

Benign Prostat Hipeplazisi'nde Medikal Tedavi | Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Benign Prostat Hiperplazisinde Alfa Bloker Tedavisi ve Alfa Blokerlerin Geleceği
Alpha Blocker Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia and the Future of Alpha BlockersAhmet Tunçkiran¹, Hakan Özkardeş²¹Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Alanya²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet | Abstract

Benign prostat hiperplazisi (BPH)'ne bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlı erkekler arasında yaygın bir durumdur. Bu konu ile ilişkili olarak tedavi seçenekleri her geçen gün gelişmektedir. Son yıllarda BPH'nin medikal tedavisi için en uygun seçenek alfa blokerler olarak görülmektedir. Toplum yaşlandıkça da alfa bloker kullanımı artmaktadır. Alfa blokerlerin etkinliklerini ve yan etkilerini araştıran birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma yapılmıştır. Tüm bu çalışmalar BPH için en ideal alfa bloker tedaviyi bulmayı amaçlamaktadır. Bu derlemede, günümüzde kullanılan alfa blokerler değerlendirilmiş ve karşılaştırılmış; aynı zamanda umut vadeden tedavi seçenekleri de ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Alfa bloker, benign prostat hiperplazisi, tedavi

Lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia (BPH) are common among elderly men. Treatment modalities for this problem are developing daily. In recent years, it seems that the most appropriate medical therapy for BPH is alpha blockers. As the population gets older; the use of alpha blockers increases. Many epidemiologic and clinical studies were carried out to evaluate the efficacy and side effects of alpha blockers. All these studies aimed at finding the ideal alpha blocker treatment for BPH. In the present review, current alpha blockers were evaluated and compared and current treatment modalities were also evaluated.

Key words: Alpha blocker, benign prostatic hyperplasia, treatment

Giriş

Günümüzde alfa bloker tedavisi, benign prostat hiperplazisi (BPH)'nin temel medikal tedavisi haline gelmiştir. Tek başına veya kombinasyon tedavisinde kullanımı ile yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun yanı sıra alfa bloker tedavileri bu atılımı kısa sayılabilecek bir sürede yapabilmıştır. 1975 yılında Caine ve arkadaşlarının insan prostatının α -adrenerjik agonist olan norepinefrinin varlığıyla kasıldığını göstermesi bu konuda ipucu teşkil etmiştir (1). Bu konuda çalışmalar ilerledikçe klinik BPH'nin patofizyolojisinin prostatik düz kaslardaki α_1 -adrenerjik reseptörlerle düzenlenen mesane çıkım obstrüksiyonuyla oluştuğu tespit edilmiştir (2). Bunun ardından yapılan çalışmalarda da; prostat düz kaslarının kasılmasının α_1 -adrenerjik reseptörlerle düzenlendiği bildirilmiştir (3). Bu bulgular, insan prostatında norepinefrinin ve düz kas α_1 -adrenerjik reseptörlerinin yüksek düzeyde bulunmalarıyla desteklenmiştir. Fakat insan prostatında norepinefrinin ve α_1 -adrenerjik reseptörlerinin yüksek miktarda bulunması prostat işlevlerinde önemli roller olduğunu gösterse de, bunların direk olarak klinik BPH'den sorumlu olacakları şeklinde anlaşılmamalıdır (4). Çalışmalar semptomatik ve asemptomatik erkeklerin prostat dokularındaki norepinefrin seviyeleri ve α_1 -adrenerjik reseptörlerin yoğunluğu arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmektedir (5, 6).

Mesane çıkım obstrüksiyonunun mekanizması ve işeme semptomlarının derecesi α_1 -adrenerjik reseptörlerinin pros-

tat, mesane boynu ve mesanedeki bölgesel yoğunluğuyla ilişkili olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra prostatik olmanın düz kaslardaki α -blokajının da semptomların düzelmesinde ve mesane çıkım obstrüksiyonunun azalmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (4). Bununla beraber; prostatın kasılmasında düz kas yapılarının yanında adrenerjik nörotransmisyonların, endotelin, nitrik oksit inhibisyonunun ve sitokinlerin de rolü vardır (7, 8). Gelecekte medikal tedavinin bu yönde gelişmesi de beklenebilir.

Alfa Blokerlerin Sınıflandırılması

Alfa blokerler, α -adrenerjik reseptör selektivitelerine ve eliminasyon sürelerine göre sınıflandırılırlar (Tablo 1). Uzun süreli ilaç kullanımı ve hasta uyumu gerektiren BPH tedavisinde 1990'lı yıllara kadar selektif olmayan ve kısa etkili ajanlar kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda terazosin ve doksazosin gibi uzun etkili ve selektif ajanların klinik kullanıma girişi BPH tedavisinde dönüm noktası olmuştur.

Fenoksibenzamin'in BPH üzerine çok etkili olduğu gösterilmiştir (9). Fakat α_1 ve α_2 reseptörlerin her ikisini de etkilemesi yan etkilerini arttırmaktadır ve bu yüzden kullanımı kısıtlanmaktadır. Bu nedenle de; BPH tedavisinde kullanımı yoktur. Prazosin, Alfuzosin IR ve indoraminin kısa serum yarı ömürleri nedeniyle günlük tek doz alım avantajını sunamadıklarından dolayı kullanımları terk edilmiştir.

Tablo 1. Alfa blokerlerin sınıflandırılması

Nonselektif		Selektif
Fenoksibenzamin	<i>kısa etkili</i> α_1	<i>uzun etkili</i> α_1
	Prazosin	Terazosin
	Alfuzosin IR	Doksazosin
	İndoramin	Alfuzosin SR
		<i>Subtip selektif</i>
		Tamsulosin
IR: orta salınımlı		
SR: yavaş salınımlı		

Terazosin

Terazosin hidroklorür, bir kinazolin derivativesidir. Ortalama yarı ömrü 8-12 saattir. Terazosin başta antihipertansif olarak kullanılmakta iken; günümüzde BPH'nin semptomatik tedavisi için uzun etkili bir α_1 -adrenoseptor blokörü olarak da kullanılmaktadır. Barsaklardan tamamen emilir ve proteinlere yüksek oranda bağlanır. Biyoyararlanımı besinlerle değişmez. Yaklaşık %10 kadarı idrarla, %20 kadarı dışkı yoluyla değişmeden atılır. Kalan kısmı metabolize edilir ve %40'ı idrarla, %60'ı dışkı yoluyla atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olması ilacın atılımını önemli derecede etkilemez. Kolesterol ve LDL seviyelerini düşürürken HDL ve trigliserit seviyelerinde herhangi bir etki yapmaz (3, 10). Tek doz kullanım avantajları vardır. Antihipertansif etkileri nedeniyle ilk doz senkopu adı verilen, ilacı ilk kez başlayanlarda görülen, postural hipotansiyon, senkop ve buna bağlı refleks taşikardiye neden olan yan etkileri vardır. Bu yüzden doz titrasyonu önem kazanmaktadır. Tedaviye günlük 1 mg'lık dozlarla başlayıp, 3 gün sonra günlük 2 mg'la devam edip; yaklaşık 1 hafta günlük 2 mg kullandıktan sonra günlük 5 mg'a geçilmesiyle bu yan etkinin görülme insidansı oldukça azaltılabilir. Doz, gerekirse 10 mg'a kadar çıkılabilir. Klinik yanıtın doğru olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 haftalık ortalama bir süreye ihtiyaç vardır.

Lepor ve arkadaşları tarafından yayınlanan semptomatik BPH'li hastalarda günlük tek doz terazosin kullanımıyla ilgili çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü ve paralel-gruplu çalışma, terazosin tedavisiyle ilgili araştırmaların öncüsü olmuştur (11). Çalışmaya 285 hasta katılmış ve her bir hasta günlük plasebo, 2, 5 veya 10 mg terazosin almıştır. Tüm terazosin tedavisi gruplarında başlangıca göre obstruktif, irritatif ve toplam semptom skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Semptom skorlarındaki iyileşme doz bağımlıdır. 5 ve 10 mg terazosin gruplarındaki ortalama obstruktif semptom skorundaki azalma, plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazla olmuştur. Total semptom skorunda %30'dan fazla iyileşme oranları plasebo, 2, 5 ve 10 mg alan gruplarda sırasıyla %40, %51, %57 ve %69 olmuştur. 10 mg terazosin alan grupta total semptom skorunda %30'dan fazla iyileşme görülen hastaların oranı plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde maksimum idrar akımındaki artış da doz bağımlı olarak tespit edilmiştir ve 10 mg terazosin kullanan

hastaların maksimum idrar akımındaki artış plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazla olarak belirlenmiştir.

Terazosin klinik kullanıma girdiğinden beri en önemli sınırlayıcı yan etkisi hipotansiyon olarak bilinmektedir. Normotansif hastalardaki etkisi de hep tartışmalı olmuştur. Tedavi öncesi normotansif veya hipertansif olmasına göre terazosinin kan basınçları üzerindeki etkisi incelenmiştir (12). Genel olarak, normotansif hastalarda kan basıncında önemsiz sayılabilecek ölçüde bir düşüş gözlenmiştir. Fakat kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalarda kan basıncını anlamlı bir şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu da terazosine, genelde beraber de bulunabilen ve sürekli tedavi ihtiyacı duyulan iki hastalık olan BPH ve hipertansiyonu aynı anda tedavi etmek gibi bir özellik katmaktadır ki; bu birçok klinisyenin istediği bir özelliktir.

Doksazosin

Doksazosin yapısal ve farmakolojik özellikleri açısından terazosine benzer. Doksazosin de bir kinazolin derivativesidir. Uzun etkili olup yarı ömrü yaklaşık 22 saattir. Semptomatik iyileşme süresi yaklaşık bir haftadır ve terazosine göre daha kısadır. Bu etkisini erken dönemde üretral direnci azaltarak gerçekleştirir. Yan etkileri yaşa bağlı artış göstermez. Baş dönmesi, halsizlik, ödem, nefes darlığı, hipotansiyon en sık görülen yan etkileridir. Bunlar içinde en sık görülen yan etki olan ilk doz senkopu olasılığını azaltmak için; ilk hafta 1mg, 2. hafta 2 mg, sonra 4 mg'la devam edilmesi önerilir. Maksimum doz için 8 mg'a kadar çıkılabilir. Etkinlik ve yan etkiler doza doğru orantılı olarak artış gösterir (13). Plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada semptomatik hastalarda 4 mg doksazosin kullanılmış, çalışma sonucunda total semptomlarda %79 (plaseboda %44), obstruktif semptomlarda %63 (plaseboda %32), irritatif semptomlarda %76 (plaseboda %45) iyileşme görülmüştür (14). Maksimum akım hızında da belirgin artış olmuştur. Terazosinle benzer olarak normotansif hastalardaki kan basıncı değişimi minimaldir ve güvenle kullanılabilir. Cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı bildirilmiştir (15). Doksazosin, BPH hastalarında prostat epitelyal ve stromal hücre gelişimini *transforming growth faktör-β* (TGF-β)'yi etkileyerek ve down regülasyona yol açarak etkiler ve apoptoza yol açar. Fakat bu etkinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (16).

Alfuzosin

Alfuzosin bir kinazolin türevidir. α_1 -adrenerjik reseptör subtiplerine selektivitesi yoktur (17). Orta salınımlı (IR) ve yavaş salınımlı (SR) formları vardır. Ülkemizde IR formu kullanılmamış, günde 3 kere 2,5 mg olarak kullanımı olmuştur. Fakat günde 3 kere ilaç alımı, kronik kullanımda hastalar için çok konforlu olmadığından, SR formu üretildikten sonra bu formun kullanımı terk edilmiştir. Alt üriner sisteme in-vivo ve in-vitro çalışmalarda selektivite gösterdiğinden üroselektif olarak kabul edilmiştir. Alfuzosin kan basıncını etkilemeden üretral direnci %30 oranında düşürebilir. Oral emilimi hızlıdır. Alfuzosin SR alındıktan yaklaşık üç saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu da alfuzosinin akut idrar retansiyonu gibi hızlı etkinlik istenen durumlarda kullanılabilirliğini arttıran bir özelliktir. Biyoyararlanımı %49

civarındadır. Alfuzosin %90 plazma proteinlerine bağlanır. Serum yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir. Büyük oranda karaciğerden metabolize olur ve fekal yoldan atılır. Metabolitleri inaktiftir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde güvenle kullanılabilir (18, 19). Son dönemde 839 hasta ile yapılan ve hastalara 2 yıl süreyle günlük 10 mg alfuzosin'in verildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların alt üriner sistem yakınmalarında azalma, hayat kalitesi skorlarında iyileşme, kardiyovasküler sistem açısından iyi tolere edilebilme ve cinsel fonksiyonlarda (ereksiyon, ejakülasyon, libido) hafif düzelme saptanmıştır (20). Bir diğer çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada da; günlük tek doz alfuzosin 10 mg'ın akut idrar retansiyonu riskini ve BPH'ye bağlı ameliyat gereksinimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (21). Buna karşılık semptomatik BPH hastalarının 4 yıllık takiplerinde %80 TUR-P endikasyonu oluştuğunu bildiren çalışma da mevcuttur (22). Ayrıca ilaç toleransı da α_1 -adrenerejik blokajın düşük olmasına bağlı olabilir çünkü 10 mg alfuzosinin yarattığı tedaviye bağlı iyileşme, 10 mg terazosin ve 8 mg doksazosine göre daha düşük olarak görülmektedir (4).

Tamsulosin

Metoksibenzen sulfonamid türevidir. Bu yapısı, subtiplere selektif olmayan, kinazolin derivativesi olan α -blokerlerden farklıdır. Subtip selektif α_1 -adrenerejik reseptör antagonistidir. α_1A ve α_1D subtiplerine selektiftir. Efektif dozu 0,4 mg'dır. Doz titrasyonuna gerek yoktur. Kan basıncı üzerine etkisi olmadığından hipotansiyon, senkop ve baş dönmesi gibi yan etkileri çok düşük oranda görülür. Serum yarı ömrü 13-22 saattir. Bu yüzden günde tek doz olarak kullanılabilirler. Serum proteinlerine %99 bağlanır. Biyoyararlanımı %100'e yakındır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi %10'un altına düşmedikçe doz azaltılmadan kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi retrograd ejakulasyondur ve plaseboya göre %4,5-11 oranında görülür (23). Diğer yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır (24, 25). Tamsulosinin etkinliğini, güvenilirliğini ve yan etkilerini araştıran randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü, geniş serilerle yapılmış çalışmalarda 0,4 mg/gün tamsulosinin semptom skorunda, maksimum idrar akım hızında anlamlı düzelmeler sağladığı bildirilmiştir (26-30). Doz çalışmalarında 0,8 mg/gün tamsulosin kullananlarda 0,4 mg/gün tamsulosin kullananlara göre semptom skorunda anlamlı bir iyileşme görülürken, en sık yan etki olarak görülen ejakülasyon bozukluğunda da anlamlı artış olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda en sık yan etkiler asteni, rinit ve ejakülasyon bozukluğu olarak belirlenmiş, normotansif veya hipertansif hastaların kan basıncında anlamlı bir düşmeye neden olmadığı görülmüştür. Bütün bunlar birlikte değerlendirildiğinde tamsulosinin maliyet ve yan etki insidansı açısından kullanılabilir en optimum dozu 0,4 mg/gün olarak görülmektedir.

Alfa Blokerlerin Geleceği

Birçok ilaç firması BPH'nin medikal tedavisine yönelik ilaç geliştirmek için çabalamaktadır. α_1A adrenoseptörler prostat düz kaslarını düzenliyor olsa da, etkinlik aynı zamanda prostatik olmayan düz kas mekanizmasıyla da düzenlen-

mektedir. α_1A subtip selektif antagonistlerin etkileri hayvan modellerinden gerçekçi bir şekilde öngörülemez. Bunun için çok iyi düzenlenmiş klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (4).

İdeal bir alfa blokerden beklenenler; subtip selektif olması, BPH'ye bağlı semptomlar üzerine yüksek oranda etki sağlaması, idrar akım hızında belirgin artış yapması, akut idrar retansiyonunda mutlak ve hızlı etki sağlaması, takip edilen hastalarda ameliyat gereksinimini ortadan kaldırabilmesidir. Bütün bunları yaparken de yan etkilerinin olmaması veya minimal olması beklenir ki, günümüzde de araştırmalar böyle bir molekülün keşfedilmesi umuduyla yapılmaktadır. Alfa blokerlerin 1980'li yıllardan 2000'li yıllara kadar olan gelişimine baktığımızda bu olasılığın da yüksek olduğu söylenebilir.

Son yıllarda, α_1D selektif bir alfa bloker olan naftopidil ile yapılmış çalışmalar gözle görülür bir şekilde artış göstermiştir. Bu çalışmalarda naftopidil günlük tek doz olarak 25-75 mg aralığında kullanılmıştır ve sonuçlar umut vericidir. Naftopidil total semptom skorunda ve hayat kalitesi skorunda kayda değer artışlar yapmıştır (31). Selektif olduğu subtip nedeniyle de özellikle irritatif şikayetler üzerine olan etkisi de vurgulanmıştır (32). Düşük yan etkileriyle birlikte AÜSS üzerine olan etkisi nedeniyle de naftopidil klinik kullanımda kendine yer edinebilir.

Kaynaklar

1. Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975; 27: 193-202.
2. Caine M. The present role of alpha adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986; 136: 1-4.
3. Lepor H, Baumann M, Shapiro E. The alpha adrenoceptor binding properties of terazosin in the human prostate and canine brain. *J Urol* 1988; 140: 664-7.
4. Aufferberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 443-59.
5. Lepor H, Shapiro E, Bowsher RR, Henry DP. Determination of norepinephrine levels in the adult human prostate. *J Urol* 1990; 144: 1263-6.
6. Gup DI, Shapiro E, Baumann M, Lepor H. Contractile properties of human prostate adenomas and the development of infravesical obstruction. *Prostate* 1989; 15: 105-14.
7. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate* 1993; 22: 301-7.
8. Kobayashi S, Tang R, Wang B, Opgenorth T, Langenstroer P, Shapiro E, et al. Binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in the human prostate. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 3 06-11.
9. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled, double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1978; 50: 551-4.
10. Ishizuka O, Nishizawa O, Hirao Y, Ohshima S. Evidence-based meta-analysis of pharmacotherapy for benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol* 2002; 9: 607-12.
11. Lepor H, Auerbach S, Pures-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, et al. A randomized multicenter placebo-controlled study of efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1467-74.

12. Kirby RS. Terazosin in benign prostatic hyperplasia: Effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol* 1998; 82: 373-9.
13. Kohn IJ, Kaplan SA. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Atlas of Clinical Urology: The Prostate*; 1999. p. 1-16.
14. Christensen MM, Bendix Holme J, Rasmussen PC, Jacobsen F, Nielsen J, Norgaard JP, et al. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 39-44.
15. Kirby RS. Doxazosin in the treatment of obstruction of the lower urinary tract. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*; 1996. p. 287-93.
16. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, Lodde M, Mian C, Semplicini A, et al. Effect of doxazosin on oxidative stress-related proteins in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2006;76;36-41.
17. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha-1 adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997; 30: 202-15.
18. Hofner K, Jonas U. Alfuzosin: a clinically uroselective alpha-1 blocker. *World J Urol* 2002; 19: 405-12.
19. Jardin A. Alfuzosin. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*; 1996. p. 429-41.
20. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, et al. Long term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in 'real life' practice. *BJU Int* 2005; 97: 513-9.
21. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; alfaur study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005; 65: 83-90.
22. Palit V, Shah T, Biyani CS, Elmasry Y, Sarkar R, Flannigan GM, et al. Long term follow up of men with alfuzosin who voided successfully following acute urinary retention. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 507-10.
23. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97(Suppl 2): 34-8.
24. Taguchi K, Saitoh M, Sato S, Asano M, Michel MC. Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 1-5.
25. Miyazawa Y, Blum RA, Schentag JJ, Kamimura H, Matsushima H, Swarz H, et al. Pharmacokinetics and safety of tamsulosin in subjects with normal and impaired renal and hepatic function. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62; 603-21.
26. Kawabe K. Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1995; 76 (Suppl 1): 63-7.
27. Abrams P, Schulmann CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective α_{1c} adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol* 1995; 76: 325-36.
28. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998; 51: 892-900.
29. Narayan P, Bruskevitz R. A comparison of two phase III multicenter, placebo-controlled studies of tamsulosin in BPH. *Adv Ther* 2000; 17: 287-300.
30. Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter, placebo-controlled study of two dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. *J Urol* 1998; 160: 1701-6.
31. Garimella PS, Fink HA, Macdonald R, Wilt TJ. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007360.
32. Ukimora O, Kanazawa M, Fujihara A, Kamoi K, Okihara K, Miki T, et al. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2008; 15: 1049-54.