

Strokovni prispevek/Professional article

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z BENIGNO HIPERPLAZIJO PROSTATE

COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC
HYPERPLASIA

Bojan Tršinar

Klinični oddelek za urologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2006-06-15, sprejeto 2006-08-26; ZDRAV VESTN 2006; 75: 697-701

Ključne besede *benigna hiperplazija prostate; kombinirana terapija; finasterid; tamsulozin*

Izvleček

Izhodišča *Namen programa opazovanja bolnikov s težavami z mokrenjem (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) zaradi benigne hiperplazije prostate (BHP) (LUTS/BHP) je bil pridobiti dodatne farmakoepidemiološke podatke o varnosti in učinkovitosti kombiniranega zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom.*

Metode *Program opazovanja moških z diagnosticirano BHP je potekal v uroloških ambulantah po Sloveniji od aprila 2004 do novembra 2005. V odprtem programu so zdravniki v okviru rednega zdravljenja v ambulantah opazovali 1173 bolnikov, pri katerih so se odločili za zdravljenje LUTS/BHP s kombiniranim zdravljenjem s finasteridom 5 mg/dan in tamsulozinom 0,4 mg/dan. Za vsakega opazovanega bolnika so morali izpolniti Mednarodni vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov BHP (IPSS – International Prostatic Symptom Score) in Vprašalnik o oceni kakovosti življenja (QL) ter izmeriti pretok seča in volumen prostate ob izhodišču in po šestih mesecih zdravljenja. Zabeležiti so morali tudi morebitne neželene učinke zdravljenja. Za statistično analizo podatkov smo uporabili enosmerni Studentov t-test.*

Rezultati *Kombinirano zdravljenje s finasteridom in tamsulozinom so bolniki dobro prenašali. 89 (7,6 %) bolnikov je prenehalo jemati zdravila zaradi nezadovoljivega učinka ali pa zaradi neželenih učinkov zdravil. Po šestih mesecih zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom so bili seštevek točk v vprašalniku IPSS, v vprašalniku QL in volumen prostate značilno nižji ($p < 0,0001$), pretok seča pa značilno višji ($p < 0,0001$) v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.*

Zaključki *Kombinirano zdravljenje bolnikov z LUTS/BHP s finasteridom in tamsulozinom je učinkovito in varno.*

Key words *benign prostatic hyperplasia; combination therapy; finasteride; tamsulosin*

Abstract

Background *The purpose of observational program of patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) because of benign prostatic hyperplasia (BPH) (LUTS/BPH) was to acquire additional pharmaco-epidemiological data on the safety and efficacy of combination therapy with finasteride and tamsulosin.*

Methods *Observational program of men with BPH was conducted in urological outpatient clinics in Slovenia from April 2004 until November 2005. In open-label, non-interventional program 1173 patients were observed, who had been treated because of LUTS/BPH with com-*

combination therapy with finasteride and tamsulosin, in the framework of common treatment. At baseline and after six months of treatment for each patient the International Prostatic Symptom Score (IPSS) questionnaire and assessment of quality of life (QL) were filled in. In addition, urinary flow rate and prostate volume were determined. Adverse effects of drugs were reported spontaneously. For statistical analysis the Student's t-test was performed.

- Results** *Combination therapy with finasteride and tamsulosin was well tolerated. 89 (7.6 %) patients discontinued with medication because of lack of efficacy or because of adverse effects of drugs. Symptom score, assessment of quality of patients' lives and volume of prostates were significantly lower ($p < 0.0001$), while urinary flow rate was significantly higher ($p < 0.0001$) after six months of treatment with finasteride and tamsulosin.*
- Conclusions** *Combination therapy of patients with LUTS/BPH with finasteride and tamsulosin is effective and safe.*

Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je počasna, vendar kronična progresivna bolezen (1). Je del normalnega staranja moškega in je najpogostejši vzrok za neprijetne simptome mokrenja (LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms) (2). Več kot 50 % moških, starih nad 50 let, ima LUTS zaradi povečane prostate (LUTS/BHP).

LUTS/BHP se klinično kažejo v iritativnih (dizurija, urgentno in pogostejše mokrenje, nokturija) ali obstruktivnih simptomih (slabši ali prekinjajoči se curek seča, napenjanje med mokrenjem).

LUTS/BHP se pojavljajo zaradi statične in dinamične komponente odtočne motnje izpod sečnega mehurja (BOO - Bladder Outlet Obstruction). Anatomska ali statična komponenta je hiperplastično tkivo prostate, dinamična komponenta pa je posledica povečane napetosti gladke mišice v prostatični kapsuli in na vratu sečnega mehurja. Dinamično komponento infravezikalne odtočne motnje vzdržuje stimulacija alfa-1 adrenergičnih receptorjev preko simpatičnega živčnega sistema, nastanek statične komponente BOO (pojav in rast adenoma prostate) pa je pogojen s hormonskimi vplivi, primarno s preobrazbo testosterona (T) v dihidrotestosteron (DHT) (3).

Simptomi infravezikalne odtočne motnje lahko močno vplivajo na kakovost življenja teh bolnikov in na njihove dnevne dejavnosti. Manj pogosto pa povzroča BHP akutni zastoj seča, potrebo po kirurškem zdravljenju, uhajanje seča, ponavljajoče se okužbe sečil ali hudo okvaro ledvic (4).

Namen zdravljenja LUTS/BHP je predvsem zmanjšati neprijetne simptome in znake mokrenja ter izboljšati kakovost življenja tem bolnikom. Bolnikom z blagimi simptomi mokrenja priporočamo le opazovanje, bolnikom s hudimi težavami in z zapleti zaradi BHP pa standardno operacijo (transuretralno resekcijo prostate - TURP). Bolniki z zmernimi simptomi mokrenja lahko izbirajo med zdravljenjem z zdravili ali eno od minimalno invazivnih metod (termoterapijo, TUNA in podobno) (5).

Za medikamentno zdravljenje LUTS/BHP uporabljamo predvsem zaviralce 5-alfa reduktaze in antagoniste alfa-adrenergičnih receptorjev. Zaviralci 5-alfa re-

duktaze (finasterid, dutasterid) preprečujejo preobrazbo T v DHT, kar vodi zaradi epitelijske atrofije v zmanjšanje volumna prostate in tako v zmanjšanje statične komponente BOO (4). Antagonisti alfa-adrenergičnih receptorjev (terazosin, doksazosin, tamsulozin, alfuzosin) pa zmanjšujejo napetost gladkih mišic v prostatični kapsuli in v vratu sečnega mehurja, kar privede do znižanja dinamične komponente BOO (6). Več kratkotrajnih in srednje trajajočih kliničnih raziskav je potrdilo, da so različni antagonisti alfa adrenergičnih receptorjev učinkoviti v izboljšanju simptomov mokrenja in v pretoku seča (7-10).

V štiri leta trajajoči raziskavi so McConnell in sod. (11) dokazali, da finasterid zmanjša tveganje za pojav akutnega zastoja seča in potrebo po operaciji pri bolnikih z LUTS/BHP za več kot 50 %.

V dveh enoletnih kliničnih raziskavah so zaključili, da kombinirano zdravljenje bolnikov z LUTS/BHP s finasteridom in antagonisti alfa adrenergičnih receptorjev ni učinkovitejše od posameznega zdravila glede na izboljšanje simptomov mokrenja in pretoka seča (12, 13).

Študija MTOPS (14) je bila izvedena z namenom, da bi ugotovili, ali zdravljenje z doksazosinom in s finasteridom, posamično ali v kombinaciji, lahko upočasnijo ali celo prepreči klinično napredovanje BHP. Študija je pokazala, da je bilo kombinirano zdravljenje z doksazosinom in s finasteridom varno in je zmanjšalo tveganje kliničnega napredovanja BHP bolj kot zdravljenje s posameznim zdravilom. Kombinirano zdravljenje in zdravljenje s finasteridom je zmanjšalo tveganje za akutni zastoj seča in potrebo po operacijskem zdravljenju bolnikov z BHP.

Namen našega programa opazovanja bolnikov z LUTS/BHP je bil pridobiti dodatne farmakoepidemiološke podatke o varnosti in učinkovitosti njihovega kombiniranega zdravljenja s finasteridom in z antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev tamsulozinom.

Metode

Načrt programa in trajanje

Program opazovanja bolnikov je bil odprt, neintervenijski in je trajal od aprila 2004 do novembra

2005. V programu je sodelovalo 42 slovenskih urologov. Vsak zdravnik je opazoval od 20 do 40 bolnikov z LUTS/BHP, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje s kombinacijo 5 mg finasterida in 0,4 mg tamsulozina enkrat dnevno. Za vsakega bolnika je bilo treba izpolniti Mednarodni vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov BHP (IPSS) (razpon 0–35 točk), Vprašalnik o oceni kakovosti življenja (QL) (razpon 0–6 točk), zabeležiti maksimalni pretok seča in volumen prostate na prvem in na kontrolnem obisku po šestih mesecih zdravljenja. Volumen prostate se je določal bodisi s transrektalnim ali pa s transabdominalnim ultrazvokom. Skupno so v programu opazovali 1173 moških z BHP.

Spremljanje varnosti zdravljenja

V primeru, da je bolnik poročal o neželenih učinkih zdravil, je zdravnik v skladu z zakonom o tem poročal Centru za spremljanje neželenih učinkov zdravil.

Zaupnost osebnih podatkov

Na obrazcih, ki so jih izpolnjevali zdravniki, so bili od bolnikovih osebnih podatkov navedeni začetnice bolnikovega osebnega imena in starost. Pri analizi podatkov in prikazu rezultatov bolnikov ni bilo mogoče identificirati. Dostop do zdravstvene dokumentacije bolnikov so imeli le lečeči zdravniki.

Statistične metode

Za primerjavo vrednosti opazovanih parametrov pred in po zdravljenju je bil uporabljen enostranski Studentov t-test.

Rezultati

Izhodiščne lastnosti 1173 moških z BHP, ki so bili vključeni v program opazovanja bolnikov, so prikazane v Razpredelnici 1.

Razpr. 1. Izhodiščne lastnosti 1173 moških z BHP.

Table 1. Basic criterium of 1173 men with BHP.

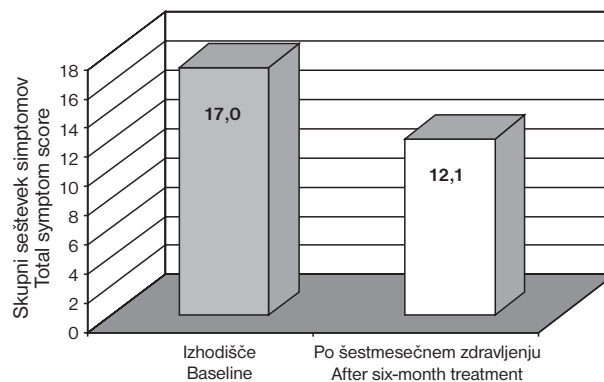
Lastnosti Characteristics	Povprečje ± SD Average ± SD
Starost (leta) Age (years)	66,1 ± 8,2
Seštevek točk simptomov mokrenja (IPSS) IPSS symptom score	17,0 ± 5,2
Volumen prostate (ml) Prostate volume (ml)	46,2 ± 19,5
Maksimalni pretok urina (ml/s) Maximal urinary flow rate (ml/s)	11,4 ± 7,6

SD = Standardna deviacija / Standard deviation

Po šestih mesecih zdravljenja je bila povprečna ocena kakovosti življenja bolnikov 2,1 točke. Kakovost življenja bolnikov se je po koncu zdravljenja s kombinacijo finasterida in tamsulozina v povprečju izboljšala za 1,6 točke, kar predstavlja 43-odstotno izboljša-

nje v primerjavi s povprečno izhodiščno vrednostjo ($p > 0,0001$).

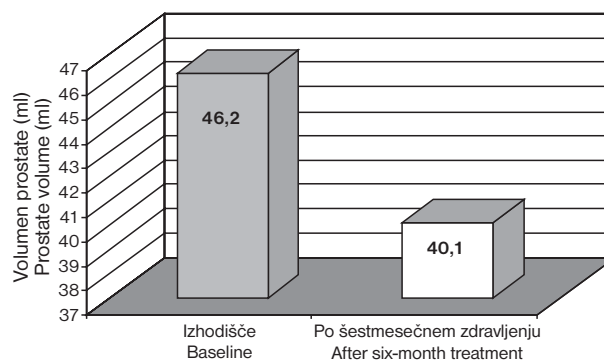
Skupni seštevek točk simptomov mokrenja (IPSS) se je po šestmesečnem zdravljenju zmanjšal za povprečno 4,9 točke, kar je za 29 % manj v primerjavi s povprečno izhodiščno vrednostjo ($p < 0,0001$) (Sl. 1).



Sl. 1. Povprečni skupni seštevek simptomov (IPSS) ob izhodišču in po šestih mesecih zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom.

Figure 1. Average total symptom score (IPSS) at baseline and after six-month treatment with finasteride and tamsulosin.

Volumen prostate se je bolnikom povprečno zmanjšal za 6,1 ml, kar je za 13 % manj glede na izhodiščne vrednosti ($p < 0,0001$) (Sl. 2).

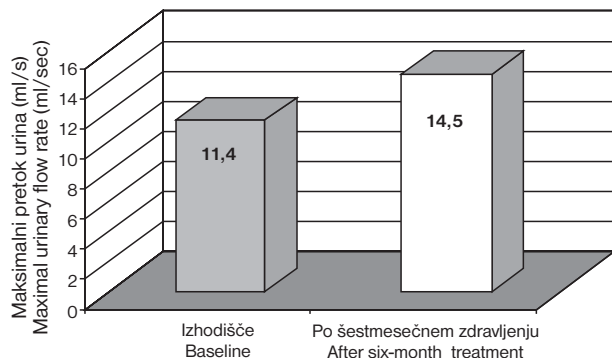


Sl. 2. Povprečni volumen prostate (ml) ob izhodišču in po šestih mesecih zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom.

Figure 2. Average prostate volume (ml) at baseline and after six-month treatment with finasteride and tamsulosin.

Maksimalni pretok seča se je v povprečju izboljšal za 3,1 ml/s, kar je 27-odstotno izboljšanje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ($p < 0,0001$) (Sl. 3).

Kombinirano zdravljenje s finasteridom in tamsulozinom so bolniki na splošno dobro prenašali. Od vseh bolnikov, ki smo jih opazovali v programu, je 7,6 % bolnikov zdravljenje prekinilo. Vzroki za prekinitvev so bili različni in so navedeni v Razpredelnici 2.



Sl. 3. Povprečni maksimalni pretok seča (ml/s) ob izhodišču in po šestih mesecih zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom.

Figure 3. Average maximal urinary flow rate (ml/sec) at baseline and after six-month treatment with finasteride and tamsulosin.

Razpr. 2. Vzroki za prenehanje zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom.

Table 2. Causes for discontinuation of therapy with finasteride and tamsulosin.

Vzroki Causes	Število bolnikov Number of patients
Nezadovoljiv učinek zdravil Unsatisfactory effect of drugs	9 (0,8 %)
Napotitev na operacijo Need for operation	21 (1,7 %)
Akutna retenca urina Acute urinary retention	3 (0,3 %)
Retrogradna ejakulacija Retrograde ejaculation	2 (0,2 %)
Eretilna disfunkcija Erectyle dysfunction	1 (0,1 %)
Bolnik ni prišel na kontrolni obisk Patient did not come for a follow-up visit	53 (4,5 %)

Razpravljanje

V Sloveniji imamo že precejšnje lastne izkušnje pri zdravljenju LUTS/BHP z zdravili. Ugotovili smo, da zdravljenje z antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev tamsulozinom ali z inhibitorjem 5 alfa reduktaze finasteridom izboljša simptome mokrenja in pretok seča (15, 16). Prav tako je znano, da finasterid zmanjšuje tveganje za akutni zastoj seča in potrebo po kirurškem zdravljenju BHP (17). Raziskava MTOPS pa je prva nedvoumno dokazala, da zdravljenje LUTS/BHP s kombinacijo zdravil (z zaviralcem 5 alfa reduktaze in z antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev) izboljša simptome mokrenja bolj kot pa posamično zdravilo (14).

V raziskavi MTOPS, ki je bila randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana, je sodelovalo 3047 moških z LUTS/BHP, sama raziskava pa je trajala povprečno 4 leta in pol. Starost bolnikov v raziskavi je bila 57–68 let (povprečno 62 let). Povprečna vrednost točk IPSS ob začetku zdravljenja je bila 17 (12–21), volumna prostate pa 31 ml (23–43,8 ml). 16 % bolnikov je imelo volumen prostate manjši od 20 ml, 31 %

pa večji od 40 ml. Maksimalni pretok seča je bil 10,6 ml/s (8,5–12,5 ml/s), celokupni PSA (prostatični specifični antigen) pa 1,6 ng/ml (0,8–3,8 ng/ml).

Pri nas smo 6 mesecev opazovali 1173 bolnikov, pri katerih smo se odločili za kombinirano zdravljenje LUTS/BHP. Povprečna starost naših bolnikov je bila 66,1 leta (58–74 let). Povprečne vrednosti volumna njihove prostate so bile 46,2 ml, maksimalnega pretoka seča 11,4 ml/s, celokupnega PSA pa 2,33.

Iz podatkov je razvidno, da so bili naši bolniki primerljivi z bolniki, ki so sodelovali v študiji MTOPS. Glavna razlika se je pokazala le v velikosti volumna njihove prostate, saj smo se pri nas odločili za kombinirano zdravljenje le pri tistih bolnikih, ki so imeli v povprečju večjo prostato (v povprečju za 12 ml večjo od bolnikov v raziskavi MTOPS).

Bolnike v raziskavi MTOPS so zdravili z antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev doksazosinom (4–8 mg/dan), z inhibitorjem 5 alfa reduktaze finasteridom 5 mg/dan, s kombinacijo obeh zdravil ali pa s placebom. Naši bolniki so prejeli kombinacijo finasterida 5 mg/dan in tamsulozina 0,4 mg/dan.

Rezultati študije MTOPS so ob koncu potrdili, da je BHP počasno napredujoča bolezen. 17 % bolnikov v placebo skupini je imelo eno od sprememb, ki so govorile za napredovanje bolezni (poslabšanje simptomov mokrenja za več kot 4 točke v 78 %, akutni zastoj seča v 12 %, uhajanje seča v 9 %, okužbo sečil v 1 %). Zdravila, ki so jih bolniki prejeli, pa so zmanjšala tveganje kliničnega napredovanja LUTS/BHP za 39 % (doksazosin), za 34 % (finasterid) in za 67 % (kombinacija obeh zdravil). Doksazosin je zmanjšal napredovanje bolezni s preprečevanjem slabšanja simptomov mokrenja, finasterid pa z zmanjšanjem velikosti prostate (18).

Ta različen aditivni učinek obeh zdravil tudi razloži, zakaj so nekatere predhodne raziskave, ki so trajale le 6–12 mesecev, pokazale, da kombinirano zdravljenje LUTS/BHP ni učinkovitejše od zdravljenja s posameznimi zdravili (12, 13). V teh raziskavah so ugotavljali uspešnost predvsem glede na spremembe točk IPSS in pretoka seča, ne pa tudi kliničnih znakov napredovanja bolezni.

Ker je bilo opazovanje naših bolnikov le 6 mesecev, napredovanja bolezni LUTS/BHP nismo zasledovali. V tem času smo pri 21 (1,8 %) bolnikih morali napraviti TURP, pri 3 (0,3 %) pa je prišlo do akutnega zastoja seča.

V raziskavi MTOPS so ob koncu ugotovili značilno izboljšanje točk IPSS glede na placebo. Izboljšanje točk je bilo značilno večje v skupini s kombinacijo zdravil glede na monoterapijo (7,4 točke izboljšanja pri kombiniranem zdravljenju, 6,6 točke pri zdravljenju z doksazosinom in 5,6 pri zdravljenju s finasteridom).

Po šestih mesecih opazovanja naših bolnikov je bilo celokupno število točk mokrenja IPSS nižje za 4,9 točke (za 29 %). Kakovost življenja se je pri naših bolnikih izboljšala za 1,6 točke (za 43 %).

Pretok seča se je v raziskavi MTOPS izboljšal v skupini z doksazosinom za 4 ml/s, s finasteridom za 3,2 ml/s in v skupini s kombinacijo obeh zdravil za 5,1 ml/s. Pri naših bolnikih pa je pretok seča porasel po 6 mesecih zdravljenja s finasteridom in tamsulozinom za 3,2 ml/s.

Ob koncu študije so v raziskavi MTOPS opazovali povečanje volumna prostate v skupini s placebom in z doksazosinom (za povprečno 24 %). Bolniki, ki so jemali finasterid ali kombinacijo obeh zdravil, pa so imeli ob koncu raziskave za 19 % manjši volumen prostate glede na izhodne vrednosti. Pri naših bolnikih smo po šestih mesecih opazovali zmanjšanje volumna prostate povprečno za 6,1 ml (za 15,2 %).

V študiji MTOPS so ugotovili, da sta kombinacija zdravil in monoterapija s finasteridom enako učinkoviti pri zmanjšanju potrebe po operacijskem zdravljenju (za 67 % oz. 64 % glede na placebo). Prav tako so v obeh skupinah opazovali zmanjšanje pojava akutnega zastoja seča – za 68 % v skupini s finasteridom in za 81 % v skupini s kombinacijo finasterida in doksazosina. Sam doksazosin ni pomembno zmanjšal akutnega zastoja seča, vendar ga je nekoliko zamaknil (za 2–3 leta), tako kot je zamaknil tudi potrebo po operacijskem zdravljenju. To dokazuje stalno rast prostate v skupini bolnikov, ki je prejela le antagonist alfa adrenergičnih receptorjev.

Glede stranskih učinkov zdravljenja so v študiji MTOPS ugotavljali predvsem vrtoglavico, hipotenzijo in astenijo v skupini z doksazosinom, erektilne motnje, znižan libido in abnormno ejakulacijo pa v skupini s finasteridom. 18 % bolnikov s kombiniranim zdravljenjem je ob koncu študije prenehalo jemati zdravila. Pri našem opazovanju pa je zdravljenje predčasno končalo 36 (3,0 %) bolnikov, in to zaradi neučinkovitosti ali stranskih učinkov zdravil, za 53 (4,6 %) naših bolnikov pa nimamo podatkov.

Zaključki

Opazovanje naših bolnikov, ki so zaradi LUTS/BHP prejeli kombinacijo zdravil finasterida in tamsulozina, je bilo kratkotrajno. Kljub temu lahko rečemo, da je bilo tako zdravljenje učinkovito in varno. Seveda pa v šestih mesecih opazovanja nismo mogli ugotavljati tudi znakov napredovanja bolezni.

Zavedati pa se moramo, da ima uporaba kombinacije zdravil pri zdravljenju bolnikov z LUTS/BHP velik vpliv na ekonomiko zdravljenja. Zato želimo ugotoviti, katerim bolnikom z LUTS/BHP bi kombinirano zdravljenje najbolj koristilo. To bodo zagotovo bolniki, pri katerih je tveganje napredovanja bolezni največje – starejši bolniki ter tisti z večjo prostato in višji vrednostmi PSA. Nekateri menijo, da bi bila uporaba antagonistov alfa adrenergičnih receptorjev prva

oblika zdravljenja LUTS/BHP, zaviralce 5 alfa reduktaze pa bi dodali le bolnikom z višjim PSA in večjo prostato (18). Djavan (5) navaja, da sta PSA > 1,5 ng/dl in volumen prostate > 30 ml tista pomembna kazalca napredujoče bolezni, ki že dokazujeta potrebo po kombiniranem zdravljenju.

Literatura

1. Anderson JB, Roehrborn CG, Shalcken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: Examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001; 39: 390–9.
2. McConnell JD. The pathophysiology of BPH. *J Androl* 1991; 12: 356–63.
3. Nickel JC. The overlapping LUTS/BPH and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 5–10.
4. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of BPH. In: Walsh PC, ed. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1297–336.
5. Djavan B. Benign prostatic hyperplasia in the new millennium. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 33–4.
6. Lopor H. Rule of alpha-adrenergic blockers in the treatment of BPH. *Prostate Supp* 1990; 3: 75–84.
7. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S. The Hytrin Community Assessment Trial Study: A one year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic BPH. *Urology* 1996; 47: 159–68.
8. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in BPH: A pulled analysis of three double-blind placebo-controlled studies. *Urology* 1996; 48: 406–15.
9. Kawabe K. Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of BPH. *Br J Urol* 1995; 76: 63–7.
10. Roehrborn CG. Efficacy and safety of once daily alfuzosin in the treatment of LUTS/BPH: A randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001; 58: 953–9.
11. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with BPH. *N Engl J Med* 1998; 338: 557–63.
12. Lopor H, Williford WO, Barry MJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in BPH. *N Engl J Med* 1996; 335: 533–9.
13. Kirby RS, Roehrborn CG, Boyle P. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride alone or in combination in treatment of symptomatic BPH: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119–26.
14. McConnell JD. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of BPH. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–98.
15. Tršinar B. Tamsulozin – novo zdravilo za zdravljenje benigne hiperplazije prostate. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 733–7.
16. Tršinar B. Rezultati zdravljenja benigne prostatične obstrukcije s finasteridom. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 733–6.
17. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride of patients with BPH: A double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Urology* 1998; 51: 677–86.
18. Michel MC. Protecting bladder function and reducing disease progression. *Eur Urol* 2003; 2: 13–8.