

The use of primary and secondary doxazosin XL (8 mg) in the treatment of benign prostate hyperplasia: Is there a new approach in the event of alpha-blocker failure?

Benign prostat hiperplazisinde primer ve sekonder doksazosin XL 8 mg tedavisi: Başarısız alfa bloker tedavisinde yeni bir yaklaşım var mı?

Muhammet İhsan Karaman¹, Zülfü Sertkaya¹, Orhan Koca¹, Mehmet Akyüz¹, Mustafa Güneş², Metin İshak Öztürk¹

ABSTRACT

Objective: Lower urinary tract symptoms (LUTS), which are related to benign prostate hyperplasia (BPH), are the most commonly encountered diseases in urological practice. In our study, we compared responses to doxazosin mesylate extended release tablets (doxazosin XL) (8 mg) treatment between primary patients and patients with moderate and severe LUTS despite use of an alpha blocker treatment other than doxazosin XL (8 mg).

Material and methods: In our study, we included one hundred patients with LUTS who did not receive any medical treatment, and one hundred patients with LUTS who did not respond to alpha-blocker drugs other than doxazosin XL (8 mg). The inclusion criteria for the study were as follows: international prostate symptom score (IPSS) >7, prostate volume >20 cc, Q-max <15 mL/sn, lack of any previous pelvic or prostatic surgery, and /or urethral catheterization.

Results: The mean age of the patients was 62.2±7.9 years. No statistically significant differences were detected between the groups with respect to age, prostate volume, and total prostate-specific antigen (PSA) levels. The duration of the follow-up period was calculated as 3-26 (mean 11) months. Significant differences were detected in post-voiding residual urine, IPSS, quality of life and Qmax between pre- and post-treatment values. Similar decreases in the IPSS scores, and increases in Qmax values were detected in both groups.

Conclusion: Doxazosin XL (8 mg) treatment was found to be efficient and reliable in primary patients and also in patients with severe LUTS who did not respond to medical treatment. Trial of doxazosin XL (8 mg) therapy, before surgery in patients who respond inadequately to other alpha-blocker drugs is a rational approach.

Key words: Alpha-blocker; benign prostate hyperplasia; doxazosin.

ÖZET

Amaç: Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) üroloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıkların başında gelir. Çalışmamızda, primer hastalar ile alfa bloker kullanmasına rağmen orta ve ileri derece AÜSS/BPH tespit edilen hastaları doksazosin XL 8 mg tedavisine verdikleri yanıt açısından karşılaştırdık.

Gereç ve yöntemler: AÜSS ile polikliniğimize başvuran ve bu şikayetler nedeni ile herhangi bir tedavi almamış 100 hasta ile alfa bloker kullanmasına rağmen tedaviye yeterince cevap vermemiş olan 100 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) >7, prostat volümü >20 gr, maksimum akım hızı (Q-max) <15 mL/sn, daha önce pelvik veya prostatik cerrahi tedavi geçirmemiş olması ve üretral kateterizasyon öyküsü bulunmaması olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62,2±7,9 yıl idi. Gruplar arasında yaş, prostat volümü ve toplam prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Takip süresi 3-26 ay (ort. 11 ay) olarak hesaplandı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası işeme sonrası rezidüel idrar, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), yaşam kalitesi ve Qmax değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi. Her iki grupta IPSS'teki düşüş miktarı ve Qmax taki artış miktarı benzer bulunmuştur.

Sonuç: Primer, tedaviye yanıtsız ve ağır semptomları olan BPH'lı hastalarda günde tek doz doksazosin XL 8 mg tedavisi etkin ve güvenilir bulunmuştur. Diğer alfa bloker ilaçlardan yeterince yarar görmeyen hastalarda, ameliyat seçeneğinden önce doksazosin XL 8 mg denenmesi rasyoneldir.

Anahtar kelimeler: Alfa bloker; benign prostat hiperplazisi; doksazosin.

¹Department of Urology, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Urology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Turkey

Submitted:
02.08.2013

Accepted:
04.11.2013

Correspondence:
Orhan Koca
Department of Urology,
Haydarpaşa Numune Training
and Research Hospital, 34718
İstanbul, Turkey
Phone: +90 216 414 4502-1225
E-mail: drorhankoca@hotmail.
com

©Copyright 2014 by Turkish
Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) erkeklerde yaşla birlikte artan sıklıkta görülen ve yol açtığı semptomlarla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir patolojidir.^[1] İzlem, medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.^[2] Tedavide çok değişik medikal ajanlar gündeme gelmiş, cerrahi tedavi oranları giderek azalmıştır. Tüm dünyada BPH'ye bağlı komplikasyon gelişmedikçe ilk basamak tedavinin medikal olması yönünde bir konsensus hakim olmaya başlamıştır.^[3]

Benign prostat hiperplazisinin alt üriner sistem semptomları (AÜSS) oluşturma mekanizmalarından biri mesane boynu, hiperplastik prostat dokusu, kapsülü ve prostatik üretrada yoğun bir şekilde yer alan α adrenerejik reseptörlerin uyarılması sonucu oluşan yüksek dirençtir.^[4] Bu durum şikayetlerin kontrolü için medikal tedavi seçeneğini rasyonel kılmaktadır. Günümüzde alfa bloker tedavisi, BPH'nin temel medikal tedavisi haline gelmiştir. Bir kinolon derivativesi olan doxazosin uzun bir süredir bu amaçla kullanılmaktadır.^[5] Yapılmış olan çift-kör, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmalarda, doxazosin 8 mg'ın BPH tedavisinde etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir.^[6]

Çalışmamızda, primer başvuran hastalar ile alfa bloker kullanmasına rağmen orta ve ileri derece AÜSS/BPH tespit edilen hastaları doxazosin XL 8 mg tedavisine verdikleri yanıt açısından karşılaştırdık.

Gereç ve yöntemler

Ocak 2010-Aralık 2012 tarihleri arasında AÜSS ile polikliniğimize başvuran 203 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Takiplere gelmeyen 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya devam eden hastalardan daha önce herhangi bir tedavi almamış 100 hasta (primer grup) ve düzenli alfa bloker kullanmasına rağmen tedaviye cevap vermemiş olan 100 hasta (sekonder

grup) çalışmaya alındı. Kullanılmış olan alfa blokerler tamsulosin 0,4 mg, alfuzosin 10 mg, terazosin 5 mg ve dokzasosin 4 mg olarak kaydedildi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı ve hasta onamları alındıktan sonra hikaye ve fizik muayenelerini takiben uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) formu doldurtuldu. Tüm hastalara prostat spesifik antijen (PSA) (ng/mL), kreatinin (mg/mL), parmakla rektal muayene (PRM), üroflowmetri, üriner sistem ultrasonografisi incelemeleri yapıldı. IPSS değerlerine göre 0-7 hafif, 8-19 orta ve 20-35 ağır semptomlar olarak kabul edildi. Hastaların 4-6 hafta süre ile, BPH'ya yönelik herhangi bir ilaç kullanılmaması sağlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri IPSS >7, prostat volümü >20 gr, idrar maksimum akım hızı (Q-max) <15 mL/sn olması daha önce pelvik veya prostatik cerrahi tedavi geçirmemiş olması ve üretral kateterizasyon öyküsü bulunmaması olarak kabul edildi. PSA sonuçları yüksek gelen veya PRM sonuçlarında prostat kanseri açısından anlamlı bulgu tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakılarak prostat biyopsisine yönlendirildiler. Beş alfa redüktaz inhibitörü kullanan veya BPH'ya bağlı mutlak cerrahi endikasyonu olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki hastalara günde tek doz doksazosin XL 8 mg tablet başlandı. Tüm hastalar tedavi başlangıcını takiben 3. ayında kontrole çağrılarak, IPSS, üroflowmetri ve PMR değerleri kaydedildi. Daha sonraki üçer aylık takiplerde doksazosin XL 8 mg kullanım devamlılığı ve bu ilaca bağlı yan etkiler sorgulandı. İlaçtan fayda görmeyenler, intolerans nedeni ile ilaç kullanamayan hastalar farklı tedavi modalitelerine yönlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırması için tekrarlı ölçüm analizi ve Wilcoxon Signed Rank Testten faydalandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 203 hastanın 200'ü çalışmayı tamamlamıştır. Hastaların yaş ortalaması 62,2±7,9 yıl idi. Her iki grup yaş, prostat volümü, PSA düzeyleri açısından benzerdi (Tablo 1). Sekonder gruba dahil olanların daha önceki ilaç kullanım sürelerinin ortalaması 22,66±25,84 ay idi. Bu hastalardan 42'sinde tamsulosin, 25'inde alfuzosin, 23'ünde terazosin, 2'sinde dokzasosin ve 11'inde birden fazla alfa bloker kullanım öyküsü mevcuttu.

Hem primer hem sekonder gruptaki hastalarda doksazosin XL 8 mg öncesi ve sonrası IPSS, Qmax, hayat kalitesi (QoL) ve PMR

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların çalışma başlangıcı değerlerinin karşılaştırılması

	Primer grup	Sekonder grup	p
Yaş (yıl)	62,0±8,5	62,4±7,4	0,709
Total PSA (ng/dL)	2,7±2,3	2,8±2,9	0,520
PV (mL)	52,0±21,2	49,2±21,7	0,277
IPSS	19,4±2,2	19,9±2,2	0,078
QoL	4,8±0,6	4,7±0,6	0,783
Qmax (mL/sn)	11,0±1,7	10,7±1,6	0,456
PMR (mL)	70,7±63,4	60,6±48,6	0,434
Takip süresi (ay)	10,7±6,3	10,7±6,4	0,964
PSA: Prostat spesifik antijen; PV: prostat volümü; IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru; QoL: hayat kalitesi ölçeği; Qmax: maksimum idrar akım hızı; PMR: miksiyon sonrası rezidüel idrar			

Tablo 2. Her iki gruptaki değer değişimlerinin karşılaştırılması

		Doksazosin XL 8 mg öncesi (Ort±SD) (N=100)	Doksazosin XL 8 mg sonrası (3, ay) (Ort±SD) (N=100)	Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişim (%)	p
Primer grup	PMR	70,7±63,4	50,9±45,1	%28,0	<0,001
	IPSS	19,4±2,2	12,5±3,9	%35,6	<0,001
	QoL	4,8±0,6	2,7±1,2	%43,8	<0,001
	Qmax	11,0±1,7	15,2±2,7	%38,2	<0,001
Sekonder grup	PMR	60,6±48,6	42,9±31,9	%29,2	<0,001
	IPSS	19,9±2,2	13,0±4,0	%34,7	<0,001
	QoL	4,7±0,6	2,9±1,2	%38,8	<0,001
	Qmax	10,7±1,6	14,8±2,6	%38,3	<0,001

IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru; QoL: hayat kalitesi ölçeği; Qmax: maksimum idrar akım hızı; PMR: miksiyon sonrası rezidüel idrar; SS: standart sapma

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 2). Her iki grupta tedavi sonrası IPSS, QoL, PMR deki düşüş miktarı ve Qmax'taki artış miktarı benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Hastaların ortalama takip süresi 10,7±6,3 ay (3-26 ay) olarak hesaplandı. Bu süre zarfında hastaların 33'üne (%16,5) prostata yönelik cerrahi girişim uygulandı. Cerrahi girişimlerden 29'u (%14,5) TURP, 2'si (%1) TVP, 2'si (%1) KTP-Lazer prostatektomi olarak kaydedildi. 33 hastanın 12'si primer grupta iken 21'i sekonder grupta idi ($p<0,001$).

Toplam 200 hastanın tamamı primer grupta yer alan 3'ü (%1,5) intolerans sebebiyle tedaviyi bıraktı. Yan etki olarak baş dönmesi-hipotansiyon-halsizlik primer grupta 10 (%10), sekonder grupta 2 hastada (%2) gözlemlendi ($p<0,001$). Deri döküntüsü 1 (%0,5), kabızlık 1 (%0,5), dışkıda kapsül bulma 3 hastada (%1,5) gözlemlendi.

Tartışma

Çalışmamızın sonuçları alfa blokerlere yanıtızsız hastalarda doksazosin XL 8 mg tedavisinin bir alternatif olabileceğini göstermiştir. Her iki grup arasında tedaviye verdikleri yanıt açısından fark tespit edilmedi. BPH klinik olarak AÜSS kendini gösteren ileri yaşta erkeklerin en önemli sağlık problemlerinden biridir.^[7] BPH'sı bulunan kişilerin %25-50'sinde idrar yapmada zorlanma, tam idrarını boşaltamama gibi klinik bulgular vardır.^[8] AÜSS kişinin güncel hayatını etkileyerek yaşam kalitesini düşürmektedir.^[9]

Benign prostat hiperplazisi dokusunda alfa adrenerjik reseptör sayısı artar. Semptomatik BPH'sı olanlarda bu reseptörlerin kontraktıl cevabı artmıştır. Alfa blokerler artmış adrenerjik aktiviteyi azaltıp, prostat ve mesane boynundaki düz kasların relaksasyonunu sağlayarak BPH'nin dinamik komponentine ait semptomlarda iyileşme sağlamaktadır.^[10] Etkileri birkaç günde başlamakta ve 1-2 hafta içerisinde maksimum seviyeye ulaşmaktadır.^[11] Yapılan

çalışmalarda alfa blokerler ile IPSS'te 2-4 puan azalma ve Qmax'ta 2-3 mL/sn artış tespit edilmiş ve bu etkinliğin bir haftada başladığı ve 5 yıla uzandığı gösterilmiştir.^[12] Çalışmamızda her iki grupta Qmax değerlerinde 4 mL/sn nin üzerinde artış tespit edilirken IPSS değerlerinde yaklaşık 7 puanlık bir düşüş tespit edildi.

Doksazosin de bir kinazolin derivativesidir. Uzun etkili olup yarı ömrü yaklaşık 22 saattir. Semptomatik iyileşme süresi yaklaşık bir haftadır. Bu etkisini erken dönemde üretral direnci azaltarak gerçekleştirir. Gastrointestinal terapötik sistem (GITS) formülasyonunda maksimum plazma seviyesine 14-16 saatte ulaşmaktadır. Bu form maksimum plazma seviyesine 2-3. saatte ulaşan GITS olmayan doksazosinden farklıdır. GITS formülasyonunda dalgalanmasız ilaç salınımı, yan etki oranının plasebo ile benzer olması ve titrasyon ihtiyacı yokluğunu sağlamaktadır.^[13] Doksazosinin çok merkezli ve plasebo kontrollü çalışmasında Qmax'ta 2,3-3,6 mL/sn arasında değişen artış gözlenmiştir ve plaseboya karşı etkinliği kanıtlanmıştır. MacDiarmid ve ark.^[14], BPH tedavisinde 4 mg ve 8 mg doksazosin etkinlik ve tolerabilitesi çalışmasında, 8 mg, 4 mg'dan daha etkin bir performans gösterirken, yan etki profili benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonucunda da gerek primer grupta gerekse sekonder grupta doksazosin XL 8 mg kullanımının tolerabl yan etkiler ile etkinliği gösterilmiştir.

Literatürde alfa adrenerjik reseptör blokeri tedavisi ile başarısız olunan olgularda, diğerlerinin kullanılmasının fayda sağlayıp sağlamadığı konusundaki genel düşünce, bir alfa adrenerjik reseptör blokeri ilaç ile yeterli cevap elde edilememiş ise diğerleri ile de benzer sonuçların alınacağı şeklindedir. Nitekim Samli ve ark.^[15] BPH'ne bağlı AÜSS olan 50 erkek hastanın yer aldığı randomize, prospektif bir çalışmada, IPSS ve maksimum idrar akım hızı'nda %20'den az düzelme elde edilen hastalarda ilaç değişimi yapmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ilaç değişimi hastanın şikayetlerinde anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır. Yazarlar yanıtızsız olgularda, tedavinin başka bir alfa

bloker ilaç ile değiştirilmesinin anlamlı olmadığını vurgulamışlardır.^[15] Yine Senkul ve ark.^[16], BPH'ye bağlı AÜSS olan 40 erkek hasta ile yaptıkları çalışmanın sonucunda ilaç değişiminin hastaların semptomlarına yönelik ek bir fayda sağlamadığını bildirmektedirler. Çalışmamızda ise standart doz alfa bloklere yanıtız hastalarda (sekonder grup) doksazosin XL 8 mg ile yeterli etkinlik sağlanmıştır. Bu deneyim, dirençli olgularda cerrahi öncesi doksazosin XL 8 mg kullanımını rasyonel kılmaktadır. Bu sayede bazı hastaların ameliyat morbiditesinden korunmuş olacağını düşünmekteyiz.

Alfa blokerlerin arasında minimal farklar olsa da genelde aynı yan etki profiline sahiptirler ve ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi, baş ağrısı, asteni, nazal konjestiyon ve retrograt ejakülasyona neden olabilirler.^[17] Tamsulosinin en sık görülen yan etkisi retrograt ejakülasyondur ve plaseboya göre %4,5-11 oranında görülür.^[18] Lepor ve ark.^[19] yaptıkları çalışmada terazosin kullanan hastalarda baş ağrısı, asteni, sersemlik gibi yan etkiler nedeni ile %10 hasta ilaç kullanımını bırakmıştır. Standart doksazosinin baş dönmesi, halsizlik, ödem, nefes darlığı, hipotansiyon gibi yan etkileri mevcuttur ve bunlar yaşa bağlı artış göstermez.^[2] Doksazosin kontrollü salınan GITS formülasyonunun kullanıldığı çalışmamızda ise 3 hasta (%1,5) intolerans nedeni ile tedaviyi bıraktı. Baş dönmesi, halsizlik, hipotansiyon gibi hafif yan etkiler 12 hastada (%6) görülürken bu hastaların 10'u primer grupta idi. Bu düşük intolerans oranını, kullandığımız ilacın salınım formülasyonuna bağlıyoruz.

Çalışmamızın eksik yanları, tek merkez olması, plesebo ya da farklı bir alfa bloker kolunun bulunmaması olarak sayılabilir.

BPH tedavisinde günde tek doz doksazosin XL 8 mg kullanımı gerek primer, gerek sekonder hastalarda benzer etkinlikte bulunmuştur. Klinik etkinliği IPSS ve QoL gibi subjektif; Qmax, Qave ve PMR gibi objektif kriterlerle gösterilmiştir. Çalışmamızda her iki grupta kabul edilebilir yan etki oranları ile günde tek doz doksazosin XL 8 mg kullanımı güvenli bulunmuştur. Bizim bulgularımız ışığında, diğer alfa bloker ilaçlardan yarar görmeyen hastalarda, ameliyat seçeneğinden önce doksazosin XL 8 mg tedavisinin denenmesi rasyoneldir. Bu sayede en azından bir grup hasta ameliyat morbiditesinden de korunmuş olacaktır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Haydarpaşa Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.İ.K., M.Ö.; Design - O.K., M.G.; Supervision - M.İ.K., Z.S., M.A.; Funding - O.K., Z.S.; Materials - M.G., M.A.; Data Collection and/or Processing - Z.S., M.A.; Analysis

and/or Interpretation - O.K., M.G.; Literature Review - Z.S., M.Ö.; Writer - M.İ.K., M.Ö.; Critical Review - O.K., Z.S., M.Ö.; Other - M.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.İ.K., M.Ö.; Tasarım - O.K., M.G.; Denetleme - M.İ.K., Z.S., M.A.; Kaynaklar - O.K., Z.S.; Malzemeler - M.G., M.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Z.S., M.A.; Analiz ve/veya yorum - O.K., M.G.; Literatür taraması - Z.S., M.Ö.; Yazıyı yazan - M.İ.K., M.Ö.; Eleştirel İnceleme - O.K., Z.S., M.Ö.; Diğer - M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005;173:1256-61. [\[CrossRef\]](#)
2. Atan A, Tuncel A. Treatment options in benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms. Turkish Journal of Urology 2012;38:228-32. [\[CrossRef\]](#)
3. Homma Y, Araki I, Igawa Y, Ozono S, Gotoh M, Yamanishi T, et al. Clinical guideline for male lower urinary tract symptoms. Int J Urol 2009;16:775-90. [\[CrossRef\]](#)
4. Lepor H. Alpha blockade for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:375-86.
5. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJ, et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. Br J Urol 1994;74:50-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. J Urol 1995;154:110-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44:637-49. [\[CrossRef\]](#)
8. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology 2000;56:3-6. [\[CrossRef\]](#)

9. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology* 2002;59:245-50. [\[CrossRef\]](#)
10. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 2007;51:1522-33. [\[CrossRef\]](#)
11. Emberton M, Fitzpatrick JM, Rees J. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. *BJU Int* 2011;107:876-80. [\[CrossRef\]](#)
12. Roehrborn CG. Efficacy of alpha-adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol* 2009;11:1-8.
13. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoyer K. 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* 2001;87:192-200. [\[CrossRef\]](#)
14. MacDiarmid SA, Emery RT, Ferguson SF, McGuirt-Franklin R, McIntyre WJ, Johnson DE. A randomized double-blind study assessing 4 versus 8 mg. doxazosin for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;162:1629-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Samli MM, Dincel C. Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: results of a randomized study with crossover in non-responders. *Urol Int* 2004;73:125-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Senkul T, Yilmaz O, Iseri C, Adayener C, Akyol I, Ates F. Comparing the therapeutic outcome of different alpha-blocker treatments for BPH in the same individuals. *Int Urol Nephrol* 2008;40:663-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:1-13. [\[CrossRef\]](#)
18. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006;97:34-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Lepor H, Henry D, Laddu AR. The efficacy and safety of terazosin for the treatment of symptomatic BPH. *Prostate* 1991;18:345-55. [\[CrossRef\]](#)