urology 1995; 46(2): 182-6.
- McNicholas TA. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: what are the current practice patterns? Eur Urol 1 A D 39 (Suppl. 3): 26-30.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL et al. 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(9): 557-63.
- Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Atriali SK et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPER study). PPOscar Safety Plus Efficacy Canadian Two Year Study CMAJ 1996; 155(9): 1251-9.
- Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beistand HO, Johansson JE, Kontturi M et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology 1995; 46(5): 631-7.
- 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(3): 398-405.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. 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(3): 434-41.
- Uckerl S, Kütte A, Jonas U, et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. J Urol 2001 Dec; 166(6): 2484-90.
- Uckerl S, Oelke M, Stiel CG, et al. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. Eur Urol 2006 Apr; 49(4): 740-5.
- Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. J Urol 2008 Oct; 180(4): 1228-34.
- Stiel CG, Perst H, Neuser D, et al. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2008 Jun; 53(6): 1236-44.
- Güler C, Tuzel E, Doganekin E, et al. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? Urol Int 2008; 80(2): 181-5.
- Gacci M, Corona G, Salvi M et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2012 May; 61(5): 994-1003.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Braver MK, Dixon CM, Gormley G et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative five Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996; 335(8): 533-9.
- Kirby RS, Roehrborn CG, Boyle P, et al. The PREDICT Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology 2003; 61: 119-26.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Baulista OM. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387-98.
- Barkin J, Guimaraes M, Do Castelo V, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S et al. Dutasteride provides sustained symptom relief following short term combination treatment with tamsulosin. American Urological Association. 2002.
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tollerodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. JAMA 2006 Nov; 296(19): 2319-28.
- Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. Eur Urol 2011 Jul; 60(1): 94-105.
- Lowe FC, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. Urology 1999; 53(4): 671-8.
- Plosker GL, Brogden RN. Serenoa repens (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. Drugs Aging 1996; 9(5): 379-95.
- Paubert-Braquet M, Mombouisse JC, Boichot-Lagente JC. Pygeum africanum extract inhibits bFGF and EGF induced proliferation of 3T3 fibroblasts. Biomed Pharmacother 1994; 48: 43-7.
- Marwick C. Growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators. JAMA 1995; 273(8): 607-609.
- Debraeyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillemwelder JG, Handy FC et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. Eur Urol 2002; 41(5): 497-506.
- Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. Prostate 1996; 29(4): 231-40.
- Roehrborn CG. BPH clinical research criteria. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, eds. Proceedings of the 4th International Consultation on BPH. Plymouth: Health Publications; 1997: 437-514.
- Wilt T, Ishani A, MacDonald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). The Cochrane Library issue 3. 2002. Oxford: Update Software.
- Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 2000; 55(4): 533-9.
- Gleason P, Coulangre C, Grapin FN, Muszynski RC. No benefit in combining tamsulosin with Serenoa repens versus tamsulosin alone on storage/filling and voiding lower urinary tract symptoms. American Urological Association Annual meeting. 2002.
- Levin RM, Riffaud JP, Bellamy F, Rohmann D, Krasnopolsky L, Haugaard N et al. Effects of tadalafil pretreatment on bladder physiology and biochemistry following partial outlet obstruction. J Urol 1996; 156(6): 2084-8.
- Kassen A, Berges R, Senge T. Effect of beta-sitosterol (Harzolit) on the expression and secretion of growth factors in primary human prostate stromal cell cultures in vitro (abstract 31). Fourth International Consultation on BPH. 1997.
- Berges RR, Windler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. Lancet 1995; 345(8964): 1529-32.
- Berges RR, Kassen A, Senge T. Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. BJU Int 2000; 85(7): 842-6.
- Klippel KF, Hill DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytotherol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study Group. Br J Urol 1997; 80(3): 424-32.
- Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. BJU Int 1999; 83(9): 976-83.

ФАКТ

Хората и делфините са единствените живи същества, които правят секс за удоволствие.

