

BENİN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA SERENOA REPENS (SR) VE TAMSULOSİN (TAM) TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFICACY OF SERENOA REPENS (SR) AND TAMSULOSIN (TAM) TREATMENT FOR PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Fatih HIZLI, M. Cemil UYGUR

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Lower urinary tract symptoms (LUTS) are frequently associated with benign prostatic hyperplasia (BPH), a non-malignant enlargement of the prostate. Increasing attention has been focused on the use of phytotherapeutic agents to alleviate the symptoms of BPH in recent times. The most described and studied phytotherapeutic agent for the medical treatment of symptomatic BPH is the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens*, Permixon® which is known as Prostagood® in Turkey. This prospective study was designed to evaluate and compare the efficacy and safety of *Serenoa Repens* (SR) and Tamsulosin (TAM) in men with LUTS secondary to BPH during a 6-month period.

Materials and Methods: This prospective study was designed to have 2 arms including SR 320 mg per day (N=20) and Tamsulosin (TAM) 0.4 mg per day (N=20) to reveal the superiority or equivalence between these treatment regimens in BPH. Patients with International Prostate Symptom Score (I-PSS) ≥ 10 , a maximal urinary flow rate (Qmax) of 5-15 ml/s were included in the study. The I-PSS- and LUTS-related quality of life scores (QL) and uroflowmetry test results were recorded. Statistical Package for Social Sciences (SPSS v10.0) software was used for statistical analyses. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Mean age of patients was 57.8 ± 6.8 (range 43-72) years. After 6 months, mean decrease in I-PSS was 6.1 and 4.6 in the SR and TAM group, respectively. Mean increase in Qmax was similar in both the SR and TAM groups (3.2 ml/s for SR, 3.7 for TAM). The difference between IPSS and Qmax values at baseline and 6 months were significant in each group. However, the groups were not statistically different with regard to increase in Qmax and decrease in I-PSS and QL scores ($p>0.05$). During the 6-month treatment period, 12 (40%) patients treated with TAM had drug-related adverse reactions while no adverse effect was detected in SR group.

Conclusion: LUTS associated with BPH are very common in men over the age of 60 years worldwide. Currently, there is no consensus for the management of LUTS due to BPH. An alternative treatment of BPH with phytotherapeutic agents seems to be increasing in some European countries. In most placebo-controlled studies, the efficacy of SR is shown to be greater than placebo. Previous studies have compared TAM to SR and most have found equivalent efficiency in resolving LUTS due to BPH. In vitro studies have shown that SR is a non-competitive inhibitor of type I 5-alpha-reductase and non-competitively inhibits the type II isozyme. Another most widely accepted mechanism of action by which SR has been suggested to improve voiding symptoms in men with BPH is through inhibition of dihydrotestosterone binding to the cytosolic androgen receptor in prostatic cells. Anti-proliferative and anti-inflammatory mechanisms have been also described, while the major mechanism still remains undetermined. In summary, we found that treatment of BPH by both SR and TAM seems to be effective alone. None of them had superiority to another and additionally, SR is a well-tolerated agent that can be used alternatively in the treatment of LUTS due to BPH.

Key words: BPH, *Serenoa Repens*, Tamsulosin, Treatment

ÖZET

Alt üriner sistem (AÜS) belirtileri sıklıkla benin prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkilidir ve tedavisinde fitoteropatik ajanlar üzerine olan ilgi son yıllarda artmıştır. Bu ajanlardan en çok üzerinde çalışılan ve en iyi tanımlanmış olan *Serenoa Repens* (SR) lipido-sterolik ekstresi, Türkiye'deki ismiyle Prostagood®'dur. Bu çalışma, BPH'ye bağlı AÜS belirti tedavisinde SR ve α -blokör olan Tamsulosin (TAM) etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır.

BPH'ye bağlı AÜS belirtileri nedeni ile başvuran toplam 40 hasta verilen tedavi şekline göre 2 gruba ayrıldı. 1. gruptaki 20 hastaya SR (320 mg/gün), 2. gruptaki 20 hastaya TAM (0.4 mg/gün) tedavisi verildi. Uluslararası prostat

Dergiye Geliş Tarihi: 04.07.2006

Yayına Kabul Tarihi: 06.11.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

semptom skoru (IPSS)≥10, maksimum üriner akım hızı (Q_{max})=5-15 ml/s arasında olan hastalar çalışmaya alındı. 2., 4. ve 6. aylardaki IPSS, Q_{max} ve yaşam kalite skoru (QL) değerleri kaydedildi.

Hastaların ortalama yaşı 57.8±6.8 (43-72) yılıdır. Başlangıç ve 6. ayın sonundaki IPSS, Q_{max} ve QL değerleri her iki grupta da istatistiksel olarak farklı idi. Tedaviden 6 ay sonar gruplar arasında, IPSS ve QL'deki ortalama düşüş ve Q_{max}'daki ortalama artış yönünden anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

BPH'ye bağlı AÜS belirti tedavisinde SR ve TAM'nin eşit etkinliğe sahip olduğu ancak, SR'in daha az yan etkiye yol açması nedeni ile daha iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: BPH, Serenoa Repens, Tamsulosin, Tedavi

GİRİŞ

Alt üriner sistem (AÜS) belirtileri sıklıkla benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkilidir. BPH tedavisinde cerrahiye bir seçenek olarak 5-α redüktaz inhibitörleri, α-blokörler ve fitoteropatik ajanların kullanımıyla beraber yapılan Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) sayısı son yıllarda azalmıştır¹⁻⁶. Fakat bu ajanların tolerabilitesi değişkendir. α-blokörlerin postural hipotansiyon, 5-α redüktaz inhibitörlerinin seksüel disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir⁷. Bundan dolayı BPH belirtileri tedavisinde fitoteropatik ajanlar üzerine olan ilgi artmıştır. Bu ajanlardan en çok üzerinde çalışılan ve en iyi tanımlanmış olan Seronea-Repens (SR) lipidosterolik ekstresi, Türkiye'deki ismiyle Prostagood®'dur. Piyasada fitoterapötik olarak reçetesiz satılan başka preparatlarda mevcut olmasına karşın bunlar hakkında bilgi sahibi değiliz. Adı geçen ilaç çalışmayı yaptığımız dönemde sosyal güvenlik kurumlarınca ödenmekte idi.

Bu çalışma, BPH'ye bağlı AÜS belirti tedavisinde SR ve α-blokör olan Tamsulosin (TAM) etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2005 ile Kasım 2005 tarihleri arasında, BPH'ye bağlı AÜS belirtileri nedeni ile başvuran toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Çalışma sırasında hastalardan onay formu alındı. Hastalar verilen tedavi şekline göre 2 gruba ayrıldı. 1. gruptaki 20 hastaya SR (320 mg/gün), 2. gruptaki 20 hastaya TAM (0.4 mg/gün) tedavisi verildi. Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS)≥10, maksimum üriner akım hızı (Q_{max})=5-15 ml/s arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Miksiyonu etkileyebilecek mesane hastalığı, üretra darlığı, prostat kanseri, pelvik radyoterapi öyküsü, kronik prostatiti veya üriner şikayetlere neden olabilecek diğer hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, klinik olarak belir-

gin kardiyovasküler hastalığı, hematürisi, insülin bağımlı şeker hastalığı, karaciğer yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testi, hipersensitivite öyküsü veya çalışmanın sonucunu etkileyebilecek ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar 2., 4. ve 6. aylarda kontrole çağrıldı. Her kontrolde, IPSS, yaşam kalitesi skoru (QL), üroflovetri test sonuçları ve ilaç yan etkileri kaydedildi. İlk başvurudaki değerler başlangıç olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında *Independent sample T-test*, başlangıç ve 6. ayın sonundaki değerlerin karşılaştırılmasında *Paired sample T-test* kullanıldı. p<0.05 için tüm sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 40 hastanın ortalama yaşı 57.8±6.8 (43-72) yılıdır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

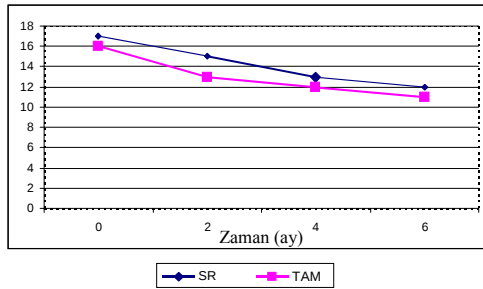
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	TAM N=20	SR N=20	p
Yaş (yıl)	58.9 (5.7)	56.8 (7.8)	0.35
Vücut kitle indeksi (BMI) (kg/m ²)	28.0 (3.4)	26.7 (2.5)	0.30
I-PSS	16.2 (4.7)	18.0 (4.9)	0.24
QL	3.5 (1.1)	4.2 (1.1)	0.09
Q _{max} (ml/s)	10.5 (2.8)	9.4 (2.9)	0.55

IPSS: Başlangıç ve 6. ayın sonundaki IPSS değerleri her iki grupta da istatistiksel olarak farklı idi (p<0.05). Tedaviden 6 ay sonra IPSS'deki ortalama düşüş SR grubu için 6.1, TAM grubu için 4.6 idi. Ancak gruplar istatistiksel olarak anlamlı fark

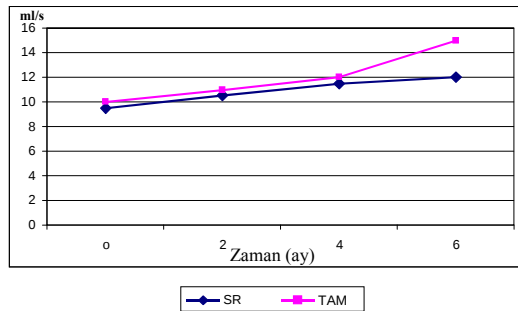
göstermedi ($p=0.11$). Tedavi süresince IPSS değerlerindeki değişim Şekil 1’de gösterilmiştir.

Q_{max}: Altıncı ayın sonunda ortalama Q_{max} değerlerindeki artış, her iki grupta benzerdi (SR grubu için 3.2 ml/s, TAM grubu için 3.7 ml/s) (Tablo 2). Başlangıç ve 6. ayın sonundaki Q_{max} değerleri arasındaki fark her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Ancak gruplar arasında Q_{max} değerlerindeki artış yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.54$). Tedavi süresince Q_{max} değerlerindeki değişim Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tedavi süresince IPSS değerlerindeki değişim

	TAM N=20	SR N=20	p
I-PSS (Son kontrol-başlangıç)	-4.6 (3.3)	-6.1 (2.7)	0.11
QL (Son kontrol-başlangıç)	-2.1 (0.8)	-2.6 (0.9)	0.07
Q _{max} (ml/s) (Son kontrol-başlangıç)	3.7 (2.6)	3.2 (2.2)	0.54



Şekil 2. Tedavi süresince Q_{max} değerlerindeki değişim

QL: Hastalar yaşam kalitesi yönünden incelendiğinde, SR tedavisi alan hastaların başlangıç ortalama QL skorunun 4.2 olduğu, 6. ayın sonunda

1.6’ya düştüğü görüldü. TAM tedavisi alan hastaların ise başlangıç ortalama QL skorunun 3.5 olduğu ve tedavi sonunda 1.4’e düştüğü bulundu. QL skorunda SR grubu için 2.6, TAM grubu için 2.1’lik azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Fakat gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.07$) (Tablo 2).

Tablo 3. Yan-etkilerin dağılımı

	SR N=20	TAM N=20
Yok	20 (%100)	8 (%40)
Burun Akıntısı	-	2
Yorgunluk	-	2
Baş Dönmesi	-	2
Postural Hipotansiyon	-	3
Ağız Kuruluğu	-	5
Libido Azalması	-	4
Ejakülasyon bozuklukları	-	7

Yan Etkiler: Hastaların takibi boyunca, toplam 12 (%40) hastada ilaç yan etkisine rastlandı. Bu hastaların hepsinin TAM grubunda olduğu görüldü. TAM tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler Tablo 3’de görülmektedir. SR grubundaki hiçbir hastada yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

BPH ile ilişkili AÜS belirtileri 60 yaş üzeri hastalarda oldukça yaygındır⁸. Tedavi seçenekleri arasında gözlem, minimal invaziv tedaviler (transüretral iğne ablasyonu, transüretral mikrodalga tedavisi), cerrahi işlemler (TUR-P, açık prostatektomi) bulunur. Medikal tedavi seçenekleri arasında ise 5- α redüktaz inhibitörleri⁹⁻¹¹ ve α -blokörler bulunur^{12,13}.

Son yıllarda bazı Avrupa ülkelerinde BPH tedavisinde fitoterapötik ajanların kullanımı artmıştır. Bu artış konvansiyonel tedavilerdeki tatminsizlik, kişisel kontrollü tedaviye ihtiyaç duyma ve hasta inançları ile açıklanabilir¹⁴⁻¹⁶. BPH’nın medikal tedavisinde üzerinde en çok çalışılmış fitoterapötik ajan SR lipido-sterolik ekstresi, Türkiye’deki ismi ile Prostagood®’dur.

Invitro çalışmalar göstermiştir ki; SR, Tip I ve Tip II 5- α redüktaz reseptörlerini non-kompetitif olarak inhibe eder^{17,18}. Kabul gören başka bir me-

kanizma ise, prostatik hücrelerdeki sitozolik androjen reseptörlerine bağlanıp, dihidrotestosteronu inhibe ederek BPH'li hastalardaki belirtileri düzelttiğidir¹⁹⁻²¹. SR'nin anti-proliferatif ve anti-inflamatuar mekanizmaları tanımlanmasına karşın^{22,23}, asıl mekanizma tam olarak açıklanamamıştır.

Yayınlarda, SR ile 5- α redüktaz inhibitörleri veya α -blokörleri karşılaştıran çalışmalar mevcuttur²⁴⁻²⁷, ancak bu çalışma Türkiye'de BPH'ye bağlı AÜS belirtileri tedavisinde SR ile TAM'yi karşılaştıran ilk çalışmadır.

Bu çalışmamızın kurgusunda plasebo yoktur. Ancak, çalışmamızda plasebo kontrollü çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

Plasebo kontrollü çalışmaların çoğunda, SR'nin plaseboya göre daha etkin olduğu gösterilmiştir²⁸⁻³². Ancak, SR'nin plaseboya üstünlüğü bazı yazarlar tarafından doğrulanmamıştır³³. Boyle ve ark.'ının yaptığı meta-analizde, SR'nin ortalama Q_{max} değerlerinde 2.2 ml/sn artış yaptığı bulunmuştur³⁴. Bizim çalışmamızda ise bu değer 3.2 ml/sn olarak bulunmuştur. SR ile 5- α redüktaz inhibitörlerinin karşılaştırıldığı çoğu çalışmada BPH belirtilerini düzeltmede birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı, ancak SR'nin daha az yan etkiye yol açtığı gösterilmiştir²⁴⁻²⁷.

BPH'ye bağlı AÜS belirtileri tedavisinde TAM'nin plasebodan daha etkin olduğu bilinmektedir³⁵⁻³⁷. TAM ile SR'nin AÜS semptomlarını düzeltmedeki etkinliği birçok çalışmada karşılaştırılmış ve çoğunda eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir^{35,36}. Debruyne ve ark.'nın TAM ile SR'i karşılaştırdığı çalışmada ortalama Qmax değerlerinde TAM grubunda 1.7 ml/sn ve SR grubunda 1.2 ml/sn artış saptanmıştır ve gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Ancak, gruplar ortalama IPSS değerlerinde düşme yönünden karşılaştırıldığında, SR grubunun anlamlı olarak daha fazla düşüşe yol açtığı bulunmuştur²⁶. Bizim çalışmamızda ise, SR ve TAM grubunda ortalama Qmax değerlerindeki artış sırası ile 3.2 ml/sn ve 3.7 ml/sn olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak, ortalama IPSS değerlerindeki düşüş SR grubu için 6.1 TAM grubu için 4.6 olarak saptanmıştır. SR grubunda düşüşün rakamsal olarak daha fazla olduğu dikkat çekmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak gösterilememiştir. BPH'ye bağlı AÜS belirtileri ile ilişkili QL yönünden SR ve TAM grubunu

karşılaştıran çalışmalarda SR ve TAM grubunun QL'de benzer düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir³⁸. Bizim çalışmamız da bu bulguyu desteklemektedir.

Yapılan klinik çalışmalarda SR'ye bağlı yan etki insidansı %2 olarak bulunmuştur. Bu yan etkiler sıklıkla gastrointestinal sistem ile ilgilidir. En der olarak baş ağrısı, sırt ağrısı, hipertansiyon, üriner retansiyon, kolestatik hepatit görülebilir^{31,39-41}. Bu çalışmada yan etki görülen 12 hastanın hepsi TAM grubunda idi, SR grubundaki hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. TAM grubunda daha yüksek yan etki oranı çalışma gruplarının küçük olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle daha yüksek ölçekli çalışmaların yapılmasında yarar olduğuna inanıyoruz. BPH tedavisinde SR iyi tolere edilebilen bir ajan olarak gözükmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, BPH'ye bağlı AÜS belirtisi tedavisinde SR ile TAM tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Her iki gruptaki hasta sayıları ve klinik-demografik özellikleri benzerdir.

Sonuç olarak, BPH'ye bağlı AÜS belirtisi tedavisinde SR ve TAM'nin eşit etkinliğe sahip olduğu ancak, SR'nin daha az yan etkiye yol açması nedeniyle daha iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır. SR etkinliğini net olarak ortaya koymak için, uzun takip süreli geniş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Holtgrewe HL:** Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 51 (Suppl 4A):1-7, 1998.
- 2- **Oesterling JE:** Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. *N Engl J Med*, 332: 99-109, 1995.
- 3- **Buck AC:** Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol*, 78: 325-336, 1996.
- 4- **Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al:** Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review. *JAMA*, 280: 1604-1609, 1998.
- 5- **Lowe FC, Fagelman E:** Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology*, 53: 671-678, 1999.
- 6- **Chacon A, Monga M:** Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Geriatr Nephrol Urol*, 9: 39-48, 1999.
- 7- **Clifford GM, Farmer RD:** Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. A review of the literature. *Eur Urol*, 38: 2-19, 2000.
- 8- **Neal DE:** Watchful waiting or drug therapy for benign prostatic hyperplasia? *Lancet*, 350: 305-306, 1997.
- 9- **Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG:** Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyper-

- plasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*, 48: 398-405, 1996.
- 10- **Di Salle E, Briatico G, Giudici D, et al:** Novel aromatase and 5 alpha-reductase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 49: 289-294, 1994.
- 11- **Di Salle E, Briatico G, Giudici D, et al:** Endocrine properties of the testosterone 5 alpha-reductase inhibitor turosteride (FCE 26073). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 48 : 241-248, 1994.
- 12- **Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al:** Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet*, 337: 1457-1461, 1991.
- 13- **Abrams P:** Urodynamic effects of doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic obstruction. Results from three double-blind placebo-controlled studies. *Eur Urol*, 32: 39-46, 1997.
- 14- **Astin JA:** Why patients use alternative medicine: Results of a national study. *JAMA*, 279: 1548-1553, 1998.
- 15- **Vincent C, Furnham A:** Why do patients turn to complementary medicine? An empirical study. *Br J Clin Psychol*, 35: 37-48, 1996.
- 16- **Furnham A, Forey J:** The attitudes, behaviors and beliefs of patients of conventional vs. complementary (alternative) medicine. *J Clin Psychol*, 50: 458-469, 1994.
- 17- **Weisser H, Tunn S, Behnke B, et al:** Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 28: 300-306, 1996.
- 18- **Iehle C, Delos S, Guirou O, et al:** Human prostatic steroid 5 alpha-reductase isoforms-a comparative study of selective inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 54: 273-279, 1995.
- 19- **Plosker GL, Brogden RN:** Serenoa repens (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*, 9: 379-395, 1996.
- 20- **Sultan C, Terraza A, Devillier C, et al:** Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of "Serenoa repens B" in human foreskin fibroblasts. *J Steroid Biochem*, 20: 515-519, 1984.
- 21- **Carilla E, Briley M, Fauran F, et al:** Binding of Permixon, a new treatment for prostatic benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *J Steroid Biochem*, 20: 521-523, 1984.
- 22- **Ravenna L, Di Silverio F, Russo MA, et al:** Effects of the lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on human prostatic cell lines. *Prostate*, 29:219-230, 1996.
- 23- **Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, et al:** Effect of the lipidic lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 57: 299-304, 1997.
- 24- **Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al:** Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1098 patients. *Prostate*, 29: 231-240, 1996.
- 25- **Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al:** For the members of the PERMAL Study Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker(tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol*, 41: 497-507, 2002.
- 26- **Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, et al:** Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMAL study subset analysis. *Eur Urol*, 45: 773-779, 2004.
- 27- **Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al:** Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review. *JAMA*, 280:1604-1609, 1998.
- 28- **Descotes JL, Rambeaud JJ, Deschaseaux P, et al:** Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clin Drug Invest*, 9: 291-297, 1995.
- 29- **Braeckman J, Denis L, de Lavel J, et al:** A double-blind, placebo-controlled study of the plant extract Serenoa repens in the treatment of benign hyperplasia of the prostate. *Eur J Clin Res*, 9: 247-259, 1997.
- 30- **Carbin BE, Larsson B, Lindahl O:** Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *Br J Urol*, 66: 639-641, 1990.
- 31- **Willets KE, Clements MS, Champion S, et al:** Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: A randomized controlled trial. *BJU Int*, 92: 267-270, 2003.
- 32- **Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, et al:** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 58: 960-964, 2001.
- 33- **Bent S, Kane C, Shinohara K, et al:** Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 354: 557-566, 2006.
- 34- **Boyle P, Robertson C, Lowe F, et al:** Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 93: 751-756, 2004.
- 35- **Lepor H:** Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*, 51: 901-906, 1998.
- 36- **Brooks SK:** Effect of tamsulosin on AUA symptom score and BPH impact index as a function of symptom severity in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 161(Suppl): 267, 1999.
- 37- **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. European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*, 36: 609-620, 1999.
- 38- **Glemain P, Coulange C, Billebaud T, et al:** Groupe de l'essai OCOS. [Tamsulosin with or without Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial] *Prog Urol*, 12: 395-403, 2002.
- 39- **Champault G, Patel JC, Bonnard AM:** A double-blind trial of an extract of the plant Serenoa Repens in benign prostatic hypertrophy. *Br J Clin Pharmacol*, 18: 461-462, 1984.
- 40- **Drew A:** An alternative stream: Serenoa repens for benign prostatic hypertrophy? *Aust Prescr*, 23: 79, 2000.
- 41- **Hamid S, Rojter S, Vierling J:** Protracted cholestatic hepatitis after the use of prostata. *Ann Intern Med*, 127: 169-170, 1997.