

# ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

## DRUGS FOR TREATING BENIGN HYPERPLASIA OF PROSTATE

AVTOR / AUTHOR:

Izr. prof. dr. Janez Ilaš, mag. farm.  
Izr. prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.\*

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 LJUBLJANA

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: ales.obreza@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je definirana kot nerakavo povečanje prostate pri starejših moških zaradi proliferacije epiteljskih in gladkomišičnih celic, kar se pogosto kaže v simptomih spodnjih sečil. Prevalenca bolezni narašča s starostjo in je pod 15 % pri moških, mlajših od 40 let, 40 % nad šestdesetim letom in 80 % nad osemdesetim letom. Najpogostejše težave, ki se pojavijo pri BHP, so: večja pogostost uriniranja, pogosto uriniranje ponoči, spreminjanje jakosti curka in otežen začetek uriniranja. Čeprav

### POVZETEK

V prispevku je predstavljen pregled najpomembnejših sinteznih učinkovin, ki se uporabljajo za zdravljenje benigne hiperplazije prostate. Skoraj izključno se uporabljajo zdravilne učinkovine iz dveh skupin, antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in zaviralcev testosteron-5-alfa reduktaze. Na kratko bodo omenjene tudi nekatere druge učinkovine, ki so bile za namen lajšanja težav v zadnjem času opisane v strokovni in znanstveni literaturi.

### KLJUČNE BESEDE:

*benigna hiperplazija prostate, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze*

### ABSTRACT

The most important synthetic drugs used for treating benign hyperplasia of prostate are presented in the article. Active ingredients of two pharmacological groups are almost exclusively used, alpha-adrenoreceptor antagonists and testosterone-5-alpha reductase inhibitors. Briefly, some drugs, recently described in scientific and professional literature for the relief of symptoms are also mentioned.

### KEYWORDS:

benign hyperplasia of prostate, alpha-adrenoreceptor antagonists, testosterone-5-alpha reductase inhibitors

je BHP zelo redko nevarna za življenje, pa bistveno vpliva na kvaliteto življenja tarčne populacije. Lajšanje težav pri BHP je odvisno od njihove jakosti in je možno na več načinov. Pri lažjih težavah pri izločanju urina se navadno priporoča opazovanje in morebitna sprememba življenjskega sloga (telesna aktivnost, uživanje manj mastne in pekoče hrane...). Zdravila, ki so na voljo za lajšanje težav, uvrščamo v tri skupine: zdravila rastlinskega izvora, antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa in zaviralce testosteron-5-alfa reduktaze. Prva skupina bo predstavljena v ločenem prispevku, medtem ko se bomo tu osredotočili na preostali dve skupini. Kirurški posegi, ki se uporabijo zlasti, ko medikamentozno zdravljenje ni uspešno, v tem prispevku prav tako ne bodo zajeti (1–5). Po ATC klasifikaciji uvrščamo zdravila za zdravljenje BHP v skupino G04C, kjer so pred-



stavljene tri skupine, pri čemer so v skupino G04CA vključene tudi kombinacije:

G04C	<i>zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate</i>
G04CA	<i>antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa</i>
G04CA01	<i>alfuzosin</i>
G04CA02	<i>tamsulozin</i>
G04CA03	<i>terazosin</i>
G04CA04	<i>silodosin</i>
G04CA51	<i>alfuzosin in finasteride</i>
G04CA52	<i>tamsulozin in dutasteride</i>
G04CA53	<i>tamsulozin in solifenacin</i>
G04CB	<i>zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze</i>
G04CB01	<i>finasteride</i>
G04CB02	<i>dutasteride</i>
G04CX	<i>druga zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate</i>
G04CX03	<i>mepartricin</i>

Najpogosteje se uporabljajo antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, kar potrjujejo tudi rezultati pred kratkim objavljene obširne raziskave na Poljskem. Med 2567 v študijo naključno izbranimi moškimi, starejšimi od 65 let, so zdravili simptome BHP pri dobri četrtini (645 pacientov). Večina, 417 (65 %) jih je prejela zgolj antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, 65 (10 %) zaviralec testosteron-5-alfa reduktaze, 141 (22 %) pa kombinacijo obeh. Nekateri izmed pacientov (2 %) so poleg že prej omenjenih zdravil uporabljali tudi antiholinergike. Zdravila rastlinskega izvora je uporabljalo manj kot 10 % zdravljenih moških, 22 (3 %) jih je uporabljalo le ta zdravila (6).

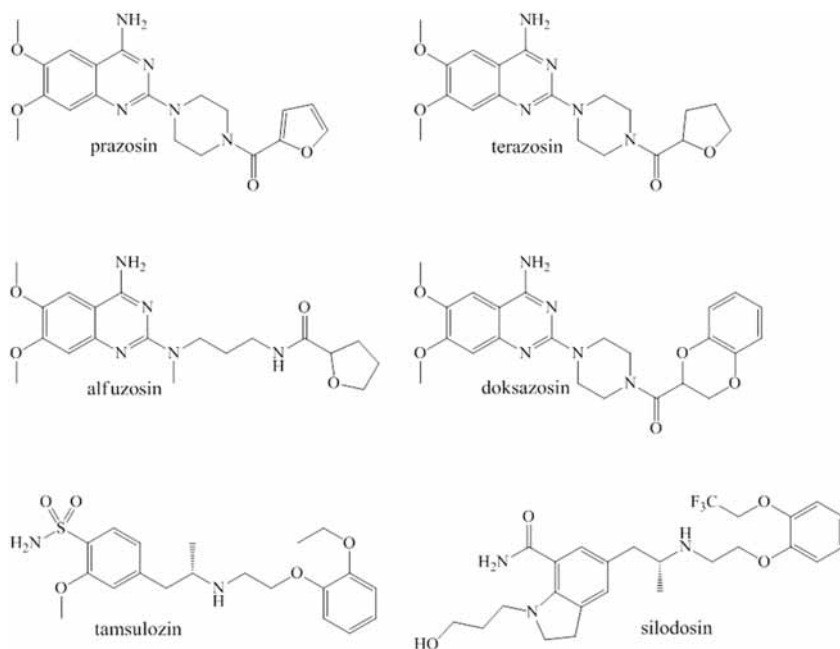
## 2 ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA

Zdravilne učinkovine prvega izbora pri zmernih do hudih simptomih BHP so selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub> (starejši prazosin, terazosin, doksazosin in novejši tamsulozin, alfuzosin in silodosin; Slika 1), ki zaradi zmanjšanja tonusa gladkih mišičnih celic prostate in vrata sečnega mehurja zmanjšajo obstrukcijo pretoka urina in olajšajo simptome spodnjih sečil, značilnih za BHP. Med podtipi receptorjev alfa<sub>1</sub> je v prostati največ, 70–80 % alfa<sub>1A</sub>, sledijo alfa<sub>1D</sub> (okrog 25 %), medtem ko je delež za regulacijo krvnega tlaka pomembnih alfa<sub>1B</sub> relativno ma-

jhen. Starejše učinkovine so bile za posamezne podtipe dokaj neselektivne in so bile najprej vpeljane v terapijo hipertenzije, šele kasneje tudi za lajšanje težav pri BHP. Z uvedbo uroselektivnih novejših antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub> so izgubile pomen in jih z izjemo terazosina v ATC klasifikaciji za to indikacijo ne zasledimo več. Učinkovine se med seboj ne razlikujejo bistveno po učinkovitosti, pač pa zaradi razlik v selektivnosti v neželenih učinkih, ki so sicer navadno blagi in jih večina bolnikov kljub uporabi ne opazi. Za doksazosin in terazosin so pogostejši znižanje arterijskega krvnega tlaka, utrujenost, vrtoglavice in hipostenija, za tamsulozin pa motnje ejakulacije. Pri zdravljenju z antagonisti receptorjev alfa ne pride do zmanjšanja prostate in preprečitve njene rasti (4, 7-10).

Terazosin, kot klasični predstavnik 4-aminokinazolinskih antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, se lahko uporablja za lajšanje blagih do srednje močnih težav pri BHP pri pacientih, ki lahko prenašajo morebitne neželene učinke na kardiovaskularnem sistemu (hipotenzijo) zaradi neselektivnosti učinkovine za posamezne podtipe receptorjev alfa<sub>1</sub>. Strukturno se le malenkostno razlikuje od preostalih starejših antagonistov alfa<sub>1</sub>, saj se od prve uporabljene učinkovine prazosina razlikuje le po nasičenem furanskem obroču. Po peroralni aplikaciji se skoraj popolnoma absorbira iz prebavnega trakta, podobno kot ostali predstavniki se v veliki meri, več kot 90 %, veže na plazemske beljakovine in ima biološki razpolovni čas približno 12 ur. Več kot polovica se ga izloči iz organizma z blatom, manj kot 40 % pa z urinom, večinoma v obliki metabolitov. Produkti O-dealkiliranja se lahko nadalje konjugirajo z glukuronsko kislino, produkti N-dealkiliranja pa so strukturno podobni alfuzosinu, saj se odpre piperazinski obroč. Najpogostejši neželeni učinki uporabe terazosina pri BHP so posturalna hipotenzija, utrujenost, vrtoglavice, astenija, glavobol in so redkejši kot pri uporabi učinkovine za zniževanje krvnega tlaka, kjer so tudi odmerki višji (7, 10, 11).

Alfuzosin je novejši predstavnik 4-aminokinazolinskih derivatov, ki se od starejših zdravilnih učinkovin razlikuje po odprtem piperazinskem obroču in posledično manj rigidnem skeletu. Zaradi selektivnega antagonističnega delovanja na alfa<sub>1</sub> receptorjih v spodnjem urinarnem traktu je učinkovina uporabna le za lajšanje simptomov BHP in ima manj izraženo hipotonično delovanje. Biološka uporabnost po peroralni aplikaciji znaša 50-65 %, v nekoliko manjši meri se veže na plazemske beljakovine in ima od vseh opisanih predstavnikov najkrajši biološki razpolovni čas okrog 8 ur. Med metaboličnimi reakcijami znova prevladujeta O- in N-



Slika 1: Strukture antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa.  
 Figure 1: Structures of alpha-adrenoreceptor antagonists.

dealkiliranje pod vplivom CYP3A4. Neželeni učinki se pojavijo v manj kot 10 % primerov uporabe alfuzosina, najpogosteje kot utrujenost, vrtoglavica, sinusitis, ortostatska hipotenzija (7, 12).

Tamsulozin je 4-sulfamoylfeniletilaminski, silodosin pa indolkarboxamidni selektivni antagonist na  $\alpha_{1A}$  podtipu adrenergičnih receptorjev. Učinkovini imata podobne farmakokinetične lastnosti kot ostali antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Med metaboličnimi reakcijami je zopet najpomembnejše O-dealkiliranje, možne so tudi hidroksilacije na aromatskem obroču, v vsakem primeru pa se fenolne –OH skupine lahko konjugirajo do glukuronidov ali sulfatov. Tamsulozin je edini predstavnik, pri katerem je glavna pot izločanja z urinom (75 %). Neželeni učinki so podobni za obe zdravilni učinkovini. Pojavljajo se glavoboli, motnje ejakulacije, rinitis, astenija, zmanjšan libido, poveča se nagnjenost k infekcijam (8, 13, 14).

### 3 ZAVIRALCI TESTOSTERON-5-ALFA REDUKTAZE

Moški spolni hormoni (androgeni) imajo ključno vlogo pri razvoju, rasti in delovanju prostate. Povečane vrednosti an-

drogenov med puberteto povzročijo bistvene spremembe tkiva prostate, tudi samo delovanje žleze pri odraslem, je pod nadzorom androgenih hormonov. V parietalnih celicah prostate se testosteron in dihidrotestosteron vežeta na androgenski receptor. Medtem ko je hitrost asociacije za oba hormona primerljiva, dihidrotestosteron z receptorja disocira počasneje. Poleg tega je receptor z vezanim dihidrotestosteronom v konformaciji, ki je bolj rezistentna na proteolizo (15), tako da je dihidrotestosteron v največji meri odgovoren za hormonsko nadzorovanje delovanja prostate.

Glavna vloga 5-alfa reduktaz je, da s pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron ojača androgeni signal v tkivih, kjer je encim prisoten, najbolj izrazito je to v tkivih prostate. Z zaviranjem delovanja 5-alfa reduktaze se zmanjša raven dihidrotestosterona s hkratnim povečanjem ravni testosterona. Študije so pokazale, da je porast ravni testosterona v prostati manjši, kot pa je zmanjšana raven dihidrotestosterona v prostati. Upošteva jo še manjšo aktivnost testosterona v primerjavi z dihidrotestosteronom na celice prostate je skupen učinek zelo zmanjšano delovanje androgenov na prostato (16).

Zaviralci 5-alfa reduktaze za razliko od antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa preprečujejo povečanje prostate ali jo lahko celo zmanjšajo. Uporabljajo se pri občutno po-

večani prostati ( $> 40 \text{ cm}^3$ ), izboljšanje pa nastopi z zakasnitvijo, to je v treh do šestih mesecih. Zdravilni učinkovini, ki se uporabljata, sta finasterid in dutasterid, njune glavne značilnosti pa so povzete v Tabeli 1.

Finasterid spada v skupino 4-azasteroidov, po peroralni aplikaciji se ga absorbira do 63 %, 90 % je vezanega na plazemske beljakovine in doseže maksimalno plazemsko koncentracijo v 8 urah. Učinkovina se oksidativno metaboliza pod vplivom citokroma P450 3A4, iz organizma se izloča z blatom (59 %) in z urinom (39 %). Glavni neželeni učinek njegove uporabe je impotenca, ki se pojavi pri 8,1 % pacientov v prvem letu. Kot zanimivost naj navedemo, da se finasterid v odmerku 1 mg na dan uporablja tudi za zdravljenje plešavosti moškega tipa (androgena alopecija) (8, 17).

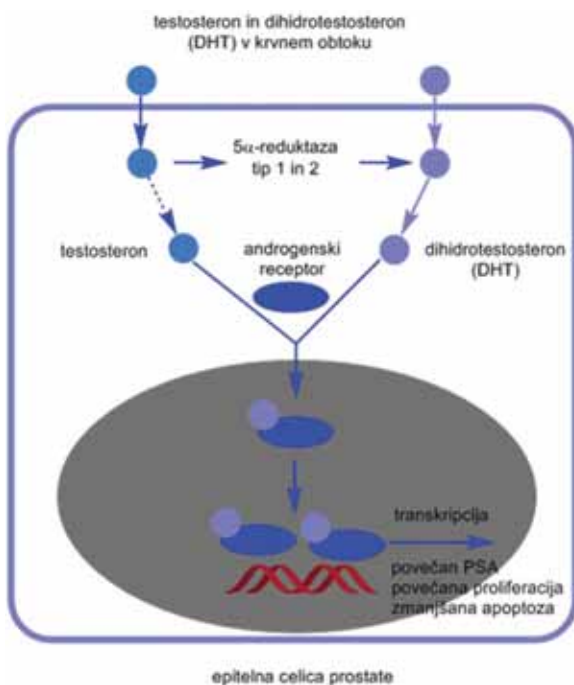
Dutasterid prav tako spada v skupino 4-azasteroidov, razlikuje se po 3,5 bis(trifluorometil)fenilnem substituentu na mestu 17. Absorpcija je primerljiva kot pri finasteridu (60 %), 99 % ga je vezanega na plazemske beljakovine in doseže maksimalno plazemsko koncentracijo po 3 urah. Učinkovina se metabolizira pod vplivom CYP3A4 in CYP3A5, iz organizma pa se izloča večinoma z blatom. Glavni stranski učinek je prav tako impotenca, ki se pojavi pri manjšem številu pacientov (4.7 %) kot pri finasteridu (18).

Tabela 1: Primerjava lastnosti finasterida in dutasterida.

Table 1: Comparison of finasteride and dutasteride properties.

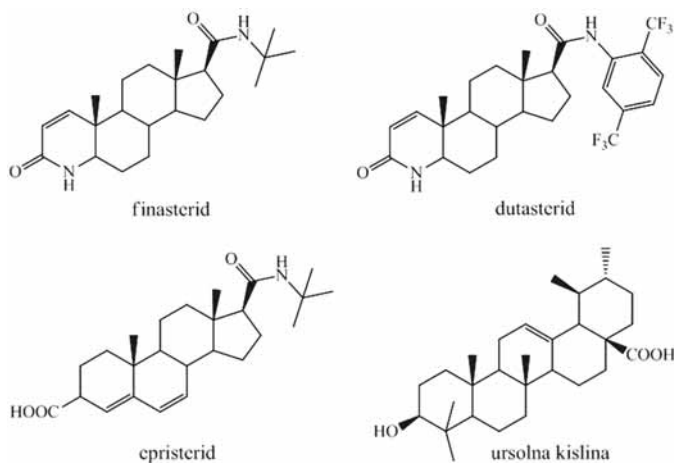
UČINKOVINA	finasterid	dutasterid
Razpolovni čas	6 ur	5 tednov
Biološka uporabnost	65 %	60 %
Vezava na plazemske beljakovine	90 %	99 %
Selektivnost zaviranja 5-AR	tip 2	tip 1 in tip 2
IC <sub>50</sub> – 5-AR tip 1	313 nM	3,9 nM
IC <sub>50</sub> – 5-AR tip 2	11 nM	3,8 nM
Odmerek/dan	5,0 mg	0,5 mg
Znižanje plazemske koncentracije DHT	70 %	90 %

Finasterid in dutasterid se metabolizirata s CYP3A4, posledično lahko zaviralci CYP3A4, kot so ritonavir, ketokonazol, verapamil, diltiazem, cimetidin in ciprofloksacin povečajo plazemsko koncentracijo teh dveh učinkovin. Številne učinkovine z zaviralnim delovanjem na 5-alfa reduktazo (epristerid, izonsterid, lapisterid, turosterid, bekslosterid) so prešle v II ali III fazo kliničnega preizkušanja, vendar v končni fazi niso prišle na tržišče (19). Ursolna kislina je petciklična spojina, rastlinskega izvora z blagim zaviralnim delovanjem na testosteron-5-alfa reduktazo (20).



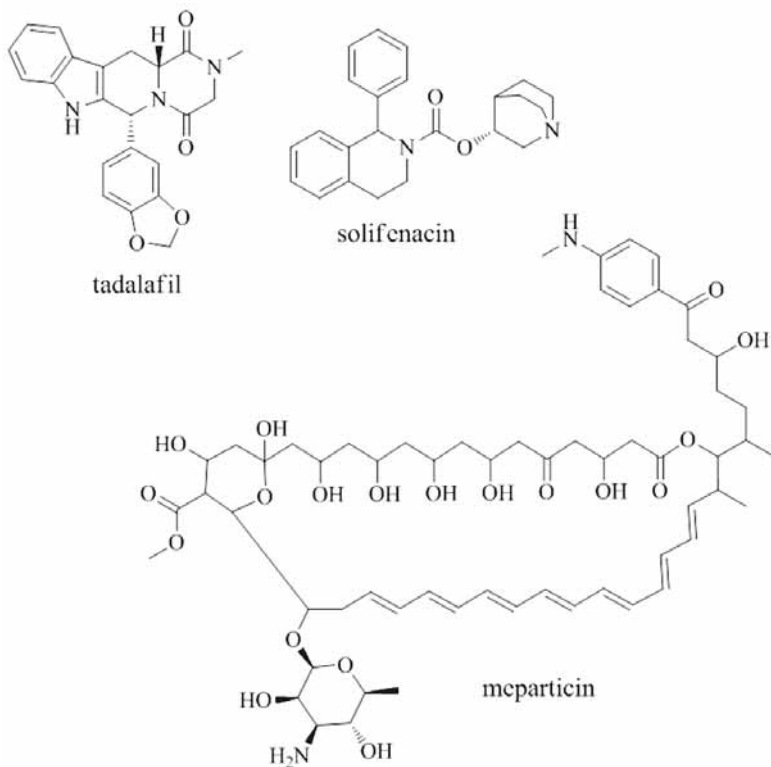
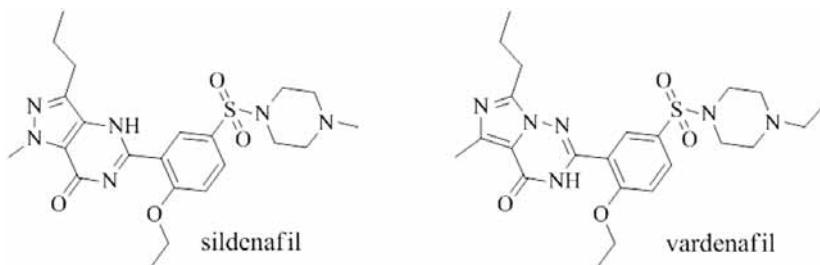
Slika 2: Vloga testosteron-5-alfa reduktaze pri pretvorbi testosterona v dihidrotestosteron.

Figure 2: Role of testosterone-5-alfa reduktaze in transformation of testosterone to dihydrotestosterone.



Slika 3: Strukture zaviralcev testosteron-5-alfa reduktaze.

Figure 3: Structures of testosterone-5-alpha reductase inhibitors.



Slika 4: Strukture ostalih zdravilnih učinkovin za lajšanje težav pri benigni hiperplaziji prostate.

Figure 4: Structures of other active ingredients for alleviating symptoms of benign hyperplasia of prostate.

## 4 KOMBINIRANO LAJŠANJE TEŽAV PRI BENIGNI HIPERPLAZIJI PROSTATE

Za lajšanje težav, povezanih z benigno hiperplazijo prostate se lahko poleg enega zdravila uporablja tudi kombinacija dveh, najpogosteje prej obravnavanih antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in zaviralcev testosteron-5-alfa reduktaze. Rezultati obsežne dvojno slepe, randomizirane študije z oznako MTOPS (Medical therapy of prostatic symptoms) in več kot 3000 sodelujočimi starejšimi moškimi so pokazali, da sta obe skupini zdravil uspešni pri lajšanju simptomov spodnjih sečil, zaradi različnega mehanizma delovanja pa je bila kombinacija še uspešnejša od posameznih zdravil. Nekatero manjše študije, npr. PRE-DICT, prednosti kombinirane terapije niso nedvoumno potrdile (21-23).

Poleg najbolj običajnih kombinacij so relativno pogoste tudi kombinacije antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in antiholinergikov. Antiholinergiki lajšajo simptome pri prekomerno razdraženem sečnem mehurju. Večina spodaj naštetih antiholinergikov je bila preverjena v 12 tednov trajajočih dvojno slepih, randomiziranih kliničnih študijah, kjer so potrdili njihovo učinkovitost in varnost. Na splošno se učinkovine dobro prenašajo, neželeni učinki so redki in navadno blagi in značilni za uporabo antiholinergikov (24). Po ATC klasifikaciji se v skupino G04BD uvrščajo zdravilne učinkovine, ki večinoma delujejo kot antagonisti na muskarinskih receptorjih (izjemi sta starejši in praktično obsoletni meladrazin in novejši mirabegron, ki je agonist adrenergičnih receptorjev beta<sub>3</sub>):

<i>G04BD</i>	<i>zdravila za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence</i>
<i>G04BD01</i>	<i>emepromium</i>
<i>G04BD02</i>	<i>flavoksat</i>
<i>G04BD03</i>	<i>meladrazin</i>
<i>G04BD04</i>	<i>oksibutinin</i>
<i>G04BD05</i>	<i>terodilin</i>
<i>G04BD06</i>	<i>propiverin</i>
<i>G04BD07</i>	<i>tolterodin</i>
<i>G04BD08</i>	<i>solifenacin</i>
<i>G04BD09</i>	<i>tropium</i>
<i>G04BD10</i>	<i>darifenacin</i>
<i>G04BD11</i>	<i>fezoterodin</i>
<i>G04BD12</i>	<i>mirabegron</i>

## 5 ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE5)

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), kot so sildenafil, tadalafil, vardenafil se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije. Tadalafil pa je registriran tudi za zdravljenje BHP. Zaviralci PDE5 povečajo znotrajcelično koncentracijo cGMP, kar poveča relaksacijo gladkih mišic in poveča krvni pretok v tkivu. Priporočen enkratni dnevni odmerek tadalafila je 5 mg za zdravljenje BHP. Absorpcija tadalafila variira, 94 % ga je vezanega na plazemske beljakovine, razpolovni čas je 17,5 ur, po metabolizmu s CYP3A4 se večinoma izloči s blatom (61 n%) in v manjšem deležu s urinom (36 %) (25).

## 6 ZDRAVILNE UČINKOVINE V FAZI KLINIČNIH PREIZKUŠANJ

Topsalizin (*PRX302*) je rekombinantno modificiran bakterijski protein proaerolizin, kjer je naravno mesto hidrolize modificirano, da ga lahko cepi le za prostato specifičen antigen (PSA). Po cepitvi vezi se sprost C-terminalni peptid, toksin. Sproščeni peptid tvori heptamere, ki se vgradijo v celično membrano in porušijo njeno strukturo, kar vodi do smrti celic prostate. Ključna lastnost topsalizina je, da se lahko aktivira le v prostati in na ta način doseže veliko tkivno specifičnost. Trenutno poteka III faza kliničnih preizkušanj, kjer paciente zdravijo z enkratno intraprostatico injekcijo. V fazi II kliničnih preizkušanj, niso zabeležili erektilne disfunkcije kot neželenega učinka (26).

Mepartricin je polsintezni makrolidni antibiotik, ki se uporablja za lajšanje težav pri benigni hiperplaziji prostate. Mepartricin je v študijah na podganah signifikantno zmanjšal maso prostate in znižal plazemski nivo estradiola, medtem ko bistveno ni vplival na serumske koncentracije testosterona. Uporaba mepartricina je vodila v znižanje ravni izražanja estrogenih receptorjev in zvišanje ravni izražanja adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> v prostati. Slednje privede do relaksacije gladkih mišičnih celic prostate (27).



# 7 REFERENCE

1. Emberton M, Andriole GL, De la Rosette J, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003; 61: 267-273.
2. Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, et al. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 786-790.
3. Židanik S. Obravnava bolnikov z benigno hiperplazijo prostate pri zdravnikih splošne medicine. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 411-415.
4. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: An overview. *Rev Urol* 2005; 7: S3-S14.
5. Priest R, Garzotto M, Kaufman J, et al. Benign prostatic hyperplasia: A brief overview of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Tech Vasc Interventional Rad* 2012; 15: 261-264.
6. Praisner A, Chudek J, Szybalska A, et al. Socioeconomic profile of elderly Polish men treated for benign prostate hyperplasia: Results of the population-based PolSenior study. *Eur Geriatr Med* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2014.08.004>.
7. AHFS Drug information 2009, American society of health-system pharmacists, ZDA, 2009.
8. Tatro DS, Borgsdorf LR. A to Z drug facts. Wolters Kluwer business, St. Louis, ZDA, 2006.
9. Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 1081-1088.
10. Eri LM, Tveter KJ.  $\alpha$ -Blokade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 154: 923-934.
11. Boyle P, Robertson C, Manski R, et al. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Adult Urol* 2001; 58: 717-727.
12. McVary KT. Alfuzosin for symptomatic benign prostate hyperplasia: Long-term experience. *J Urol* 2006; 175: 35-42.
13. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al. Rapid efficacy of the highly selective  $\alpha$ 1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2013; 189: S122-S128.
14. Tršinar B. Tamsulozin - novo zdravilo za zdravljenje benigno hiperplazije prostate. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 733-737.
15. Zhou ZX, Lane MV, Kemppainen JA et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Molecular Endocrinology* 1995; 9: 208-218.
16. Izumi K, Mizokami A, Lin W, et al. Androgen Receptor Roles in the Development of Benign Prostate Hyperplasia. *Am J Pathol* 2013; 182: 1942-1949.
17. Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003; 61: 354-358.
18. Page ST, Hirano L, Gilchrist J. et al. Dutasteride Reduces Prostate Size and Prostate Specific Antigen in Older Hypogonadal Men With Benign Prostatic Hyperplasia Undergoing Testosterone Replacement Therapy. *J Urol* 2010; 186: 191-197.
19. Sun Z, Wu H, Wang M, et al. The mechanism of epristeride against benign prostatic hyperplasia. *Eur J Pharmacol* 1999; 371: 227-233.
20. Shin I, Lee M, Jung D, et al. Ursolic acid reduces prostate size and dihydrotestosterone level in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 884-888.
21. McConnell JD. The long-term effect of doxazosine, finasteride and combination therapy on the clinical progression of BPH. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98.
22. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007; 29: 387-398.
23. Tršinar B. Kombinirano zdravljenje bolnikov z benigno hiperplazijo prostate. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 697-701.
24. Obata J, Matsumoto K, Yamanaka H, et al. Who would benefit from solifenacin add-on therapy to tamsulosin for overactive bladder symptoms associated with benign prostatic hyperplasia? *LUTS* 2013; 5: 145-149.
25. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, et al. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2013; 63: 506-516.
26. Elhilali MM, Pommerville P, Yocum RC, et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Vehicle Controlled, Multicenter Phase IIIb Clinical Trial of the Pore Forming Protein PRX302 for Targeted Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2013; 189: 1421-1426.
27. Wang C, Du X, Yang R, et al. The prevention and treatment effects of tanshinone IIA on oestrogen/ androgen-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *J Steroid Biochem* 2014; 145: 28-37.

