

BENİN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TAMSULOSİN'İN ERKEN DÖNEM ETKİNLİĞİ, GEÇ DÖNEM SONUÇLARI HAKKINDA FİKİR VERİR Mİ?

DOES THE EARLY EFFECT OF TAMSULOSIN PREDICT THE LATE OUTCOME IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA?

Murat DEMİRBAŞ, Çetin DİNÇEL, M. Murat ŞAMLI, Cem GÜLER, Mustafa KARALAR, Turgay KARA

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, AFYON

ABSTRACT

Introduction: The expense and complications associated with surgical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) have led to a search for safe and effective medical therapies. There has been great interest in the effect of alpha-1 adrenoreceptor antagonists in the treatment of BPH. Tamsulosin is an effective and safe alpha-1A adrenoreceptor subtype antagonist that improves lower urinary tract symptoms and uroflowmetry parameters.

In this study, we investigated whether the early effect of tamsulosin can predict the late outcome or not.

Materials and Methods: Between June 2002 and March 2003, 49 BPH patients with a mean age of 58.4 ± 9.6 , whose I-PSS 10 and above, Qmax. $<15 \text{ ml/sec}$ and post voiding residual urine volume were less than 300 ml were studied. I-PSS questionnaire, PSA measurement and uroflowmetry (MMS Libra Plus®) were carried out before the treatment. Tamsulosin was given 0.4 mg/day to all the patients. In the first 24 hours after the first dose and after a week, a modified I-PSS and uroflowmetry were applied. At the 3rd month PSA measurement were added. During the study blood pressure was measured regularly. A 20% decrease in I-PSS at the 3rd month was accepted as subjective improvement, whereas a 20% increase for Qmax was accepted as objective improvement. Subjective and objective improvements together were considered as full success on the contrary if two improvements were not formed together it was accepted as unsuccessful.

Results: Objective improvement was observed in 7 (14.3%) patients, subjective improvement was observed in 13 (26.5%) patients, 22 (44.9%) patients were in full success group, 7 (14.3%) patients were in unsuccessful group. In full success group, compared between early period and pre-treatment period, objective and subjective improvements were statistically significant ($p=0.000$), in contrast to this, in unsuccessful group statistically significant differences were not detected between early period and pre-treatment period, objective and subjective improvements. Mean blood pressures were 141 ± 6 & $84 \pm 3,2$ and $139 \pm 4,4$ & $83 \pm 2,9$ at the pre-treatment period and the 3rd month of the tamsulosin therapy respectively ($p=0.104$). Mean PSA values were 1.2 ± 0.7 and 1.7 ± 1.3 ng/ml at the pre-treatment period and the 3rd month of the tamsulosin therapy respectively ($p=0.575$).

Conclusion: Although the number of the patients were low, these results showed that if the modified I-PSS questionnaire and uroflowmetry were performed to the patient in the first week of the treatment it would be informative whether the patient would benefit from the tamsulosin therapy or not.

We conclude that the early effect of tamsulosin can predict the late outcome.

Key Words: Tamsulosin, BPH, Medical Treatment

ÖZET

Bu çalışmada, Tamsulosin'in erken dönem etkinliğinin uzun dönem sonuçların öngörülmesinde yol gösterici olup olmadığı araştırıldı.

Haziran 2002- Mart 2003 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, I-PSS 10 ve üzeri, Q max. $<15 \text{ ml/sn.}$, miksiyon sonrası rezidüel idrar miktarı 300 ml'nin altında olan toplam 49 BPH hastası çalışma kapsamına alındı. Tedavi öncesi, I-PSS sorgulaması, PSA ve üroflowmetri (MMS Libra Plus®) incelemeleri yapıldı. Tüm hastalara tamsulosin 0.4 mg/gün olarak başlandı. İlk dozdan sonra 24 saat içinde ve 1.haftada I-PSS modifiye edilerek sorgulandı ayrıca üroflowmetri uygulandı. 3. ayda bu iki incelemeye ek olarak PSA ölçümü yapıldı. Ayrıca 3 ay boyunca kan basıncı takibi yapıldı. Tedavi öncesine göre 3. ayda I-PSS'de %20 azalma subjektif iyileşme, Q max. değerinde %20 artma objektif iyileşme olarak kabul edilirken, her iki iyileşmenin birlikte olması tam başarı ve her iki iyileşmenin de olmaması ilacın başarısızlığı olarak kabul edildi.

Objektif iyileşme toplam 7 (%14,3), subjektif iyileşme 13 (%26,5), tam iyileşme 22 (%44,9) hastada izlenirken, 7 (%14,3) hastada ilaç başarısız oldu. Herhangi bir grupta iyileşme (subjektif veya objektif veya her iki parametrede birlikte) toplam 42 (%85,7) hastada izlendi.

Dergiye Geliş Tarihi: 29.05.2003

Yayına Kabul Tarihi: 10.11.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

Tam iyileşme sağlanan 22 hastada, 1. gün ve 1. hafta ile ilaç öncesi dönem arasında subjektif ve objektif iyileşme açısından istatistiksel anlamlılık izlenirken ($p=0.000$), başarısız olan 7 hastada anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların tedavi öncesi ve 3. ay, kan basınçları ve PSA değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0.104$, $p=0.575$).

Tamsulosin'in erken dönem etkinliği, uzun dönem sonuçların öngörülmesinde yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Tamsulosin, BPH, Medikal Tedavi

GİRİŞ

Benin Prostat Hiperplazisi (BPH), artmış hücrel büyümeyle bağlı, sıklıkla yaşlı erkekleri etkileyen, prostatın malin olmayan büyümesidir. 60 yaş erkeklerde histolojik BPH insidansı %50 civarında iken, 80 yaş erkeklerde bu oran %88 olmaktadır¹. Transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat ağırlığının 20 gramın üzerinde olması, üroflovetride maksimum akım hızının 15 ml/sn'nin altında olması ve/veya semptomatik işeme disfonksiyonu olması klinik BPH olarak tanımlanmakta ve 40-64 yaş arası erkeklerin 1/5'ini, 65 yaş üzeri erkeklerin 2/5'ini etkilemektedir².

BPH, benin prostatik obstrüksiyona (BPO) ve alt üriner sistem semptomlarına (AUSS) neden olmaktadır³. BPO'nun sadece büyümüş prostatik kitle nedeni ile değil aynı zamanda semptomatik aktivasyonun, α_1 -adrenoreseptörler aracılığı ile neden olduğu artmış prostatik düz kas tonusu ve üretral tonus ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir⁴. Bu nedenle, günümüzde BPO'nun dinamik komponentini azaltan α_1 -adrenoreseptör antagonistleri tedavi seçenekleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.

Tamsulosin, BPH hastalarında AUSS'da ve üroflovetri parametrelerinde düzelme sağlayan ve uzun dönem kullanımında güvenilirliği ispatlanmış $\alpha_{1a,d}$ -adrenoreseptör alt gruplarına spesifik olan bir α_1 -blokerdir⁵.

Çalışmamızda, Tamsulosinin BPH'li hastalarda erken dönem etkisinin uzun dönem sonuçların öngörülmesinde yol gösterici olup olamayacağını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2002-Mart 2003 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve medikal tedavi endikasyonu konulan toplam 49 BPH hastası çalışma kapsamına alındı.

Hastalara tedavi başlanmadan önce ayrıntılı anamnez, I-PSS (*International Prostatic Symptom Score*) sorgulaması, ayrıntılı fizik muayene, idrar analizi ve idrar kültürü, kan biyokimyası,

PSA ve üroflovetri (MMS Libra Plus®) incelemeleri yapıldı.

I-PSS 10 ve üzeri, Q max. <15 ml/sn., miksiyon sonrası rezidüel idrar miktarı 300 ml'nin altında olan hastalar çalışmaya alındı.

α -adrenoreseptör antagonistlerine alerjisi olanlar, α -bloker tedavi ile daha önce ilk doz hipotansiyon hikayesi olanlar, finasterid ve/veya başka bir α -bloker tedavisi alanlar, idrar yolu enfeksiyonu olanlar, kolinerjik veya antikolinerjik ilaç kullananlar, nörolojik veya kardiyolojik hastalığı olanlar, daha önceden üriner sisteme yönelik ameliyat geçiren hastalar, parmakla rektal incelemede kanser şüphesi olan ve/veya PSA yüksekliliği saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalara tamsulosin 0.4 mg/gün olarak başlandı. İlk doz Tamsulosin verildikten sonra ilk 24 saat içinde hastalara semptom sorgulaması I-PSS günlük olarak modifiye edilerek yapıldı ayrıca üroflovetri uygulandı. 1.hafta yine I-PSS haftalık olarak modifiye edilerek sorgulandı, üroflovetri tekrarlandı. Hastaların 3. ay kontrollerinde bu iki incelemeye ek olarak PSA ölçümü yapıldı. Ayrıca 3 ay boyunca günde 3 kez olmak üzere kan basıncı takibi yapıldı.

İlaç öncesi döneme göre 1.gün ve 1. hafta I-PSS'de istatistiksel olarak anlamlı azalma erken dönem subjektif düzelme, maksimum akım hızında (Qmax) istatistiksel olarak anlamlı artma erken dönem objektif düzelme olarak kabul edildi. İlaç öncesi döneme göre 3.ayda I-PSS sorgulamasında %20 azalma subjektif iyileşme, Qmax değerinde %20 artma objektif iyileşme olarak kabul edilirken , subjektif ve objektif iyileşmenin birlikte olması ilacın tam başarısı ve her iki iyileşmenin de olmaması ilacın başarısızlığı olarak kabul edildi.

Hastaların tedavi öncesi, ilk gün, 1. hafta ve 3. ay bulguları karşılaştırıldı.

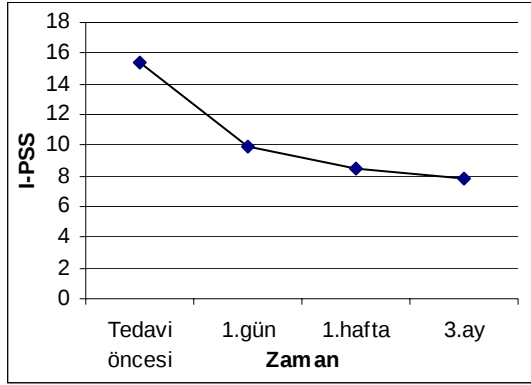
Erken dönem subjektif ve/veya objektif iyileşmenin olup olmaması, ilacın geç dönem etkilerini öngörmede etkili olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel analiz için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

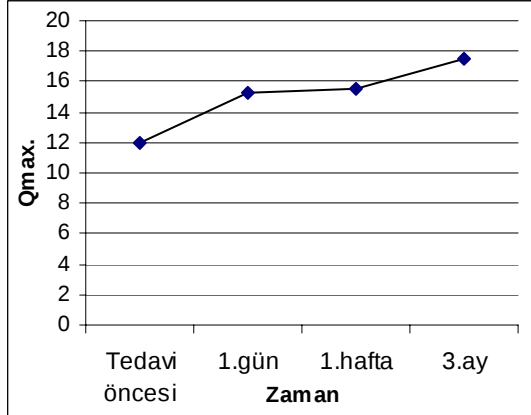
BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların ortalama yaşları 58.4 ± 9.6 idi.

Tedavi öncesi I-PSS, Qmax değerleri ile tedavinin 1. gün, 1. hafta ve 3. ay bulguları Grafik 1 ve 2’de görülmektedir.



Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası I-PSS değerleri



Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrası Qmax değerleri

3. ayda tedavi öncesine göre objektif iyileşme toplam 7 (%14,3), subjektif iyileşme 13 (%26,5), tam iyileşme 22 (%44,9) hastada izlenirken, 7 (%14,3) hastada ilaç başarısız olmuştur. Çalışma sonunda herhangi bir grupta iyileşme (subjektif veya objektif veya her iki parametrede birlikte) toplam 42 (%85,7) hastada izlenmiştir.

3. ayda sadece objektif iyileşme sağlanan 7 hastada ilacın erken dönem etkileri incelendiğin-

de I-PSS 1. gün ve 7. gün ile ilaç öncesi I-PSS değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, Qmax 1. gün ve 1. hafta değerleri ile ilaç öncesi Qmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.024$, $p=0.017$).

Sadece subjektif iyileşme sağlanan 13 hastada Qmax 1. gün ve 1. hafta değerleri ile ilaç öncesi Qmax değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, I-PSS 1. gün ve 7. gün ile ilaç öncesi I-PSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$, $p=0.001$).

Tam iyileşme sağlanan 22 hastada ise 1. gün ve 1. hafta ile ilaç öncesi dönem arasında istatistiksel anlamlılık izlenirken ($p=0.000$), başarısız olan 7 hastada bu dönemler arasında iyileşme açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Hastaların tedavi öncesi sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalaması 141 ± 6 ve $84 \pm 3,2$ bulunurken 3. ay değerleri $139 \pm 4,4$ ve $83 \pm 2,9$ olarak bulunmuştur ($p=0.104$).

Tedavi öncesi PSA ortalaması $1,2 \pm 0,7$ iken, 3. ay PSA değerleri $1,7 \pm 1,3$ olarak bulunmuştur ($p=0.575$).

TARTIŞMA

Benin Prostat Hiperplazisi erkeklerde en sık görülen hastalıklardan birisidir ve seksen yaşına kadar yaşayan hastaların yaklaşık %30'u BPH nedeni ile çeşitli tiplerde cerrahi girişim ile tedavi edilmektedir⁶. Prostata yönelik cerrahi girişimlerin sanıldığı kadar masum olmaması, son yıllarda BPH'nde medikal tedavi alternatiflerinde önemli gelişmelerin ortaya çıkmasına yol açmıştır⁷. BPH'nde tedavi amacı, hastaların yaşam kalitelerini azaltan ve günlük aktivitelerini kısıtlayan rahatsız edici alt üriner sistem semptomlarını ortadan kaldırmaktır⁸. Tedavi alternatifleri içinde izlem, fitoterapotik ajanlar, cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

BPH'nin statik komponentine yönelik medikal tedavi seçeneği olan Finasteridin etkisinin başlaması için 6 aylık tedavi gerekmesi, 40 gramın üzerindeki prostatlarda etkili olması⁹ gibi dezavantajları bulunması ve yapılan geniş serili çalışmalarda α_1 -adrenoreseptör antagonistlerinin BPH hastalarında Finasterid'den daha etkili olduğunun gösterilmesi nedeni ile α_1 -adrenoresep-

tör antagonistleri BPH'de medikal tedavi planlanan hastalarda ilk seçenek haline gelmiştir¹⁰.

Klonlanmış 3 α_1 -adrenoreseptör alt grubu tanımlanmıştır (α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d}), prostat düz kasında çoğunlukla α_{1a} alt grubu fonksiyonel olarak bulunmaktadır¹¹. α_{1d} adrenoreseptör alt grubu prostat düz kasında daha az oranda olmak üzere, mesane boynu ve merkezi sinir sisteminde bulunmakta ve AUSS'nın oluşmasında rol oynamaktadır¹². Bir çok α_1 -adrenoreseptör antagonistinin BPO'nun neden olduğu AUSS'da etkili olduğu bilinmektedir. Ancak terazosin, prazosin, alfuzosin, doxazosin gibi α_1 -adrenoreseptör antagonistleri α_{1a} -adrenoreseptör alt grubuna selektif değildir¹³. α_{1a} -adrenoreseptör alt grubuna spesifik ilk α_1 -adrenoreseptör antagonisti olan Tamsulosin, daha az oranda olmak üzere α_{1d} -adrenoreseptör alt grubuna da etkilidir¹⁴.

Çift kör, randomize, çok merkezli çalışmalarda Tamsulosin'in maksimum idrar akım hızında artma ve AUSS'da azalma yönünden, plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Amerika Tamsulosin çalışma grubunun sonuçlarına göre Tamsulosin'in ilk dozdan sonra hızlı etki yaptığı ve Qmax değerlerinde plaseboya göre belirgin artışa neden olduğu, Avrupa Tamsulosin çalışma grubunun sonuçlarına göre ise 4 haftalık tedavi sonrası semptom skorlarında plaseboya oranla belirgin üstünlüğü olduğu gösterilmiştir^{15,16}.

Çalışmamızda, Tamsulosin'in erken dönem (ilk 24 saat ve 1. hafta) etkinliğinin geç dönem (3. ay) etkinliğini öngörmeye belirleyici bir parametre olup olmadığı araştırıldı.

Tamsulosin'in etkinliği, subjektif ve objektif etkinlik olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Subjektif etkinlik I-PSS sorgulamasına göre yapıldı. Bu skor, hem işeme semptomlarını (kesik kesik idrar yapma, projeksiyon ve kalibrasyonda azalma, idrarı tam boşaltamama hissi, idrar yapmak için bekleme), hem de depolama semptomlarını (sık sık idrara gitme, tuvalete zor yetişme, gece idrara kalkma) ortaya koymaktadır.

Objektif etkinlik için artmış üriner obstrüksiyonu ortaya koyabilen Q max değeri kullanıldı.

α_1 -adrenoreseptör antagonistlerinin BPH tedavisinde etkinliğini gösterebilmek için tedavi

sonrası ile tedavi öncesi parametreler arasında %15 ile %30 arasındaki değişimler araştırmacılar tarafından anlamlı kabul edilmektedir¹⁷⁻¹⁹. Çalışmamızda her iki etkinliği gösterebilmek için başlangıca göre her iki parametre açısından %20 değişim ilacın etkinliği olarak kabul edildi.

Toplam 22 (%44,9) hastada, tedavi başlangıcından 3 ay sonra her iki parametre açısından tam etkinlik sağlandı. İlacın tam etkili olduğu bu hastaların tedavi başladıktan sonra 1. gün ve 1. hafta sonuçları incelendiğinde yine tedavi öncesine göre subjektif ve objektif etkinlik açısından anlamlı bir düzelme olduğu görüldü. Buna karşın ilacın başarısız olduğu toplam 7 (%14,3) hastada ise tedavi sonrası 1. ve 7. günlerde hastaların objektif ve subjektif olarak herhangi bir düzelme göstermedikleri izlendi. 3. ayda sadece subjektif şikayetlerinde iyileşme sağlanan 13 (%26,5) hastanın tedavi sonrası erken dönemde yine sadece subjektif şikayetlerinde düzelme olduğu, benzer şekilde 3. ayda sadece objektif şikayetlerinde iyileşme sağlanan 7 (%14,3) tedavi sonrası erken dönemde sadece objektif şikayetlerinde düzelme olduğu görüldü.

BPH'de hiperplazik dokunun %20-30 epitel, %70-80 stromadan meydana geldiği ve stromanın yaklaşık %40'unu da düz kasın oluşturduğu bilinmektedir²⁰. Shapiro ve ark., α_1 -adrenoreseptör antagonistlerinin, prostat düz kas yoğunluğu fazla olan hastalarda daha başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuşlardır²¹. Çalışmamızda başarısız olunan hastalarda, olası başarısızlık nedeni, bu hastalardaki prostat düz kas yoğunluğunun, başarılı olan gruba göre daha az olmasına bağlı olabilir.

Denis ve ark., Tamsulosin kullanımının PSA üzerindeki etkilerini inceleyen plasebo kontrollü çalışmaları sonucunda Tamsulosin'in PSA üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığını bildirmişler²², ayrıca Yasukawa ve ark. normotansif ve hipertansif BPH hastalarında Tamsulosin kullanımının kan basıncı değerlerinde değişmeye yol açmadığını bildirmişlerdir²³. Çalışmamızda literatüre paralel olarak, Tamsulosin, kan basıncı ile PSA değerlerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı izlendi.

Bu bulgular eşliğinde, hasta sayısının az olmasına rağmen, tedavi başlangıcından 1 gün sonra veya ilk hafta içinde üroflowmetri uygulanması

ve I-PSS sorgulaması yapılması, hastaların bu ilaçtan geç dönemde fayda görüp göremeyecekleri hakkında bilgi verebileceği görülmektedir. Erken dönemde uygulanacak üroflovetri ve I-PSS sorgulaması sonucunda düzelme izlenmeyen hastalarda, ilacın erken dönemde kesilmesi, gereksiz yere hastaların uzun dönem ilaç kullanmasını engelleyecek ve erken dönemde diğer tedavi alternatiflerinin değerlendirilmesi fırsatını doğuracaktır.

Hastanın sağlığı açısından oldukça önemli olan bu durum ekonomik olarak da hastayı gereksiz bir yükten kurtaracaktır.

Diğer yandan, erken dönemde üroflovetri ve I-PSS sorgulamasında iyileşme izlenen hastalarda, ilaca uzun dönem devam edilmesi uygun olacaktır.

Bu bulguların daha geniş hasta sayısı içeren serilerle desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al:** The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 132: 474-479, 1984.
- 2- **Kaplan SA, Goluboff ET, Olsson CA, et al:** Effect of demographic factors, urinary peak flow rates, and Boyarsky symptom scores on patient treatment choice in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 45: 398-405, 1995.
- 3- **Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U et al:** Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: Analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. *Eur Urol* 36: 609-620, 1999.
- 4- **Caine M:** Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 17: 641-649, 1990.
- 5- **Wilt TJ, Mc Donald R, Rutks I:** Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*; (1): CD002081, 2003.
- 6- **Jardin A:** Alpha-blockers in the treatment benign prostatic hypertrophy. Non surgical treatment of BPH (Fitzpatrick JM, ed) New York, Churchill Livingstone. 63,1992.
- 7- **de Campos Feire G:** BPH: The basis of pharmacological treatment. Non-surgical treatment of BPH (Fitzpatrick JM, ed) London, Churchill Livingstone 47, 1992.
- 8- **Wilt TJ, Mc Donald R, Nelson D:** Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms comparable with benign prostatic obstruction: A systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol* 167: 177, 2002.
- 9- **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* 48: 398-405, 1996.
- 10- **Lepor H:** Does prostate volume (PV) predict response to terazosin and finasteride monotherapy and terazosin/finasteride combination therapy? A subset analysis of the VA cooperative BPH medical therapy study. *J Urol* 55 (suppl): 574A, 1996.
- 11- **Ford APDW, Daniels DV, Chang DJ et al:** Pharmacological pleiotropism of the human recombinant α_{1a} -adrenoreceptor: Implications for α_1 -adrenoreceptor classification. *Br J Pharmacol* 121: 1127-1135, 1997.
- 12- **Lyseng-Williamson KA, Jarvis B, Wagstaff AJ:** Tamsulosin an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs* 62: 135-167, 2002.
- 13- **Foglar R, Shibata K, Horie K et al:** Use of recombinant α_1 -adrenoreceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol* 288: 201, 1995.
- 14- **Richardson CD, Donatucci CF, Page SO et al:** Pharmacology of Tamsulosin: Saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned α_1 -adrenergic receptor subtypes. *Prostate* 33: 55-59, 1997.
- 15- **Lepor H:** Phase III multicenter placebo-controlled study of Tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Research Group. *Urology* 51: 892-900, 1998.
- 16- **Abrams P, Schulman CC, Vaage S, et al:** Tamsulosin, a selective α_{1c} -adrenoreceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Br J Urol* 76: 325-326, 1995.
- 17- **Kaplan SA, Te AE, Ikeguchi E, Santarosa RP:** The treatment of benign prostatic hyperplasia with alpha-blockers in men over the age of 80 years. *Br J Urol* 80: 875-879, 1997.
- 18- **Lepor H:** Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group. 45: 406-413, 1995.
- 19- **Janknegt RA, Chapple CR:** Efficacy and safety of the alpha 1-blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. *Eur Urol* 24: 319-326, 1993.
- 20- **Shapiro E, Hartanto V, Lepor H:** Anti-desmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 20: 259, 1992.
- 21- **Shapiro E, Hartano V, Lepor H:** The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia

- is related to the percent area density of prostate smooth muscle. Prostate 21: 297-307, 1992
- 22- **Denis L, Ziekenhuis M:** Tamsulosin: Effect on PSA levels in 3-month placebo-controlled studies and long-term follow-up of these studies. Tamsulosin Study Group. Br J Urol 80 Suppl. 2: 212, 1997.
- 23- **Yasukawa K, Miyazawa Y, Tajima Y:** Investigation of the effects of Tamsulosin on blood pressure in normotensive, controlled hypertensive and uncontrolled hypertensive men with benign prostatic hyperplasia. J Health Sci 47: 192-202, 2001.