

BPH'DE ALFA BLOKER TEDAVİSİ VE CİNSEL İŞLEVLERE ETKİLERİ THE TREATMENT WITH ALPHA BLOCKERS AND THEIR EFFECTS ON SEXUAL FUNCTION IN BPH

Murat TEZER*, Önder CANGÜVEN**, Firdovsi MEMMEDOV*, Ateş KADIOĞLU*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Alpha blockers are frequently used as medical therapy for LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms). Although the selectivity and pharmacokinetics of alpha blockers are being developed, the clinical effects are found to be similar. The differences of alpha blockers are due to their side effects; alfuzosin ER (XL), doxazosin GITS (XL) and tamsulosin are preferred to other alpha blockers as they have lesser cardiovascular side effects. Recently, in patients with BPH the sexual function and sexual preservation has gain importance and the side effects of alpha blockers has been studied. According to the studies alpha blockers have favorable effects on erectile function but they also decrease the ejaculatory potential. The negative effects on ejaculation are pronounced on pharmacologic selective alpha blocker.

Key words: BPH, Lower urinary tract symptoms, Alpha blockers, Sexual function

ÖZET

Alfa (α) blokerler, BPH (Benin Prostat Hiperplazisi)'ye bağlı AÜSB (Alt Üriner Sistem Belirtileri)'nin medikal tedavisinde sıklıkla başvuru ilaçlardır. Biyoteknolojik ve biyomoleküler çalışmalar ile α blokerlerin prostat selektivitesi ve farmakokinetiği geliştirilmekte ancak klinik etkinlikleri benzer bulunmaktadır. Alfa blokerler arasındaki farklar yan etki potansiyellerinden kaynaklanmakta; alfuzosin ER (XL), doksazosin GITS (XL) ve tamsulosin, kardiyovasküler yan etkilerinin daha az olması ile diğer α blokerlerden ayrılmaktadır. BPH popülasyonunda cinsel işlevlerin sorgulanması ve korunması son yıllarda güncellik kazanmış, kullanılan ilaçların cinsel işlevlere etkileri araştırmalara konu olmuştur. Yapılan çalışmalara göre; α blokerler, erektil işlevler üzerine olumlu etki yapmakta ancak ejakülasyonu azaltıcı potansiyelleri bulunmaktadır. Ejakülasyona olan olumsuz yan etkiler özellikle farmakolojik selektif α bloker ile dikkati çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: BPH, Alt üriner sistem belirtileri, Alfa bloker, Cinsel işlev

GİRİŞ

Geçmiş yıllarda erkeklerin 50-60 yaşlarında cinsel aktivitelerinin son bulduğuna inanılırdı. Ancak günümüzde erkeklerin çoğunun 70'li yaşlarda dahi düzenli cinsel yaşama sahip olduğu ifade edilmektedir¹. Erkekler için cinsel yaşam, uzun yıllar devam etse de yaş arttıkça performanslarındaki memnuniyet azalmaktadır. Yaşla birlikte artış gösteren diğer bir patoloji ise BPH (benin prostat hiperplazisi)'dir¹. Ortak özellikleri yaş olan BPH ve cinsel işlev bozuklukları arasında ilişki bulunmaktadır.

Yapılan farklı çalışmalarda ED (Erektil Disfonksiyon) ile AÜSB (alt üriner sistem belirtileri) birlikteliği dikkat çekmektedir. 30-80 yaşları arasındaki 5000 Alman üzerinde yapılan çalışmada (Cologne male survey) ED sıklığı %19.2 olarak bildirilmiştir. AÜSB'nin ED bu hastalardaki sıklığı %72 iken ED olmayan grupta %37.7 olarak bildirilmiştir. Risk etkenlerinin analizinde ED riski, 30-

39 yaş grubuna göre 40-49 yaşlarında 3.7, 50-59 yaşlarında 5.1, 60-69 yaşlarında 11, 70-80 yaşlarında ise 22 kat artmaktadır. ED sıklığı pelvik cerrahi ile 6, hipertansiyon ile 1.5, şeker ile 3.9 kat artmakta iken AÜSB varlığı bu riski 2.1 kat arttırdığı bildirilmiştir¹.

AÜSB'ye sahip Türk hasta popülasyonunda orta derecede belirtilere sahip hastalarda (IPSS=8-19), hafif belirtili hastalara (IPSS<8) göre ED sıklığı 4.4 kat, ağır derecede belirtilerde (IPSS>20) ise 6.2 kat arttığı bildirilmiştir (p<0.001)².

Amerika ve Avrupa'da 50-80 yaşları arasındaki 12.815 erkek üzerinde yapılan MSAM-7 (Multinational Survey of the Aging Male) çalışmasının en önemli sonucu, AÜSB'nin diğer risk etkenlerinden bağımsız olarak cinsel işlev bozukluğu (ereksiyon ve ejakülasyon bozuklukları) için ciddi risk etkeni olduğunun ifade edilmesidir³.

Bu çalışmaya göre, AÜSB olan hastaların % 83'ü cinsel aktivitelerini sürdürmektedir. Ancak bu

hastaların %48.7'sinde erektile işlev bozukluğu bulunmaktadır. %10'unda ise hiç ereksiyon gelişmemektedir. Erektile disfonksiyon sıklığı 50-59, 60-69, 70-80 yaşlarında sırasıyla %30, %50 ve %75 ($p<0.001$) olarak bildirilmiştir. İşlev bozukluğu, AÜSB şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. Hafif, orta ve ağır AÜSB'de cinsel işlev bozukluğu sıklığı sırası ile %43, %66, %83 olarak bildirilmiştir ($p<0.001$)³.

Risk etkenlerinin ayrı ayrı analizinde erektile disfonksiyon sıklığı 50-59 yaş grubuna göre 60-69 yaşlarında 2.6, 70-80 yaşlarında 6.8 kat artmaktadır. Bu sıklık hafif AÜSB varlığında belirti olmamasına göre 1.9 kat iken orta derecede AÜSB'de 3.7, ağır derecede belirtilerde ise 7.6 kat artmaktadır. Şeker varlığında bu riskin 2.3 kat, hipertansiyonda 1.4 kat, hiperlipidemide 1.1 kat, sigara kullanımında 1.2 kat arttığı göz önünde bulundurulduğunda yaş ve AÜSB şiddetinin erektile disfonksiyonla güçlü ilişkisi bulunmaktadır³.

AÜSB'ye sahip olan hastaların %46'sında ejakülat miktarında azalma, %5'inde ise anejakülasyon bulunmaktadır. Ejakülasyon bozuklukları da erektile disfonksiyonda olduğu gibi ilerleyen yaş ve AÜSB şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Ejakülasyon bozukluğu sıklığı 50-59, 60-69, 70-80 yaşları arasında sırası ile %30, %55, %75 ($p<0.001$) iken hafif, orta ve ağır AÜSB'de bu oranlar %42, %62 ve %76 olarak bildirilmiştir ($p<0.001$)³.

Ejakülasyon bozukluklarının (ejakülat miktarında azalma) risk etkenlerine göre analizinde aynı ilişki dikkat çekmektedir. 50-59 yaş grubuna göre 60-69 yaşlarında sıklık 2.9 kat, 70-80 yaşlarında 8.6 kat artmaktadır. Ejakülasyon bozuklukları, belirti bulunmayan hastalara göre hafif AÜSB'de 1.6, orta derecede belirtilerde 3.2, ağır AÜSB'de ise 6.2 kat artmaktadır. Ejakülasyon bozukluklarının şeker varlığında 1.4 kat arttığı dikkate alınır AÜSB ejakülasyon bozukluklarını daha fazla etkilemektedir³.

Ağır ejakülasyonun ileri yaş, şeker, hipertansiyon veya hiperlipidemi ile ilişkisi bulunmamasıyla birlikte, hafif AÜSB'de 2.6, orta derecede belirtilerde 8.6, ağır derecede belirtilerde ise 16 kat arttığı bildirilmiştir³.

BPH ve ED: Patofizyoloji

BPH ve cinsel işlev bozuklukları arasındaki ilişkinin sebepleri araştırıldığında BPH'nin sebep

olduğu düşük yaşam kalitesinin cinsel işlevleri olumsuz yönde etkilemesinin yanında, aralarında ortak patofizyoloji bulunduğunu destekleyen çalışmalar ve hipotezler de bulunmaktadır.

Ortak patofizyoloji üzerine 4 hipotez geliştirilmiştir: 1) NOS/NO teorisi 2) Otonom hiperaktivite ve metabolik sendrom 3) Rho-kinaz aktivasyonu/Endotelin yolu 4) Pelvik ateroskleroz. Bu hipotezlerden en kuvvetlisi, ürogenital sistemde sempatik tonus artışı ve buna bağlı etkilerdir⁴⁻¹¹.

1) NOS/NO Teorisi:

Bu hipotez, penis, mesane ve prostatta NOS/NO azalması sonucunda ED ve AÜSB arasında ilişki bulunduğunu öngörmektedir.

NO, korpus kavernoza düz kası ve damarlarında relaksasyona sebep olmaktadır. Nörojenik NO, relaksasyonun başlamasında, endotelial NO ise devam ettirilmesinden sorumludur¹².

Yaşlanma, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi ve şeker gibi sebepler, nörojenik ve endotelial disfonksiyona yol açmakta ve ED ile sonuçlanabilmektedir.

NO, insan prostat ve mesanesinde gösterilmiş ve düz kas tonusunun düzenlenmesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmalarla prostat glandüler epiteli, stroma ve kan damarlarında nitriksilik innervasyon gösterilmiştir⁷.

Hiperplastik prostat dokusunda nitriksilik innervasyonun azaldığı, transizyonel zonda NOS/NO düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. İlerleyen yaşla prostat dokusunda NOS gen ekspresyonu azalmaktadır. Azalan NOS/NO'nun prostat tonusunun artmasına katkıda bulunarak BPH'nin dinamik komponentini etkilemesinin yanında düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açarak statik komponenti de etkilemektedir^{7,13,14}.

BPH patogeneziindeki NOS/NO hipotezi, prostat dokusunda fosfodiesteraz enzimlerinin gösterilmesiyle desteklenmektedir. Prostat dokusunda PDE-5 enzimlerinden en yoğun olarak bulunanlar PDE-4 ve PDE-5 enzimleridir. PDE-11A diğer organlara göre prostata özel enzim olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgular PDE5 inhibitörlerinin AÜSB'li hastaların belirtileri üzerindeki olumlu etkilerini de açıklamaktadır^{13,15,16}.

2) Otonom Hiperaktivite ve Metabolik Sendrom:

Bu hipotez, ED'ye sebep olan metabolik sendromun (glukoz intoleransı, insülin rezistansı, aşırı şişmanlık, dislipidemi, hipertansiyon) BPH'ye bağlı AÜSB'nin de sebebi olduğunu öngörmektedir.

Otonom sinir sisteminin aktivasyonunun yaşlı sıçanlarda BPH ve ED'yi indüklediği bildirilmiştir. Kendiliğinden hipertansif sıçanlarda otonom hiperaktivitesi geliştiği ve BPH ve ED'nin indüklendiği detrusör overaktivitesinde artış sağlandığı bildirilmiştir^{17,18}.

Sıçanlarda otonom sinir sisteminin stimülasyonu korpus kavernoza düz kasında kontraksiyona sebep olmakta ve ED ile ilişkili bulunmaktadır¹⁹.

Tilt-table testi, idrar ve serum katekolamin düzeyleri incelenerek belirlenen otonom sinir sistemi tonusu ile AÜSB şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda otonom hiperaktivite; IPSS, BPH etki indeksi ve prostat hacmi ile ilişkili bulunmuştur¹⁰.

3) Rho-Kinaz Aktivite Artışı/Endotelin Aktivitesi:

Düz kas kasılması, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bazı regülatör mekanizmalar intarselüler kalsiyum düzeyini değiştirmeden kontraktıl yapıların kalsiyuma duyarlılığını düzenlemektedir. Rho-kinaz yolu, intraselüler kalsiyum düzeyini değiştirmeden düz kasın kalsiyuma duyarlılığını düzenleyen esas yoldur²⁰.

Rho-kinaz, GTP bağlayan Rho-A ile aktive edilmektedir. Alfa-1 adreno reseptörlerin aktivasyonu ile GTP bağlayan Rho-A, Rho-kinazı aktive etmekte, aktive olan Rho-kinaz düz kas hücreesindeki myozin hafif zincir fosfatazı (MLC) inhibe etmektedir. Bu şekilde bazal seviyede MLC kinaz aktivitesi ile MLC fosforilasyonunda artış olmakta ve sarkoplazmik kalsiyum miktarlarında bir değişim olmaksızın düz kas kasılması gerçekleşmektedir¹¹.

Rho-kinazın NO düzeyleri ile regüle olduğu ve NO'nın bu yol üzerinden kalsiyum duyarlılığını da etkilediği düşünülmektedir²¹.

Spesifik Rho-Kinaz inhibitörü olan Y-27632'nin insan ve sıçan prostat düz kasında proliferasyo-

nu, sıçan prostat düz kasında ise adrenerjik kontraksiyonları azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kendiliğinden hipertansif sıçanların prostat düz kasında, parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu olan tavşanların detrusör ve korpus kavernoza düz kasında, hipertansiyonda damar düz kasında Rho-kinaz aktivitesinde artış bildirilmiştir. BPH ve cinsel disfonksiyonda noradrenalin dışındaki bazı etkenlerin de (endotelin-1, anjiyotensin II) Rho-kinaz yolu üzerinden düz kas aktivitesini artırdığı bildirilmiştir^{11,12,22-25}.

4) Pelvik Ateroskleroz:

Yapılan çalışmaların sonucunda pelvik aterosklerozun AÜSB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Pelvik iskemi ve hiperkolesteroleminin tavşan detrusör ve korpus kavernoza düz kasında benzer değişikliklere sebep olduğu, mesanede fibrozis, düz kas atrofi ve komplians azalması ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde kronik iskemi prostatta stromal fibrozis, glandüler kistik atrofi ve düz kas kontraktilesinde artışa; korpus kavernoza ise fibroze sebep olmaktadır^{4,9,26}.

Kronik iskeminin sonucunda artan TGF- β 1, fibrozisin derecesi ile ilişkilidir. Artan fibrozis prostat elastisitesinde azalma ve düz kas tonusunda artış ile sonuçlanmaktadır²⁶.

BPH ve cinsel işlevler arasındaki yakın ilişkiye bağlı olarak bir organa ait patolojinin tedavisinde diğer organın etkilenmesi olasıdır ve bu hipotezi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır²⁷⁻³⁶.

Alfa Reseptörler: BPH ve Cinsel İşlevlerdeki Rolü

Beyindeki ve spinal korddaki nor-adrenerjik sistem erkeklerde cinsel işlevin düzenlenmesinden sorumludur³⁷. Noradrenalin, adrenerjik reseptörlerin endojen ligandıdır ve alfa (α_1 ve α_2) reseptörler üzerinden primer anti-erektil nörotransmitter olarak bilinmektedir. Alfa blokerler, noradrenalin'in α reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği etkileri bloke ederek cinsel işlevlere müdahale ederler.

Hayvan çalışmaları ile santral α_2 reseptörlerin uyarılmasının cinsel aktiviteyi inhibe ettiği, buna karşılık α_2 reseptör antagonisti olan yohimbin'in de seksüel aktiviteyi artırdığı ve ejakülasyonun latens periyodunu baskıladığı gösterilmiştir. İnsanlarda santral α_2 reseptör agonisti klonidin ED'ye neden

olurken, α_2 bloker olan yohimbin ereksiyonda düzelme sağlamıştır. Bunun dışında sıçanlarda santral α_1 reseptörlerin aktivasyonunun refleksif ereksiyonu baskıladığı gösterilmiştir^{38,39}.

Noradrenalin'in periferik etkileri de santral etkilerine benzer şekilde ereksiyonu baskılayıcı niteliktedir. Penisdeki erektil dokuların adrenerjik innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir³⁷. Penisin, sinirlerden noradrenalin (NA) salınımına bağlı olarak flask halde tutulduğuna inanılmaktadır. NA, korpus kavernozumda yalnızca kontraksiyon yapan α reseptörleri uyarmakla kalmayıp aynı zamanda relaksasyon yapan β adrenerjik reseptörleri de uyarmaktadır. Ancak insan korpus kavernozumunda α reseptörlerin β reseptörlere oranla on kat daha fazla oranda bulunması nedeniyle NA'nın net etkisi, korpus kavernozum düz kaslarında kontraksiyon olarak gerçekleşmektedir^{38,40}.

BPH ve cinsel disfonksiyon ortak patogenezinin sorumlu olan α_1 reseptörlerdir. Alfa-1a, 1b ve 1d olarak tanımlanmış üç α_1 reseptör alt tipi bulunmaktadır⁴¹.

Alt üriner sistemde α_1 reseptör tipleri, farklı yerleşim ve yoğunlukta bulunmaktadır. Alfa-1a, 1b, 1d reseptörleri prostatta sırasıyla %63, %6, %31 oranında bulunmaktadır⁴². Alfa-1a reseptörleri, ağırlıklı olarak prostatik stroma, kapsül ve mesane boynunda; α_{1b} , prostat epitelinde; α_{1d} , prostatik stroma, mesane boynu ve detrüör kasında bulunmaktadır^{43,44}.

İnsan korpus kavernozumunda yer alan α reseptör tipi ağırlıklı olarak α_1 reseptörlerdir^{37,45}. Yapılan deneysel fonksiyonel çalışmalarda NA ile bütün α_1 reseptör alt tipleri üzerinden kontraksiyon sağlanmıştır⁴⁶. Ancak, alfa-1a, 1b ve 1d için spesifik mRNA'lar ile yapılan çalışmalarda korpus kavernozumda α_{1a} ve α_{1d} reseptörlerinin baskın olarak bulunduğu ortaya konmuştur⁴⁷. Alfa-1a, 1b, 1d reseptörleri korpus kavernozumda sırasıyla %69, %4, %27 oranında bulunmaktadır⁴⁸.

Noradrenerjik sistemin ejakülatör sistemdeki etkisi, ereksiyona olan etkisinin aksine kolaylaştırıcı yönde olmaktadır. Günümüzde vaz deferens ve veziküla seminalis'te α_1 reseptörlerin baskın olarak bulunduğu ve bu organların geriliminin sağlanması için gerekli oldukları bilinmektedir. Veziküla seminalis'te yer alan α reseptörlerin %75'inin α_{1a} , %11.7'sinin α_{1b} , %13.3'ünün α_{1d} olduğu gösterilmiştir⁴⁹.

Prostat, korpus kavernozum ve v. seminalis'te α reseptör alt gruplarının yoğunluğunun benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Alfa Blokerler: BPH ve Cinsel İşlevlere Etkileri

Alt üriner sistemde, tonus artışına sebep olan α reseptörlerin yoğun olarak bulunduğu saptanması sonrasında, AÜSB'nin tedavisinde α blokerler kullanılmaya başlanmıştır^{50,51}. Alfa reseptörlerin yerleşimlerdeki farklılıklar nedeniyle, alt üriner sistem belirtilerinin tedavisinde reseptöre selektif tedavi modelleri gündeme gelmiştir. Prostata bağlı belirtilerde (obstrüktif) α_{1a} reseptörleri; mesane belirtilerinde de (irritatif) α_{1d} reseptörleri hedef alınmıştır⁵².

BPH tedavisinde ilk kullanılan α blokerlerin (örn. fenoksibenzamin) hem α_1 hem de α_2 reseptörleri üzerinde etkileri bulunmaktadır. Bunun sonucunda ilk doz senkopu, ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, aritmiler, burun tıkanıklığı gibi yan etkiler sık görülmektedir. Fenoksibenzamin'in mutajen olması ve selektif α blokerlerin gündeme gelmesi ile BPH tedavisinde bu ilaçlardan uzaklaştırılmıştır⁵³.

Prazosin, terazosin, doksazosin ve alfuzosin selektif α_1 reseptör blokerleridir ve terapötik dozlarda α_2 reseptörler üzerine etkileri bulunmamaktadır. Böylece AÜSB'ye etkileri korunarak, kardiyak yan etkileri azaltılmıştır. Prazosin en kısa yarı ömürlü α_1 blokerdir. Plazma pik ve devam eden seviyeleri arasında büyük fark olması sebebiyle ortostatik hipotansiyon ve senkop çok sık görülmektedir ve BPH tedavisinde tercih edilmemektedirler⁵³.

Tamsulosin ise selektif α_{1a} reseptör blokeridir. Alfa-1a reseptörlerini selektif blokajı sebebiyle prostat ve mesane boynunda gevşeme sağlarken damar düz kasına etki etmemesi ve kardiyovasküler güvenliğin artırılması amaçlanmıştır⁵³.

Günümüzde, BPH'ye bağlı AÜSB'yi tedavi etmek için alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin yaygın olarak kullanılan α bloker seçenekleridir⁵⁴.

Alfa blokerler için reseptör selektivitesi, klinik etkinlik ile ilişkili bulunmamıştır. Geliştirilen RO700004 adlı süperselektif α blokerin α_{1a} reseptör selektivitesi, α_{1b} ve α_{1d} 'ye göre 30 kat fazla

iken AÜSB'ye etki etmemekte; baş dönmesi ve ejakülasyon bozukluklarında plaseboya göre anlamlı artış görülmektedir⁵⁵.

Günümüzde BPH tedavisinde kullanılan α_1 blokerlerin klinik etkinliklerinin benzer oldukları ifade edilmekte, semptom skorunda 4-6; işeme hızında 2-3 ml/sn iyileşme sağladıkları bilinmektedir⁵⁴.

BPH seyri sırasında gelişebilen önemli bir istenmeyen yan etki akut üriner retansiyondur. Akut üriner retansiyon (AÜR) etyolojisine bakıldığında en sık sebep BPH olarak karşımıza çıkmaktadır (% 65). AÜR, yaş (>70), prostat hacmi (>30ml), işeme hızı (<12 ml/sn), işeme sonrası artık idrar hacmi (>50 ml), IPSS (>7) ve PSA (>10 ng/ml) düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. AÜR, ürolojik acil durumlar arasındadır. İlk müdahale üretral kateterizasyon ile mesanenin boşaltılmasıdır. Üretral kateter 1-3 gün sonra alındığında hastaların %23-40'ı kendiliğinden

den işeyebilmektedir⁵⁶⁻⁵⁸. Ancak işeyemeyen hastalarda tekrar kateterizasyon veya cerrahi girişim gerekli olmaktadır. Kateter alındıktan sonra kendiliğinden işemeyi sağlamak için medikal tedaviler denenmiştir. Ancak bu konuda üzerinde daha fazla çalışılan ve ruhsat alınabilen tek α bloker alfuzosindir (Tablo 1). Alfuzosin AÜR'de kateter alındıktan sonra kendiliğinden işemeyi plaseboya göre anlamlı olarak artırmaktadır (%62 ve %48 p=0.012)⁵⁹⁻⁶⁹.

Alfa-1 reseptör blokerlerinin AÜSB üzerine etkinlikleri benzer olmasına karşılık farmakolojik özellikleri (Tablo 2) ve yan etki profilleri (Tablo 3) birbirinden farklıdır. Tamsulosin, alfuzosin ve doksazosin GITS, AÜSB'de iyileşmeye sebep olurken kardiyovasküler yan etkilerinin az olması ile terazosin ve doksazosin'den ayrılmaktadır⁷⁰. Bununla birlikte tamsulosin ile ejakülatör disfonksiyon daha sık görülmektedir⁵⁴.

Tablo 1. AÜR'de alfa blokerlerin etkileri⁶⁴⁻⁶⁹

	n	Kateter alınmadan önce tedavi süresi	Başarılı işeme (%)		p
			Alfa bloker	Plasebo	
Terazosin	25	2 saat	84	15	<0.01
Alfuzosin	81	2 gün	55	29	0.03
Tamsulosin	49	2 gün	63	37	NS
Alfuzosin	62	36 saat	50	57	NS
Tamsulosin	149	3-8 gün	34	24	NS
Alfuzosin	357	2 gün	62	48	0.012

Tablo 2. Alfa blokerlerin farmakolojik özellikleri

	Terazosin	Tamsulosin	Doksazosin	Doksazosin GITS	Alfuzosin XL
Tmax	1-2 saat	4-5 saat	2-3 saat	8.2 saat	8 saat
T ½	9-12 saat	14-15 saat	22 saat	18.6 saat	5 saat
Plazma proteinlerine bağlanma	%90-94	%90	%98	%98	%90
Eliminasyon	%40 idrar, %60 feçes	%76 idrar, %21 feçes	%9 idrar, %63 feçes	%9 idrar, %63 feçes	%11 idrar, %75-91 feçes

Tablo 3. Alfa blokerlerin yan etkileri⁵⁴

	Asteni %	Baş Dönmesi %	Baş ağrısı %	Hipotansiyon %
Alfuzosin	4	5	5	1
Tamsulosin	7	12	12	3
Terazosin	12	15	7	6
Doksazosin	15	13	8	4

Alfa-1 blokerlerin doza bağımlı olarak hipotansif etkileri bulunmaktadır. Alfuzosin IR'nin kardiyovasküler yan etkileri terazosin ve doksazosin ile benzer iken ER (XL) formu geliştirilerek Tmax artırılmış (8 saat), serum konsantrasyonları sabitlenmiş ve yan etkileri azaltılmıştır⁵³. Alfuzosin ER; merkezinde aktif çekirdeği, dışında kontrollü salınım sağlayan osmotik bariyer tabakası bulunan "geomatriks" form olarak geliştirilmiştir⁵³. Aktif maddeyi içeren hidrofilik çekirdek, geçirgen olmayan 2 katman arasında yer alır. Sıvı teması ile hidrofilik çekirdek genişler. Geçirgen olmayan katmanlar ilacın salınımını kontrol eder.

Alfuzosine benzer şekilde doksazosin'in kontrollü salınım formu (Doksazosin GITS (XL)) geliştirilmiştir. İlaç oral yoldan alındıktan sonra sıvı ile temas eden itici kompartman genişlemekte ve etken maddeyi tabletten dışarı itmektedir. İlacın geçebileceği tek geçit lazerle açılan bir deliktir ve ilacın kontrollü salınımına izin vermektedir. Bu şekilde Alfuzosin ER (XL)'de olduğu gibi serum konsantrasyonları sabitlenerek kardiyovasküler yan etkiler azaltılmış olur (Tablo 4). Doksazosin GITS'in BPH üzerine etkinliği standart doksazosin ile benzer iken yan etkileri (postural hipotansiyon vb.) ve tedaviyi bırakma oranları plasebo ile benzer bulunmuştur¹⁶.

Tablo 4. Doksazosin GITS ve Doksazosin-S'in yan etkileri ¹⁶			
	Doksazosin GITS (%)	Doksazosin-S (%)	Plasebo (%)
Göz Kararması	5.3	9.1	1.9
Güçsüzlük	3.9	6.9	1.3
Baş Dönmesi	1.5	4.1	0.6
Postural Hipotansiyon	1.2	2.2	0.6

Alfuzosin, diğer α blokerlerden hidrofilik olması ve molekül ağırlığının en düşük olması ile de ayrılmaktadır (Alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin'in molekül ağırlıkları sırası ile 425.9, 547.6, 444.98, 459.93)⁷¹⁻⁷⁴. Alfuzosin bu özellikleri ile kan beyin bariyerini geçmez ve santral yan etkileri çok azdır. Yüksek difüzyon yeteneği sayesinde prostatik konsantrasyonu daha yüksektir^{53,75,76}.

Üroselektivite kavramı, farmakolojik, fonksiyonel ve klinik olarak 3 başlık altında incelenmektedir. Buna bir de ürogenital selektivite kavramını

eklemek doğru olur. Buna göre α_{1a} reseptörlerine selektif olan tamsulosin farmakolojik; intrauretral basınca etkisi kan basıncına etkisinden fazla olan tamsulosin, alfuzosin ve doksazosin fizyolojik; belirtilerde iyileşme gösterirken kardiyovasküler yan etkileri minimal olan alfuzosin ER ve doksazosin GITS klinik üroselektif ajanlardır⁷⁰. Tamsulosin ise üriner değil ürogenital selektif ajan olarak vurgulanmalıdır. Çünkü tamsulosinin klinik üroselektivitesi yanında ejakülasyon üzerine olumsuz etkileri bulunmakta ve bu durum genital selektivitesi ile açıklanmaktadır.

Alfa Blokerler ve Cinsel İşlevler

Alfa blokerler, en az oranda erektil disfonksiyona yol açan antihipertansiflerdir. Bir yıllık antihipertansif tedavi sonrasında ereksiyonu başlatma ve devam ettirmede güçlük; Asebutolol, Amlodipin, Klortalidon, Doksazosin, Enalapril ve plaseboda sırasıyla %7.9-6.6, %6.7-8.3, %15.7-17.1, %2.8-4.2, %6.5-8.1 ve %4.9-7.3 olarak bildirilmiştir⁷⁷.

Alfa blokerler kullanıldığında oluşan erektil disfonksiyon ve libido azalmasının plasebo ile benzer olduğu ifade edilmektedir⁵⁴ (Tablo 5).

Alfa blokerler, erektil disfonksiyona sebep olmadıkları gibi; yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, erektil fonksiyon üzerinde olumlu etki yaptıkları gösterilmiştir. Alfa blokerler, bu etkileri korpus kavernoza ve kavernoza arterlerdeki α_1 reseptörleri bloke edip düz kas kontraksiyonlarını azaltmaları ile gerçekleştirmektedirler.

Tavşan korpus kavernozaunda yapılan çalışmada alfuzosinin, fenilefrin ile indüklenen kontraksiyonları α_1 reseptörler üzerinden inhibe ettiği ve sağladığı relaksasyonun L-NAME inkübasyonundan etkilenmediği (NO mekanizmasından bağımsız) bildirilmiştir¹³.

Doksazosin ile yapılan bir çalışmada 1475 hastanın 15 haftalık tedavisi sonrasında başlangıç düzeyine göre IIEF skorlarında anlamlı artış sağlanabilmiştir³².

Doksazosin-S ve Doksazosin GITS'in cinsel işlevlere etkilerini 680 BPH hastasında değerlendiren 13 haftalık bir çalışmada Doksazosin-S ve GITS'in, IIEF skorlarını anlamlı olarak iyileştirdiği (%13-41) bildirilmiştir. Erektil fonksiyon skoru bazal skora göre doksazosin-S %26, doks-

zosin GITS %38 oranında anlamlı iyileşme sağlamıştır ($P<0.019$). Ancak her iki ilacın etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır⁷⁸.

Sildenafil'e cevapsız ED hastalarında tedaviye doksazosin eklenmesi ile %72.2 oranında fayda sağlanmıştır ($p=0.0023$). Benzer şekilde intrakavernozal alprostatil'e cevapsız ED hastalarında tedaviye doksazosin eklenmesi ile IIEF skorunda artış bildirilmiştir. Alprostadil tedavisi ile IIEF skoru 36.1 iken tedaviye doksazosin eklendikten sonra 4. haftada 48.6, 8. haftada 46.4, 12.haftada 51.5 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Kombinasyon tedavisi ile hastaların %58'i, %60'tan fazla oranda fayda görmüştür. Tadalafil'e yanıt alınamayan ED hastalarında tedaviye alfuzosin eklenmesi ile IIEF skorunda artış sağlanmış ve %71 oranında iyileşme sağlanmıştır³³⁻³⁵.

AÜSB ve ED'nin birlikte bulunduğu, önceki tedavilerinden fayda görmeyen hastaların alfuzosin ($n=20$), sildenafil ($n=21$) ve her ikisinin kombinasyonu ($n=21$) ile 12 hafta tedavisi sonucunda IIEF'te anlamlı iyileşme sağlanabilmiştir. IIEF skorunda alfuzosinle %16.7, sildenafil ile %49.7 iyileşme sağlanırken kombinasyon tedavisi ile %58.6 oranında iyileşme sağlanmıştır. Penetrasyon sıklığı ve ereksiyonu devam ettirebilme; sildenafil, alfuzosin ve kombinasyon tedavisinde sırasıyla, %41.7-59.1, %27.3-33.3 ve %65.2-68.2 olarak bildirilmiştir⁷⁹.

Alfuzosin, periferik yoldan erektile fonksiyona katkıda bulunurken, santral mekanizmalar üzerinden etki eden apomorfine'in de erektile etkisini artırmaktadır³⁶.

Avrupa'da 830 erkeği kapsayan bir çalışmada hastalara tamsulosin, plasebo ve alfuzosin verilerek cinsel işlevler üzerine olan etkileri araştırılmış; plasebo ile karşılaştırıldığında tamsulosin ve alfuzosin alan grupta seksüel fonksiyonlarda anlamlı düzelme olduğu tespit edilmiştir. Tamsulosin ve alfuzosin'in cinsel işlevler üzerine olan olumlu etkileri arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁸⁰.

Klinik çalışmalarda α blokerlerin erektile fonksiyona etkileri benzer olmakla birlikte yapılan bir deneysel çalışmada tamsulosin'in korpus kavernozum düz kasında gevşeme sağlayıcı özelliğinin, nonselektif α blokerlere göre 100-1000 kat fazla olduğu gösterilmiştir³¹.

Erektile disfonksiyon nedeniyle penil protez takılan hastalardan elde edilen korpus kavernozum örneklerinde fenilefrin ile sağlanan kontraksiyonların doksazosin ile inhibe edildiği ve korpus kavernozumda gevşeme sağlandığı bildirilmiştir. Çalışmanın önemli bulgularından biri fenilefrin ile elde edilen kontraksiyonlar alt üriner sistem obstrüksiyonu olan grupta %70 oranında daha güçlü olmaktadır. Bu sonuca göre AÜSB olan hastalarda korpus kavernozumun sempatik sisteme duyarlılığının arttığı söylenebilir. Bir diğer bulgu ise alfuzosin ile elde edilen relaksasyonların BPH'sı olan grupta daha anlamlı bir şekilde gerçekleştiğinin bulunmasıdır. Buna göre α blokerlerin erektile disfonksiyona katkısı ED'nin BPH komorbiditesi ile birlikte bulunduğu anlamlı olabileceği düşünülebilir⁸¹.

Alfa blokerler, erektile fonksiyonları iyileştirmekte, ancak ejakülasyon üzerine olumsuz etki potansiyelleri bulunmaktadır. Mesane boynu ve üreteradaki α reseptörlerin bloke olması ile retrograd ejakülasyon gelişebilmekte; vezikula seminalis ve vaz deferens'teki α reseptörlerin bloke olması, ejakülasyonunu bozmaktadır. Ejakülasyon hacminin %70'ini oluşturan v. seminalis'te α reseptörlerin bloke olması, ejakülasyon hacminde azalmaya neden olabilmektedir⁸².

Farmakolojik selektivitenin, klinik olarak AÜSB'ye etkinlik ve erektile kapasiteyi artırıcı etkilerde üstünlüğü belirgin değilken, ejakülasyona olan etkilerdeki farklılık fonksiyonel ve klinik genital selektivite olarak karşımıza çıkmaktadır.

Terazosin, doksazosin ve alfuzosin ile ejakülasyon disfonksiyon görülme sıklığı düşük oranda (%1) ve plasebo ile benzer bulunurken; selektif α_{1a} blokeri olan tamsulosin ile bu oran çok yüksek olarak saptanmıştır (%4.5-10)^{54,83-86} (Tablo 5).

Tablo 5. Alfa blokerler ve cinsel işlevlere etkileri^{54,80,83-90}

	Libido Azalması (%)	Erektile Disfonksiyon (%)	Ejakülasyon Disfonksiyon (%)
Alfuzosin	1	3	1
Doksazosin	3	4	1
Tamsulosin	1	4	10
Terazosin	3	5	1

Tamsulosin'in sebep olduğu ejakülasyon disfonksiyon, doza bağlı olarak değişmektedir. Günde 0.4 mg tamsulosin kullanımı ile %8.4 olan ejakü-

lasyon bozukluğu oranı, 0.8 mg tamsulosin kullanımı ile % 18.1 oranına yükselmektedir⁸⁷.

AÜSB'li hastalarda alfuzosin'in cinsel ölçütlerine etkisini araştıran ve 3076 hastayı kapsayan bir çalışmada, bir yıl süren tedavi sonunda IPSS, DAN-PSSsex skor, ejakülat hacmi ve ejakülasyonda ağır ölçütlerine olumsuz etkinin aksine, ölçütlerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladığı tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda alfuzosin, ereksiyon rijiditesi skorunda 0.5, ejakülat miktarı skorunda 0.4, ağırlı ejakülasyon skorunda 0.4 iyileşme sağlamıştır ($p<0.001$)²⁷.

17 Japon üroloji uzmanının 3 günlük abstinans periyodları ile 3'er gün tamsulosin 0.2 ve 0.4 mg kullanımı ile ejakülat hacimleri ve retrograd ejakülasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ejakülat hacimlerinde %80 azalma saptamışlardır. Ejakülat miktarı 3.21 ml iken tamsulosin 0.2 mg ile 1.75 ml, 0.4 mg ile 1.64 ml olarak bulunmuştur. Ancak retrograd ejakülasyon saptanmamıştır⁴⁹.

Tamsulosin kullanımı ile ejakülat hacminde 2.4 ml azalma bildirilen bir çalışmada (ABEJAC çalışması) alfuzosin'in ejakülat hacmine etkisini anlamlı olmadığı ifade edilmiştir. Ejakülat hacminde %20'den fazla azalma, alfuzosin ile %21 oranında görülürken bu oran tamsulosin ile %90'ı bulmaktadır (Tablo 6). Komplet anejakülasyon, alfuzosin ile görülmezken, tamsulosin ile %35.4 oranında görülmektedir ve bunun ancak %11'i retrograd ejakülasyona bağlıdır. Bununla birlikte alfuzosin ve tamsulosin gruplarında post-ejakülat idrarda sperm konsantrasyonları arasında fark saptanmamıştır⁹¹.

Tablo 6. Alfuzosin ve Tamsulosinin ejakülat hacmine etkisi ⁹¹			
	Alfuzosin	Tamsulosin	Plasebo
Ejakülat hacminde değişim (ml)	+ 0.3 ^{a,b}	-2.4 ^c	+0.4
Ejakülat hacminde %20'den fazla azalma (%)	21 ^{a,b}	90 ^c	12.5

a: Alfuzosin-Plasebo p=NS

b: Alfuzosin-Tamsulosin p<0.0001

c: Tamsulosin-Plasebo p<0.0001

Başka bir çalışmada 10 günlük ara ile verilen 5'er günlük tamsulosin 0.8 mg, alfuzosin 10 mg ve plasebonun semen ölçütlerine etkisi araştırılmış, tamsulosin'in diğer gruplara göre sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, semen viskozitesi,

sperm motilite ve morfolojisini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır⁹².

Bu sonuçlara göre α blokerlere bağlı ejakülat hacminde azalma ve sperm ölçütlerindeki değişimin tamamıyla mesane boynu gevşemesi ve retrograd ejakülasyona bağlanamayacağı anlaşılmaktadır⁹³.

Tamsulosin'in ejakülatör disfonksiyon yapma sıklığı ejakülasyonu kontrol eden periferik ve santral mekanizmalara etkisi ile açıklanmaktadır.

Tamsulosin, α_{1a} reseptörlerini yüksek afinite ve selektivite ile bloke etme özelliği ile, prostata benzer oranda α_{1a} reseptörü içeren v.seminalis kontraksiyonlarını azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada tamsulosin'in, mesane boynu ve v. seminalis basıncını alfuzosinin aksine plaseboya göre anlamlı miktarda azalttığı gösterilmiştir⁹⁴.

Tamsulosin'in etkisi vaz deferens düzeyinde de belirgindir. Kontraksiyon stimülasyonu modelinde tamsulosin'in, alfuzosin'in aksine vas deferens kontraksiyonlarını antagonize ederek kasılma ritmini bozduğu saptanmıştır⁹⁵.

Yukarıda bahsedilen periferik mekanizmalara etkisinin yanında tamsulosin, ejakülasyonu kontrol eden santral mekanizmaları da bloke etmektedir. 5HT-1A ve D2 reseptörleri, ejakülasyonun santral kontrolünden sorumludurlar ve tamsulosin tarafından güçlü bir şekilde bloke edilirler^{96,97}. Yapılan çalışmalarda tamsulosin'in, 8-OH-DPAT (5-HT1A agonisti) ile indüklenen bulbospongios kas kontraksiyonlarını D2 antagonist etkisi ile azaltırken, alfuzosin'in bu etkiyi göstermediği saptanmıştır^{98,99}.

Sakral spinal korddaki α reseptörler, ejakülasyonun kontrolünde rol oynarlar. Bu bölgede bulunan reseptör tipi α_{1d} 'dir¹⁰⁰. Bu noktada alfuzosin'in, diğer α blokerlere göre kan-beyin bariyerini geçmemesi ile avantajı bulunmaktadır⁷⁵.

Sonuç olarak, tamsulosinin ejakülasyon üzerindeki olumsuz etkisi, ejakülasyonun santral mekanizmalarının yanında periferik mekanizmalarına da etkisi ile gerçekleşmektedir.

SONUÇ

Alfa bloker tedavisi ile ejakülatör disfonksiyon görülebilmekte ancak risk, cerrahi tedaviye oranla oldukça düşük bulunmaktadır. Anormal eja-

külasyon oranları TUIP, açık cerrahi ve TUR-P sonrası sırasıyla %12-25, %35-84, %56-72 olarak bildirilmiştir. Bu oran α bloker tedavisi ile % 1-2 olarak rapor edilmiştir. Ancak bu oran özellikle tamsulosin ile %10'a ulaşabilmektedir⁵⁴.

Yaşlı erkeklerde BPH ve cinsel işlev bozuklukları sıklıkla birlikte bulunmakta, tedavileri de birbirlerini etkilemektedir. BPH tedavi edilirken kullanılan α blokerlerin etkinlikleri arasında fark belirtilmesine de farklar yan etki profillerinden kaynaklanmaktadır. Alfa blokerler tercih edilirken cinsel işlevlere etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Alfuzosin ER (XL) ve Doksazosin GITS kardiyovasküler yan etkilerinin az olması ile klinik üroselektif ilaçlardır. Tamsulosin minimal kardiyovasküler yan etkilerinin yanında ejakülatör disfonksiyon üzerine olan olumsuz etkisi ile üriner değil ürogenital selektif α bloker olarak tanımlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al: Epidemiology of erectile dysfunction: Results of the Cologne Male Survey. *Int J Impotence Res.* 12: 305-11, 2000.
- 2- Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al: Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol.* 41: 298-304, 2002.
- 3- 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.* 44: 637-49, 2003.
- 4- Azadzo KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB: Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol.* 170: 659-63, 2003.
- 5- Azadzo KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB: Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction prophylactic role of antioxidants. *J Urol.* 174: 386-93, 2005.
- 6- Marinese D, Patel R, Walden PD: Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice. *Prostate.* 54: 230-7, 2003.
- 7- Bloch W, Klotz T, Loch C, et al: Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate.* 33: 1-8, 1997.
- 8- Chang S, Hypolite JA, Zderic SA: Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol.* 167: 2636-44, 2002.
- 9- Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, et al: Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urol.* 165: 1019-26, 2001.
- 10- McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P: Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 174: 1327-433, 2005.
- 11- Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, et al: Y-27632, A Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol.* 170: 2517-22, 2003.
- 12- Andersson KE: Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol.* 170: 6-14, 2003.
- 13- Podlasek C, Zelner DJ, McKenna KE: Morphological changes and altered NOS isoform distribution in the BB/WOR diabetic rat prostate. *J Urol.* 169 (Suppl.): 285, A1108, 2003.
- 14- Felsen D, Dardashti K, Ostad M et al: Inducible nitrite oxide synthase promotes pathophysiological consequences of experimental bladder outlet obstruction. *J Urol.* 169: 1569-72, 2003.
- 15- Ückert S, Kütte A, Jonas U, Stief CG: Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 166: 2484-90, 2001.
- 16- Fawcett L, Baxendale R, Stacey P et al: Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97: 3702-7, 2000.
- 17- Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A: Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl.* 21: 58-64, 2000.
- 18- Persson K, Pandita RK, Spitsbergen JM, et al: Spinal and peripheral mechanisms contributing to hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 275: 1366-73, 1998.
- 19- Behr-Roussel D, Chamiot-Clerc P, Bernabe J, et al: Erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats: pathophysiological mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284: R682-8, 2003.
- 20- Somlyo AP, Somlyo AV: Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non smooth muscle myosin II. *J Physiol.* 522: 177-85, 2000.
- 21- McVary K: Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: Epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* 97 (Suppl.2): 23-8, 2006.
- 22- Lindberg C, Nishtman D, Malmqvist UP, et al: Increased expression of RhoA in prostates of spontaneously hypertensive rats. *J Urol.* 171 (Suppl.): 348, A1320, 2004.
- 23- Bing W, Chang S, Hypolite JA, et al: Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: A role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 285: F990-7, 2003.
- 24- Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, et al: Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 289: R1124-30, 2005.
- 25- Seko T, Ito M, Kureishi Y, et al: Activation of RhoA and inhibition of myosin phosphatase as important components in hypertension in vascular smooth muscle. *Circ Res.* 92: 411-8, 2003.
- 26- Azadzo KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ: Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and noncompliance in the rabbit. *J Urol.* 161: 1626-35, 1999.
- 27- Van Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M, et al: Alfuzosin 10 mg daily improves sexual function in men

- with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. BJU Int. 95: 603-8, 2005.
- 28- **Sairam K, Kulinskaya E, McNicolas TA, et al:** Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. BJU Int. 90: 836-9, 2002.
- 29- **Palea S, Barras M:** Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum. BJU Int. 91: 837-7, 2003.
- 30- **Sironi G, Colombo D, Poggesi E, et al:** Effects of intracavernous administration of selective antagonists of alpha-1 adrenoceptor subtypes on erection in anesthetized rats and dogs. J Pharmacol Exp Ther. 292; 3: 974-81, 2000.
- 31- **Seo KK, Lee MY, Lim SW, et al:** Comparison of relaxation responses of cavernous and trigonal smooth muscles from rabbits by alpha1 adrenoceptor antagonists; prazosin, terazosin, doxazosin and tamsulosin. J Korean Med Sci. 14: 69-74, 1999.
- 32- **Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, et al:** A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 87: 192-200, 2001.
- 33- **Kaplan S, Reis RB, Kohn IJ, et al:** Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. Urology. 52: 739-43, 1998.
- 34- **De Rose AF, Giglio M, Traverso P, et al:** Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy. Int J Impot Res. 14: 50-3, 2002.
- 35- **Yassin A, Diède H:** Combination therapy: Alpha-1 adrenoceptor blockade and Tadalafil in BPH population. Int J Impot Res. 15(Suppl 6): S4, 2003.
- 36- **Mayoux E, Ramirez JF, Pouyet T, et al:** Alfuzosin improves penile erection triggered by apomorphine in spontaneous hypertensive rats. Eur Urol. 45: 110-6, 2004.
- 37- **Andersson K-E, Hedlund P, Alm P:** Sympathetic pathways and adrenergic innervation of the penis. Int J Impot Res. 12: 1-8, 2000.
- 38- **Andersson KE, Wagner G:** Physiology of penile erection. Physiol Rev. 75:191-236, 1995.
- 39- **Andersson KE, Stief C:** Oral alpha adrenoceptor blockade as a treatment of erectile dysfunction. World J Urol. 19: 9-13, 2001.
- 40- **Levin RM, Wein AJ:** Adrenergic alpha receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. Invest Urol. 18: 225-6, 1980.
- 41- **Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al:** International Union of Pharmacology. X. recommendations for nomenclature of α 1-adrenoceptors: Consensus update. Pharmacol Rev. 47:267-70, 1995.
- 42- **Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al:** Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: Comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. Br J Pharmacol. 119: 797-803, 1996.
- 43- **Schwinn DA, Michelotti GA:** Alpha1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: Potential role for the alpha 1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression. BJU Int. 85 (suppl 2): 6-11, 2000.
- 44- **Walden PD, Gerardi C, Lepor H:** Localization and expression of the alpha 1a, alpha 1b and alpha 1d -adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. J Urol. 161: 635-40, 1999.
- 45- **Traish A, Kim NN, Goldstein I:** Role of adrenergic receptors in erectile function. Int J Impot Res.12 (Suppl 1): 48-63, 2000.
- 46- **Traish AM, Netsuwan N, Daley J, et al:** A heterogenic population of adrenergic receptor mediates contraction of corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. J Urol. 153: 222-7, 1995.
- 47- **Price DT, Schwinn DA, Kim JH, et al:** Alpha-1 adrenergic receptor subtype mRNA expression in human corpus cavernosum. J Urol. 149: 285A (abstract 287), 1993.
- 48- **Goepel M, Kregge S, Price DT, et al:** Characterization of alpha-adrenoceptor subtypes in the corpus cavernosum of patients undergoing sex change surgery. J Urol. 162: 1793-9, 1999.
- 49- **Hisasue S, Japan S, Furuya R, et al:** Ejaculatory disorder induced by alpha adrenergic receptor blockade is not retrograde ejaculation. J Urol. 173(Suppl): A1069, 2005.
- 50- **Caine M, Raz S, Zeigler M:** Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol. 47: 193-202, 1975.
- 51- **Caine M, Perlberg S, Meretyk S:** A placebo controlled double blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Br J Urol. 50: 551-4, 1978.
- 52- **Habib FK:** The prostate, Taylor&Francis, London, 178, 2004.
- 53- **Lee M:** Alfuzosin Hydrochloride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Am J Health-Syst Pharm. 60: 1426-39, 2003.
- 54- **AUA Practice Guidelines Committee:** AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 170: 530-47, 2003.
- 55- **Blue D, Zinner N, Grino P, et al:** RO700004, a selective Alfa-1A adrenoceptor antagonist, does not improve lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol.167 (Suppl.): 265, A1044, 2002.
- 56- **Desgrandchamps F, De la Taille A, Doublet J:** Management of acute urinary retention in France: A cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 97: 727-33, 2006.
- 57- **Taube M, Gajraj H:** Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol. 63:80-2, 1989.
- 58- **Hastie KJ, Dickinson AJ, Ahmad R, Moisey CU:** Acute retention of urine: is trial without catheter justified? J R Coll Surg Edinb. 35: 225-7,1990.
- 59- **McNeill SA, Hargreave TB:** Members of the ALFAUR Study Group. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. J Urol. 171: 2316-20, 2004.
- 60- **Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al:** Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol. 158: 481-7, 1997.
- 61- **Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al:** Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: The health professional follow-up study. J Urol. 162: 376-82, 1999.
- 62- **Kolman C, Girman CJ, Jacobsen SJ, Lieber MM:** Distribution of post-void residual urine volume in randomly selected men. J Urol. 161:122-7, 1999.

- 63- **Roehrborn CG, Malice MP, Cook TJ, Girman CJ:** Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology*. 58: 210-6, 2001.
- 64- **Chan PSF, Wong WS, Chan LW, Cheng CW:** Can terazosin (alpha-blocker) relieve acute urinary retention and obviate the need for indwelling urethral catheter? *Br J Urol*. 77(Suppl 1): 7 [Abstract 26], 1996.
- 65- **Bowden E, Hall S, Foley SJ, Rundle JSH:** Tamsulosin in the treatment of urinary retention: A prospective, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 88 (Suppl 1): 77 [Abstract 148], 2001.
- 66- **Lucas M, Stephenson T, Vinod N:** Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol. Suppl* 1: 106 [Abstract 415], 2002.
- 67- **McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, et al:** Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: A prospective, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 84: 622-7, 1999.
- 68- **McNeill A, Naadimuthu A, Hargreave T:** Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention-preliminary results of the alfur study. *Eur Urol. Suppl* 2: 75 [Abstract 291], 2003.
- 69- **Shah T, Palit V, Biyani S, et al:** Randomized, placebo controlled, double blind study of alfuzosin SR in patients undergoing trial without catheter following acute urinary retention. *Eur Urol*. 42: 329-32, 2002.
- 70- **De Mey:** Alpha-1 blockers for BPH: Are there differences? *Eur Urol*. 36(Suppl 3): 52-63, 1999.
- 71- **UroXatral (alfuzosin) package insert:** New York, NY: Sanofi-Synthelabo; June 2003.
- 72- **Cardura [package insert]:** New York, NY: Pfizer, Inc; June 2000.
- 73- **Flomax [package insert]:** Ridgefield, Conn: Boehringer Ingelheim; 2002.
- 74- **Hytrin [package insert]:** North Chicago, IL: Abbott Laboratories; January 1999.
- 75- **Rouquier L, Claustre Y, Benavides J:** Alpha1-adrenoceptor antagonists differentially control serotonin release in the hippocampus and striatum: A microdialysis study. *Eur J Pharmacol*. 261: 59-64, 1994.
- 76- **Mottet N, Bressolle F, Delmas V, et al:** Prostatic tissue distribution of alfuzosin in patients with benign prostatic hyperplasia following repeated oral administration. *Eur Urol*. 44: 101-5, 2003.
- 77- **Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al:** Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Hypertension. 29: 8-14, 1997.
- 78- **Kirby RS, O'leary MP, Carson C:** Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin Standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction *BJU Int*. 95: 103-109, 2005.
- 79- **Kaplan SA, Gonzales RR, Te AE:** Combination of Alfuzosin and Sildenafil is Superior to Monotherapy in Treating Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. *Eur Urol*. Jan 16; [Epub ahead of print], 2007.
- 80- **Höfner K, Claes H, De Reijke TM, et al:** European Tamsulosin Study Group: Tamsulosin 0.4 mg daily effect on sexual function with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 36: 335-41, 1999.
- 81- **Demir Ö, Murat N, Aslan G, et al:** Effect of Doxazosin With and Without Rho-Kinase Inhibitor on Human Corpus Cavernosum Smooth Muscle in the Presence of Bladder Outlet Obstruction. *J Urol*. 175: 2345-2349, 2006.
- 82- **Mann T, Lutwak Mann C:** Male reproductive function and semen. Berlin: Springer-Verlag; 171-93, 1981.
- 83- **Buzelin JM, Delauche-Cavallier MC, Roth S, et al:** Clinical uroselectivity: evidence from patients treated with slow-release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction. *Br J Urol*. 79: 898-904, 1997.
- 84- **Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al:** Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*. 29: 155-67, 1996.
- 85- **Lepor H:** Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*. 51: 892-900, 1998.
- 86- **McKeage K, Plosker GL:** A review of the therapeutic use of the prolonged-release formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*. 62: 633-53, 2002.
- 87- **Narayan P, Lepor H:** Long Term, open-label phase III multicenter Study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 57: 466-70, 2001.
- 88- **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*. 335: 533-9, 1996.
- 89- **Zlotta AR, Schulman CC:** BPH and sexuality. *Eur Urol*. 36(Suppl 1): 107-112, 1999.
- 90- **Montvale NJ:** Prescribing information: Flomax (tamsulosin hydrochloride) capsules. In Physicians' Desk Reference. Medical Economics Company., 974-7, 2002.
- 91- **Hellstrom WJG, Sika SC:** Effects of Acute Treatment With Tamsulosin Versus Alfuzosin on Ejaculatory Function in Normal Volunteers. *J Urol*. 176: 1529-33, 2006.
- 92- **Hellstrom WJG, Sikka SC:** Alpha-blockers may adversely affect sperm parameters in healthy adult men, AUA, Atlanta, Abstract 1422, 2006.
- 93- **Hellstrom WJG:** Impact of BPH medical treatment on sexual function. Symposium; urogenital health: A new paradigm for male integrated care. Paper presented at: XXth Congress of the European Association of Urology; Istanbul, Turkey, March 17, 2005.
- 94- **Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, et al:** A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats, *BJU Int*. 93: 605-8, 2004.
- 95- **Tambaro S, Ruii S, Dessi C, et al:** Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: Relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther*. 312: 710-7, 2005.
- 96- **Pulito V, Li X, Varga SS, et al:** An investigation of the uroselective properties of four novel alpha 1a-adrenergic receptor subtype-selective antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 294: 224-9, 2000.

BPH'DE ALFA BLOKER
(Alpha Bloker in BPH)

- 97- **Andersson KE, Willie MG:** Ejaculatory dysfunction: Why all the alpha-blockers are not equal. BJU Int. 92: 876, 2003.
- 98- **Giuliani F, Bernabe BJ, Laurin M, et al:** Tamsulosin impairs bulbospongious muscle (BS) contractions induced by central injection of 8-hydroxy-2-(DI-N-Propylamino) Tetralin (8-OH-DPAT) in anaesthetised rats while alfuzosin does not. Eur Urol. 4: 141A, 2005.
- 99- **Giuliano FA, Clément P, Denys P, et al:** Comparison between tamsulosin and alfuzosin on the expulsion phase of ejaculation in rats. BJU Int. 98:876-9, 2006.
- 100- **Kwabe K:** Current status of research on prostate selective alpha-1 antagonists. Br J Urol. 81 (Suppl 1): 48-50, 1998.