

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA BỆNH PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Trường An

Bộ môn Phẫu thuật thực hành, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Điều trị nội khoa cho bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt đã được chấp nhận từ những năm 90 (của thế kỷ 20) tiếp theo sau các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng chứng minh rằng finasteride (thuốc ức chế men 5 α reductase) và terazosin (thuốc chẹn alpha) đã cải thiện các triệu chứng của đường tiểu dưới một cách có ý nghĩa và làm gia tăng lưu lượng dòng tiểu tối đa ở nam bị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược đã xác nhận hiệu quả của hai loại thuốc ức chế 5 α reductase (finasteride và dutasteride) và năm loại thuốc chẹn alpha (terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin và silodosin). Các thuốc ức chế 5 α reductase nhắm đến thành phần tĩnh và các thuốc chẹn alpha nhắm đến thành phần động (cơ trơn) của tuyến tiền liệt. Trong số các thuốc chẹn alpha, người ta đã tìm ra các thuốc mới cho phép dùng thuốc một liều đơn hằng ngày và không cần phải điều chỉnh liều lượng sau đó. Ngoài ra các thuốc nguồn gốc thảo mộc có tác dụng lên thành phần biểu mô tuyến cũng được dùng để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt, thuốc có ít tác dụng phụ và không ảnh hưởng đến hormon. Các thuốc mới trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt bao gồm thuốc ức chế phosphodiesterase type 5, tiêm độc tố botulinum hoặc NX-1207 vào tuyến tiền liệt đã chứng tỏ có tác dụng trong điều trị triệu chứng đường tiểu dưới ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Summary:

MEDICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Nguyen Truong An

Department of Experimental Surgery, Hue University of Medicine and Pharmacy

Medical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) have been accepted from 1990s following the randomized, double blind, placebo controlled studies showing that finasteride (5 α reductase inhibitor – 5ARI) and terazosin (α blocker) significantly improved lower urinary tract symptoms (LUTS) and increased Q_{max} in men with BPH. Numerous randomized, double blind, placebo controlled studies have confirmed the efficacy of two 5ARIs (finasteride and dutasteride) and five alpha blockers (terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin and silodosin). 5ARIs and alpha-blockers targeted the static and dynamic (smooth muscle) components of BPH, respectively. Among the alpha blockers, new drugs were found and allow for a single daily dose without titration. The vegetable extracts effected the epithelial gland of the prostate have been used for treatment of BPH, they have a few side effects without hormonal influence. The new drugs for treatment BPH composed phosphodiesterase type 5 inhibitors, intraprostatic botulinum type A or NX-1207 showed that the efficacy in treatment of LUTS in BPH.

Từ lâu, người ta đã thống nhất rằng phình lớn tuyến tiền liệt (Prostatic Enlargement) và sự phát triển các triệu chứng của đường tiểu dưới (Lower Urinary Tract Symptom - LUTS) là các biến cố phụ thuộc theo tuổi [1]. Nguyên nhân chính của phình lớn tuyến tiền liệt là do phì đại lành tính tuyến tiền liệt (Benign Prostatic Hypertrophy - BPH) trong đó liên quan đến cả thành phần mô đệm lẫn thành phần biểu mô tuyến tiền liệt [28]. Nhiều giả thuyết cho rằng sinh lý bệnh học của các triệu chứng đường tiểu dưới ở nam giới lớn tuổi có liên quan mật thiết với phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Vì vậy, trong phần lớn thế kỷ XX, điều trị cho các triệu chứng đường tiểu dưới do phì đại lành tính tuyến tiền liệt chủ yếu là cắt bỏ hoặc bóc u tuyến. Các thủ thuật ngoại khoa lấy bỏ phì đại lành tính tuyến tiền liệt đã đem lại hiệu quả cao trong việc làm giảm LUTS cũng như làm giảm sự tắc lối ra bàng quang (Bladder Outlet Obstruction – BOO) [11]. Tuy nhiên, vào những năm 80 của thế kỷ 20, nhiều nhà niệu khoa đã băn khoăn về những lợi ích của can thiệp phẫu thuật khi cân nhắc đến các nguy cơ của nó, đặc biệt là đối với những người chỉ có triệu chứng trung bình [13].

Sự phát triển của thuốc ức chế 5 alpha reductase (5 alpha reductase inhibitors - 5-ARI) và thuốc chẹn alpha đều dựa trên quan niệm đơn giản về sinh lý bệnh của bệnh này: LUTS phát sinh do BOO, mà BOO lại phát sinh do phình lớn tuyến tiền liệt. Các thuốc 5-ARI nhắm đến thành phần tĩnh và các thuốc chẹn alpha nhắm đến thành phần động (cơ trơn) của BPH gây ra bởi BOO. Vì vậy, điều trị nội khoa cho BPH trở thành một tiêu chuẩn được chấp nhận vào những năm 90 (của thế kỷ 20) tiếp theo sau các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng chứng minh rằng finasteride (5-ARI) và terazosin (chẹn alpha)

đã cải thiện LUTS một cách có ý nghĩa và làm gia tăng lưu lượng dòng tiểu tối đa ở nam bị bệnh BPH [9], [14], [33].

Trong 20 năm cuối của thế kỷ 20, nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược đã xác nhận hiệu quả của hai loại thuốc ức chế 5 alpha reductase (finasteride và dutasteride) và năm loại thuốc chẹn alpha (terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin và silodosin) [9], [12], [14], [31], [33]. Tất cả các thuốc này đều được Ban quản trị thuốc và thực phẩm của Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận như là thuốc điều trị BPH.

Người ta cũng đã nghiên cứu về việc phối hợp hai thuốc chẹn alpha và kết quả cho thấy không có lợi ích nào của việc phối hợp này. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã được thiết kế để xem xét hiệu quả của đơn liệu pháp với thuốc chẹn alpha, 5-ARI và liệu pháp kết hợp của cả hai thuốc trong việc cải thiện triệu chứng của LUTS và BOO cũng như về tiến triển của bệnh [7], [12], [18]. Sự tiến triển của BPH được xác định theo các yếu tố: tăng 4 điểm AUASS (thang điểm triệu chứng của hội tiết niệu Hoa Kỳ) hoặc xuất hiện bí tiểu cấp, suy thận, nhiễm trùng đường tiểu hoặc tiểu không tự chủ. Doxazosin và finasteride đều có hiệu quả ngang nhau trong việc ngăn chặn sự tiến triển của LUTS, tuy nhiên finasteride lại có hiệu quả cao hơn doxazosin trong việc ngăn chặn bí tiểu cấp.

Một nghiên cứu khác đã cho thấy hiệu quả của tamsulosin và dutasteride lên IPSS (thang điểm quốc tế về triệu chứng tuyến tiền liệt) và lưu lượng dòng tiểu tối đa không khác biệt có ý nghĩa, nhưng liệu pháp kết hợp lại có hiệu quả hơn [25]. Ngoài ra liệu pháp kết hợp cũng như dutasteride đơn trị làm giảm một cách có ý nghĩa nguy cơ bí tiểu cấp và nguy cơ can thiệp phẫu thuật tiền liệt tuyến so với liệu pháp tamsulosin đơn.

1. CÁC THUỐC ỨC CHẾ 5 ALPHA REDUCTASE (5 – ARI)

1.1. Finasteride (Proscar) là thuốc ức chế men 5 alpha reductase (type II), men này biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT). Liều dùng 5mg/ngày (một lần), có thể dùng kết hợp với doxazosin.

Tác dụng phụ bao gồm bất lực, bất thường phóng tinh, giảm thể tích phóng tinh, bất thường chức năng sinh dục, vú to, rối loạn cương dương và đau tinh hoàn.

1.2. Dutasteride (Avodart) là thuốc ức chế đôi men 5 alpha reductase (type I và II), men này biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT) [3], [22]. Liều dùng 0,5 mg/ngày (nuốt nguyên viên nang), có thể dùng trong 06 tháng. Tác dụng phụ bao gồm bất lực, giảm ham muốn tình dục, rối loạn về phóng tinh hoặc các rối loạn tuyến vú.

2. CÁC THUỐC CHẸN ALPHA

2.1. Terazosin (Teranex) viên nén 2mg. Liều khởi đầu 1mg trước khi ngủ. Có thể tăng dần đến 5-10mg/ngày (1 lần).

Tác dụng phụ bao gồm ngất xỉu, hạ huyết áp tư thế đứng, phù ngoại biên, trầm cảm, đau đầu, chóng mặt, ra mồ hôi, mất ngủ, lạnh cảm, rối loạn tiêu hóa, khó thở, xung huyết mũi, ho, dị cảm, giảm thị lực, viêm kết mạc, ù tai.

2.2. Doxazosin (Carduran) viên nén 2mg. Liều dùng 1mg/ngày, có thể tăng đến 2-4mg và tối đa 8mg. Chính liều mỗi 1-2 tuần. Phản ứng phụ gồm hạ huyết áp tư thế, chóng mặt, nhức đầu, phù, lơ mơ, buồn nôn, viêm mũi. Hiếm gặp hơn là đau bụng, tiêu chảy, ói. Rất hiếm là tiểu không tự chủ, cương đau dương vật, bất lực, chảy máu mũi.

2.3. Tamsulosin (Tamsustad) viên nang 0,4mg. Liều dùng 0,4mg/ngày, có thể tăng đến 0,8mg/ngày (1 lần) không cần điều chỉnh liều. Thuốc nên được uống 30 phút sau bữa ăn và

cùng một thời điểm giữa các ngày, không được nghiền, nhai hay mở viên nang. Phản ứng phụ gồm đau đầu, nhiễm trùng, suy nhược, đau lưng, đau ngực, choáng váng, lơ mơ, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục, viêm mũi, viêm hầu họng, ho nhiều, viêm xoang, tiêu chảy, buồn nôn, bệnh răng miệng, bất thường trong xuất tinh, mờ mắt.

2.4. Alfuzosin (Xatral XL/Xatral SR) Xatral XL viên phóng thích chậm 10mg, Xatral SR viên phóng thích chậm 5mg. Liều dùng Xatral XL 10mg x 1 lần/ngày, Xatral SR 5mg x 2 lần/ngày. Nuốt trọn viên thuốc với 1 ly nước, không cần, nhai đề nát hoặc nghiền thành bột. Xatral XL uống ngay sau các bữa ăn tối, Xatral SR uống buổi sáng và buổi tối. Phản ứng phụ gồm chóng mặt, nhức đầu, buồn nôn, đau thượng vị.

2.5. Thuốc chặn alpha mới: Sự tiến triển của các thuốc chặn alpha trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt liên quan đến sự phát triển chất đối kháng alpha trong các phân nhóm chọn lọc. Các chất mới cho phép sử dụng liều dùng 1 lần mỗi ngày và không đòi hỏi phải điều chỉnh liều lượng [15]. Hiện nay người ta đã tìm thấy 3 loại α_1 -adrenoceptor là α_{1A} , α_{1B} và α_{1D} . α_{1A} trội bật ở tuyến tiền liệt, α_{1B} trội bật ở các mạch máu và α_{1D} hiện diện ở bàng quang và các chỗ nối kết thần kinh [27]. Trong số tất cả các chất chặn alpha, chỉ có **silodosin** thể hiện sự chọn lọc rất cao đối với α_{1A} . Dữ liệu lâm sàng cũng chứng tỏ silodosin tránh được các tác dụng phụ về tim mạch [10], [17]. Mặt khác tỷ lệ rối loạn phóng tinh lại lớn hơn so với tất cả các thuốc chặn alpha khác [10]. Điều đặc biệt là nhóm bệnh nhân có rối loạn phóng tinh thì lại có sự cải thiện triệu chứng lớn nhất [23]. Vì vậy sự hữu ích của silodosin trong điều trị BPH phải cân bằng được tính hiệu quả tối đa với việc hạn chế các tác dụng phụ về tim mạch và ngăn chặn rối loạn phóng tinh.

Silodosin (Rapaflo) (Hoa Kỳ) viên nang 4 hoặc 8 mg, **Silodyx** (Châu Âu), **Rapilif**, **Silodal** (Ấn Độ), **Urief** (Nhật Bản). Liều dùng 4-8mg/ngày trong bữa ăn. Tác dụng phụ nặng bao gồm choáng váng, bất tỉnh, vàng da vàng mắt, cương cứng dương vật gây đau (4 giờ hoặc hơn). Tác dụng phụ nhẹ hơn có thể là yếu, đau đầu, ngủ gà, tiêu chảy, đau dạ dày, giảm lượng tinh dịch, đau họng, chảy nước mũi hoặc ngạt mũi.

3. THUỐC THẢO MỘC

Thuốc thảo mộc điều trị BPH được dùng một cách phổ biến chẳng những trong các nước thuộc thế giới thứ ba mà còn được dùng rộng rãi ở các nước công nghiệp hiện đại. Tác dụng của thuốc thảo mộc đang được tích cực nghiên cứu, không ảnh hưởng đến hormon, ít tác dụng phụ và có tác dụng lên thành phần biểu mô tuyến.

Nguồn gốc được thảo gồm: cây cọ lùn Nam Mỹ (*Serenoa repens*), cây mận Châu Phi (*Pygeum africanum*), cỏ ngòi sao Nam Phi (*Hypoxis rooperi*), cây thông, cây vân sam (*Pinus, Picea*), cây tầm ma (*Urtica dioica et urens*), phấn hoa (*Secale cereale*), hạt bầu bí (*Cucurbita pepo*), hoa cây xương rồng (*Opuntia*), cây trinh nữ hoàng cung (*Crinum latifolium*). Từ các thảo dược đó, các công ty dược phẩm đã sử dụng đơn thuần hoặc phối hợp để sản xuất ra các biệt dược: *tadenan* (*Pygeum africanum*), *permixon* (*Serenoa repens*), *prostamol* (*Serenoa repens*), *prostogal* (*Saw palmetto, Urtica*), *crila*, *ciroma*, *katan*, *tadimax*, nga phụ khang từ trinh nữ hoàng cung...

3.1. Tadenan viên nang 50mg, liều dùng 100mg/ngày chia làm 2 lần trước bữa sáng và tối, kéo dài 8 tuần; có thể lập lại khi cần thiết.

3.2. Permixon viên nén 160mg, liều dùng 2

viên/ngày. Tác dụng phụ buồn nôn, đau bụng; hiếm hơn là ban ở da, phù, to vú.

3.2. Prostogal viên nang mềm, liều dùng 2 viên/ngày sáng và tối, tác dụng phụ hiếm gặp là rối loạn tiêu hóa.

4. CÁC THUỐC MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

4.1. Chất ức chế phosphodiesterase type 5 (PDE5 inhibitors)

Các bệnh lý BPH/LUTS và rối loạn cương dương (erectile dysfunction – ED) có tỷ lệ gặp đáng kể ở nam giới lớn tuổi. Quan sát những bệnh nhân có rối loạn cương dương thường có LUTS nặng, điều này gợi ý chúng có thể có cùng nguyên nhân [26]. Có nhiều cơ chế hoạt động ủng hộ quan điểm sử dụng chất ức chế PDE5 trong điều trị BPH. Thần kinh nhuôm oxide nitric hiện diện rất nhiều ở tuyến tiền liệt và sự co cơ trơn tuyến tiền liệt là qua trung gian của NO [8], [32]. Vì vậy, chất ức chế PDE5 trước tiên đã được nghiên cứu như là một phương tiện để làm giãn cơ trơn tuyến tiền liệt. Các cơ chế hoạt động khác bao gồm bất hoạt nội mô, làm giảm sự tăng hoạt thần kinh tự chủ và giảm sự thiếu máu vùng chậu [8]. Chất ức chế PDE5 là lựa chọn điều trị chính cho ED, là thuốc an toàn, hiệu quả và dễ sử dụng [4]. 3 thuốc thường được sử dụng bằng đường uống là **sildenafil**, **tadalafil** và **vardenafil** trong đó vardenafil và sildenafil có thời gian tác dụng 4 giờ trong khi tadalafil có thời gian tác dụng kéo dài đến 36 giờ. **Tadalafil 5mg** mỗi ngày là thuốc được chọn lựa cho điều trị ED. Dữ liệu lâm sàng cũng cho thấy lợi ích của chất ức chế PDE5 để điều trị LUTS thứ phát sau BPH. Có các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đã chứng tỏ hiệu quả của các thuốc ức chế PDE5 để điều trị bệnh nhân LUTS/BPH và tadalafil 5mg là liều dùng được ưa thích nhất [19], [20], [30], [24].

4.2. Độc tố botulinum type A (BoNT-A)

Độc tố botulinum type A tác động ở các synapse acetylcholine để ngăn chặn sự giải phóng acetylcholine (dẫn truyền xung động thần kinh), do đó làm giảm trương lực cơ (cơ trơn tuyến tiền liệt). Tiêm BoNT-A được sử dụng rộng rãi với mục đích thẩm mỹ cũng như để điều trị một số trường hợp như là lác mắt, co thắt tâm vị, chứng vẹo cổ... Có nhiều nghiên cứu chứng tỏ có sự cải thiện kéo dài trong bệnh bàng quang tăng hoạt (OAB) khi tiêm thuốc qua nội soi bàng quang [21]. Do BoNT-A ức chế sự giải phóng acetylcholine ở các synapse thần kinh, thuốc này có thể làm giảm LUTS thứ phát sau BPH nhờ sự làm giảm trương lực cơ, ức chế chức năng tiết của tuyến tiền liệt và ức chế đường cảm giác hướng tâm, cảm giác này có thể là trung gian của LUTS qua những cơ chế chưa được nhận ra. Đã có các nghiên cứu về tác dụng lâm sàng của việc tiêm BoNT-A trong điều trị LUTS/BPH [5]. BoNT-A dưới hướng dẫn của siêu âm nội trực tràng có thể được tiêm vào tuyến tiền liệt qua đáy chậu (tầng sinh môn), qua trực tràng hoặc qua niệu đạo. Liều thường dùng thay đổi từ 100 đến 300 đơn vị, phụ thuộc vào kích thước của tuyến tiền liệt. Phương pháp này có thể

thực hiện ở phòng khám ngoại trú và không cần lưu Foley sau thủ thuật. Các nghiên cứu đã nhận thấy có sự cải thiện đáng kể về IPSS và lưu lượng dòng tiểu tối đa và sự đáp ứng này cũng kéo dài 12 tháng hoặc hơn nữa [16], [2]. BoNT-A chưa được FDA chấp thuận và những nghi vấn về tính an toàn, về tác dụng của nó lên nồng độ PSA cũng như nguy cơ gây ung thư tuyến tiền liệt vẫn chưa được giải đáp. Tiêm BoNT-A vào tuyến tiền liệt cuối cùng có thể trở thành một điều trị có ích ở những bệnh nhân BPH/LUTS đề kháng với những điều trị thuốc bằng đường uống, đặc biệt với những bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật.

4.3. NX-1207

NX-1207 là thuốc mới đang được nghiên cứu dùng để điều trị triệu chứng của BPH. Người ta cho rằng NX-1207 có tác động giai đoạn trước-chương trình chết tế bào (proapoptotic) ở tuyến tiền liệt [29]. Thuốc được tiêm trực tiếp vào tuyến tiền liệt 1 liều duy nhất. Thuốc đã có đánh giá kết quả bước đầu làm cải thiện LUTS và làm nhỏ thể tích tuyến tiền liệt đồng thời gia tăng Q_{max} . Thuốc vẫn còn đang được nghiên cứu về tính an toàn, hiệu quả thực sự và cơ chế tác động của nó trong điều trị BPH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474-479.
2. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, et al. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*. 2009;73: 90-94.
3. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2179-2184.
4. Dorsey P, Keel C, Klavens M, Hellstrom WJ. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1109-1122.
5. Ilie CP, Chancellor MB, Chuang YC, Dan M. Intraprostatic botulinum toxin injection in patients with benign prostatic enlargement. *J Med Life*. 2009;2:338-342.
6. Kirby R, Lepor H. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. New York: Elsevier; 2007:2766-2782.

7. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al; for the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy 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;61:119-126.
8. Laydner HK, Oliveira P, Oliveira CR, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int*. 2011;107:1104-1109.
9. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992;148:1467-1474.
10. Lepor H, Hill LA. Silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: pharmacology and cardiovascular tolerability. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1303-1312.
11. Lepor H, Rigaud G. The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. *J Urol*. 1990;143: 533-537.
12. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. 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: 533-539.
13. Lepor H. Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol*. 2011;13(1):20-33 doi: 10.3909/riu0519
14. Lepor H. Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1989;141:1283-1289.
15. Lepor H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2006;8(suppl 4):S3-S9.
16. Maria G, Brisinda G, Civello IM, et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;62:259-264, discussion 264-265.
17. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*. 2009;181:2634-2640.
18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al; for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349:2387-2398.
19. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol*. 2007;177: 1071-1077.
20. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2007;177:1401-1407.
21. Nitti VW. Botulinum toxin for the treatment of idiopathic and neurogenic overactive bladder: state of the art. *Rev Urol*. 2006;8:198-208.
22. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. 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: 434-441.
23. Roehrborn CG, Lepor H, Kaplan SA. Retrograde ejaculation induced by silodosin is the result of relaxation of smooth musculature in the male urogenital tracts and is associated with greater urodynamic and symptomatic improvements in men LUTS secondary to BPH. *J Urol*. 2009; 181:694-695 [Abstract 1922].
24. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa

- A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*. 2008;180:1228-1234.
25. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. for the CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57:123-131.
 26. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003;44:637-649.
 27. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*. 2008;15:193-199.
 28. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1992;147:1293-1297.
 29. Shore N. NX-1207: a novel investigational drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:305-310.
 30. Stief CG, Porst 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;53: 1236-1244.
 31. Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1994;43: 284-294.
 32. Takeda M, Tang R, Shapiro E, et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology*. 1995;45:440-446.
 33. The Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993;22:291-299.