

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.

Konzultant urologie – sexuologie, Praha, Hradec Králové

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je spolu se šedým zákalem nejčastějším nezhoubným onemocněním mužů, pro které podstupují invazivní výkon. Incidence není zcela zřejmá, neboť existují různé formy onemocnění (histologická, asymptomatická – kompenzovaná obstrukce, symptomatická). Obecně lze akceptovat, že ve 40 letech trpí některým ze symptomů dolních močových cest téměř 40 % mužů. Protože identickou symptomatologií bez ohledu na pohlaví může vyvolat více onemocnění (a u žen logicky prostata nehraje roli) je navržen a užíván název LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms). Ten zahrnuje všechny příznaky při patologii dolních močových cest. Přesné značení onemocnění je pak v případě prostatické obstrukce LUTS/BHP (Coffey). Diagnostika je poměrně nenáročná, diferenciální rozvahy však neuvěřitelně široké. Stále platí, že základním vyšetřením je vyšetření *per rectum*, řádná anamnéza (upřesněná vyplněním specifického dotazníku), vyšetření moči k vyloučení přítomnosti infekce a znalost hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) u nemocných s perspektivou terapie případně nalezeného adenokarcinomu prostaty (CaP). Na většině pracovišť lze kvantifikovat i průtok vymočené moči pomocí uroflowmetru (UFM) s akcentací výhrad stran validity mikčního objemu a dat.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, farmakoterapie, indikace.

MODERN PHARMACOTHERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Benign prostatic hyperplasia (BPH) together with a cataract is the most common non-malignant male diseases that are manager by an invasive procedure. The incidence is not obvious unequivocally due to the existence of different forms of the disease (histologic, asymptomatic – compensated obstruction, symptomatic). It is generally acceptable, that nearly 40 % of men in their forties are affected by some lower urinary tract symptoms. Because there are additional diseases of both sexes (and logically there is no prostate in women) that can cause identical symptoms the term lower urinary tract symptoms (LUTS) was introduced. In case of prostatic obstruction accurate terminology is LUTS/BHP (Coffey). Diagnostic workup is quite undemanding, however differential diagnosis is unbelievably

broad. It is true that basis examination includes digital rectal exam, appropriate diagnosis (including a specific questionnaire) and urine analysis to rule out infection. Prostate specific antigen (PSA) level is important in patients perspective for a therapy of possibly diagnosed prostate cancer. Most units have the ability to quantify urinary flow by means of uroflowmetry (UFM) having in mind the limits of urine volume and data as such.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pharmacotherapy, indication.

Urolog. pro Praxi, 2007;8(5): 223–228

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je spolu se šedým zákalem oční čočky (cataracta) nejčastější důvod, pro který muži na celém světě podstupují operaci. BHP postihne každého muže, který není kastrován před pubertou, nebo netrpí-li familiárním deficitem obou subtypů 5-alfa reduktázy. Enzym 5-alfa – reduktáza 2. typu je odpovědná za konverzi testosteronu (dále Ts) na dihydrotestosteron (DHTs), jehož vazba na androgenní receptor je asi 10× silnější než vazba Ts (3, 9).

BHP postihuje muže bez ohledu na rasu, pohlaví, ekonomickou vyspělost, sexuální orientaci i způsobu života (celibát vs. promiskuita). Histologické postižení je patrné již u 7% pitvaných 30letých

mužů, u mužů nad 70 let je tento nález obligatorní. Symptomy onemocnění se objevuje po 4. deceniu, kdy muži začínají trpět některými příznaky BHP, jejich záchyt v kombinaci je po 70. roce věku obvyklý. Extrémní varianty poruch mikce – retence moči a paradoxní ischurie spolu s ledvinovým selháním jsou poměrně vzácné, protože muži jsou dnes o BHP informováni a vyhledají pomoc u praktických lékařů, urologů, nebo v lékárnách.

Etiologie benigní hyperplazie prostaty

Proč BHP vzniká není jasné. Prostata je hormonálně závislý orgán – stroma (hladká svalovina

a vazivo) je bohatá na estrogenní receptory, oblast žláz na receptory androgenní. Vzájemná vyrovnanost androgenů a estrogenů je první předpoklad pro fyziologický rozvoj prostaty. Jakmile je rovnováha porušena je dán předpoklad pro vznik BHP. BHP se může rozvíjet proto, že apoptóza je jednak ovlivněna vlivem na telomerázy a jednak dostatečnou – embryologicky založenou – reziduální zásobou inaktivních (kmenových) buněk. Za nejmodernější je dnes považována teorie neinhibovaných růstových faktorů. Prostata reaguje na mikrotrauma neinhibovanou reakcí fibroblastických růstových faktorů za vzniku nodulů (hladká svalovina + vazivo) zpočátku v tranzitorní zóně. BHP vzniká kombinací uvedených příčin. Její různorodost je důvodem komplikovaného – cíleného – farmakologického ovlivnění tzv. kauzální léčby. Dosud známá léčba je symptomatická (výjimkou je do určité míry inhibice 5-alfa reduktázy a ovlivnění aromatáz) a antiproliferativní efekt (inhibice růstových faktorů) opakovaně prokazovaný i u extraktu z *Pygeum africanum* (3, 5, 6, 7, 9).

Patofyziologie změn dolních močových cest

Při subvezikální obstrukci je snaha detruzoru zachovat komfortní a bezpečnou mikci. Zvyšuje proto intravezikální tlak, čímž postupně dochází k jeho hypertrofii. V močovém měchýři se díky specifickému průběhu tří vrstev vláken hladké svaloviny vyvíjí typický obraz tzv. trabekulární hypertrofie. V **kompensované fázi** detruzor mohutní, vyprazdňuje však měchýř bez rezidua, bez vzniku dynamických přestavbových změn svaloviny, bez infekce dolních močových cest, při nízkém Pves v době plnění a bez vzniku sekundárního vesikorenálního refluxu. Pacient je asymptomatický.

Při dosažení maximální funkční hypertrofie dochází k poklesu svalového výkonu a Pves není dostatečný. Odpor, který klade oblast hrdla močového měchýře především proti zadní stěně detruzoru, vede k tvorbě pseudodivertiklů. Jejich zeslabená stěna obvykle retinuje moč, což je potenciálním zdrojem komplikací (cystolitíáza, infekce, hematurie, tumor). Narůstá postmikční reziduum. V této fázi se objevují mikční symptomy, avšak závažnější komplikace nemocnému obvykle nehrozí. Hovoříme o fázi **částečně kompenzované obstrukce**.

Detruzor nadále mohutní, ale tato hypertrofie není provázená adekvátním zvýšením jeho výkonu. Důvodem je nárůst postmikční rezidua, které roztlačuje svalová vlákna a při hypertrofii podporuje vznik relativních zón ischemie v detruzoru. Ischemie má za následek poškození buněčné stěny a uvolnění kalciových (kaliových, vodíkových) iontů, které aktivují enzymy odpovědné za tvorbu volných kyslíkových radikálů. Dalším (opomíjeným) zdrojem volných radikálů je reperfuční léze vzniklá při snížení intravezikálního tlaku po vymočení (10). Volné kyslíkové radikály ihned vstupují do reakce (především s nenasycenými mastnými kyselinami buněčných membrán) s okolními tkáněmi a vedou k jejich destrukci změnou polarizace. Vlastní detruzor podléhá kompletní přestavbě za vzniku divertiklů, napřimuje se průběh ureterů, vzniká sekundární reflux moči do horních močových cest (zpočátku aktivní, později i pasivní) a objevuje se infekce. V této fázi – **dekompensace obstrukce** dochází k významnému a ireverzibilnímu poškození detruzoru, ale je-li přítomen reflux vysokého stupně, pak také ledvinného parenchymu. Indukovaná intersticiální nefritida (refluxní nefropatie) pokračuje i po odstranění obstrukce a důvodem je vysoká imunogenita intersticia ledvin (tvorba cytokinů). Infekce, hematurie, cystolitíáza jsou nejběžnější komplikace. Extrémním obrazem je retence moči s paradoxní ischurií.

Pravděpodobně z důvodu kontinence dochází ihned při nárůstu subvezikální obstrukce k **progresivní změně v počtu alfa 1_A-adrenergických receptorů** v oblasti hrdla močového měchýře, nejvíce v lisosfinkteru. Důvod není zcela zřejmý. Je však pravděpodobné, že tlak, který detruzor musí vyvinout vede také k jeho nestabilitě (mj. stimulací alfa-1_D-adrenergických receptorů v detruzoru), až k inkontinenci. Tuto hypotézu potvrzuje i fakt, že odstranění subvezikální obstrukce bez medikace obvykle vede (většinou přechodně) ke zhoršení kontinence (9).

Symptomy dolních močových cest

Příznaky dolních močových cest jsou projevem poškození močového měchýře, prostaty a močové trubice. Postihují muže i ženy a nejsou tedy odrazem onemocnění prostaty, ale reakcí močového měchýře na choroby uvedených orgánů (infekce, striktura, nádory, BHP).

Jímací symptomy: jsou odvozeny od snížené schopnosti močového měchýře pojmout dostatečné množství moči při nízkém intravezikálním tlaku. Patří sem časté močení (polakisurie), noční močení (nykturie), přerušované močení s náhlým počátkem mikce (intermitentní a imperativní mikce, urgencye).

Evakuační symptomy: jsou odvozeny od snížení schopnosti močového měchýře vyprázdnit se volně a úplně (bez reziduální moči), bez patologických vjemů. Patří sem retardované močení, nutnost tlačit, přerušovaná mikce, močení „nadvakrát“ (pocit rezidua) (1, 2, 3, 5).

Léčiva užívaná k terapii symptomů dolních močových cest na podkladě BHP

Dosud nebylo nalezeno léčivo, které by benigní hyperplazii prostaty vyléčilo. Léčba pouze odsune – na různě dlouhý čas – nutnost urologické intervence. Neznáme však preventivní postupy stejně jako kauzální léčbu. Přesto je v současné době na farmaceutickém trhu více než dvanáct generických látek a jejich kombinací, které se užívají v masivním měřítku. Asi 20 % trhu tvoří fytopreparáty, 75 % inhibitory alfa-adrenergických receptorů (z nich 50 % tvoří moderní alfa-1 A – selektivní inhibitory) a 5 % jiná léčiva (zasahují do enterohepatálního cyklu cholesterolu a hormonálních hladin) (2). *Práce se nezabývá experimentálními léčivy, nebo léčivy s teoretickým účinkem, která se v klinické praxi neužívají.*

Fytopreparáty

Jde o rostlinné drogy užívané v klinické praxi ve formě volně dostupných léčiv (potravinové doplňky), nebo jako hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP přesně definované koncentrace účinné látky). Volně dostupná léčiva jsou vyráběna ve formě čajů, granulátů, ale i tablet. Dávka léčiva v čajích není přesně definována. V České republice se nejčastěji užívají čaje z vrbovky malokvěté a kopřivy dvoudomé. V posledních letech se uplatňuje i v této oblasti tradiční rostlina – trpasličí palma – *Serenoa repens*. Dávka pro die je 320 mg v jedné, nebo dvou dávkách (jde o identickou dávku, která je obsažena v HVLP). Ve frankofonních zemích je nejčastěji užívanou rostlinou drogou slivoň africká – *Pygeum africanum*. Některé preparáty jsou kombinované a obsahují také extrakt z kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*).

Pygeum africanum se vyskytuje na omezeném území Madagaskaru a ve vyšších nadmořských výškách střední a jižní Afriky. Extrakt obsahuje čtyři zásadní skupiny účinných látek:

- A. **fytoosteroly** – především β -sitosterol, jenž zasahuje do metabolismu kyseliny arachidonové a inhibice prozánětlivých prostaglandinů,
- B. **triterpeny** – enzymatickou inhibicí působí proti otokům a zánětům,
- C. **estery alkoholů s dlouhými řetězci** (např. n-docosanol) – inhibují prolaktin a cholesterol ve tkáních prostaty se známými důsledky na konverzi testosteronu a pevnost jeho receptorových vazeb,

D. **masné kyseliny a steroly** – ovlivňují testosteron a jeho vazby na androgenní receptor.

Za antiproliferační účinky *Pygea* pravděpodobně odpovídá cytotoxicita extraktu. Extrakt zasahuje do přímé aktivace proteinkinázy C a některých mitogenů.

Serenoa repens – drobná palma především z jihovýchodu USA, k výrobě extraktu se užívají sušené plody. Jde o nejčastěji užívaný extrakt, jehož efekt není receptorově ani substrátově specifický a je navozen synergizmem všech přítomných látek. **Mezi aktivní látky patří steroidní saponiny, masné kyseliny (kapriová, kaprylová, palmitová, stearová a další), fytoosteroly, prchavé oleje a mnoho jiných.** Jeden ze zásadních a ověřených efektů je antiandrogenní efekt potlačením syntézy DHTs a jeho fixací k cytosolickému receptoru. Extrakt inhibuje oba dva izoenzymy 5- α -reduktázy. *In vitro* bylo prokázáno, že extrakt inhibuje alfa-adrenergické receptory subtypu 1.

***Serenoa repens* – Prostamol® UNO, Prostata – Urgenin®, Capistan®, Prostakan Mono®, Prostakan Forte®, Spalda Sabal®**

***Pygeum africanum* – Tadenan®**

Výhodou fytopreparátů jsou mizivé nežádoucí účinky (někdy gastrointestinální příznaky), výborná snášenlivost a tolerance. Nevýhodou je nejasně definovaná účinná látka (Wilt s izolovaným β -sitosterolem dosáhl zlepšení prostatického skóre cca o 4 body).

Fytopreparáty jsou lékem I. volby u nemocných s lehkým a středním stupněm obtíží dle prostatické-

ho skóre a u nemocných, kde je ostatní léčba kontraindikována (8).

Inhibitory 5- α -reduktázy 2. typu

5- α -reduktáza 2. typu je odpovědná za konverzi Ts na účinnější DHTs. Inhibicí konverze se dosahuje horší a méně stabilní vazby na androgenní receptor. Inhibice vede k atrofii Ts – dependentních struktur prostaty (žlázek) a tím ke zmenšení objemu prostaty. Poměr stroma vs. žlázy je 4:2 – 5:1 a tedy zmenšení žlázy není větší, než 20 % (obvykle 5–10 %).

Finasterid – Penester®, Proscar®, Finex®

Dutasterid – Avodart®, Duprost®, Dutas®, Dutagen®

Výhodou léčby jsou relativně nízké nežádoucí účinky, nevýhodou navození erektilní dysfunkce a dlouhá doba nástupu účinku (cca 6 měsíců). Neexistuje způsob jak určit pacienta vhodného k této terapii. Tyto léky jsou proto v praxi po prvních 6 měsících kombinovány s alfa-adrenolytiky, byť je tento postup ekonomicky náročný. Z dlouhodobé kombinované terapie však nemocní objektivně neprofitují (pozitivní efekty léčiv se nesčítají, negativní ano) (6, 7).

Léčiva zasahující do enterohepatálního oběhu cholesterolu

Mepartricin – Ipertrofan®

Antiprotozoární antibiotikum bez antibiotického efektu, ovlivněním enterohepatálního oběhu chole-

sterolu zasahuje do metabolismu steroidů – estrogenu i testosteronu.

Výhodou je poměrně dobrá efektivita u nemocných s chronickým zánětem prostaty, minimum nežádoucích účinků (někdy horší GIT tolerance), indikační skupina nemocných je identická s fytopreparáty (1).

Inhibitory alfa-adrenergických receptorů

Většina užívaných léčiv vychází z prazosinu (chinazolinu), který byl prvním léčivem, jehož efekt na dolní močové cesty publikoval Caine již v 70. letech. Nevýhodou prazosinu byl významný pokles systémového krevního tlaku, což významně omezilo jeho využití. Použitelné už byly doxazosin a následně terazosin – jejich efekt je 24 hodin. Nevýhodou je nutnost titrace dávky od 1–2 mg do maximální dávky 8 mg. Úpravou tablety GITS u doxazosinu nutnost titrace odpadla. Prvním „uroselektivním“ léčivem (bez významného vlivu na krevní tlak) byl alfuzosin, zatím poslední chinazolinový preparát. Za „prostatoselektivní“ je označován tamsulosin a jeho upravená tableta TOCAS. Vliv tamsulosinu na systémový krevní tlak je srovnatelný s placebem a jeho účinná dávka se pohybuje v desetinách mg (Evropská unie 0,4 mg, Spojené státy americké až 0,8 mg). Díky farmakologickým parametrům je TOCAS® neúčinnější u nemocných s nykturií, která je považována za nejvíce obtěžující symptom LUTS/BHP.

Doxazosin – Cardura®, Kamiren®, Zoxon®

Doxazosin GITS – Cardura®XL, Doxa®XL, Windoxa®XL

Terazosin – Hytrin®, Kornam®, Terazosin Hexal®

Alfuzosin – Xatral®SR

Tamsulosin – Omnic®, Tanyz®, Fokusin®, Tamsulosin HCL Actavis 0,4®, Tamsulosin HCl Sandoz®

Tamsulosin TOCAS – Omnic TOCAS®

Obecně lze o inhibitech alfaadrenergického systému říci, že jsou **stejně účinné** a liší se pouze procentem nežádoucích účinků (bolesti hlavy, nauzea, vomitus, pokles krevního tlaku). Do jaké míry jsou možné nežádoucí účinky, především na kardiovaskulární systém, kontraindikace léčby konkrétním léčivem je na vlastní úvaze, vzdělanosti, ale také na trestněprávní odpovědnosti konkrétního urologa (2, 4, 5, 10).

Diskuze

Neměli bychom však zapomínat obecně platná pravidla:

1. Nežádoucí účinky se vyskytují častěji a v klinicky závažnější formě u polymorbidních nemocných (polypragmázie).
2. U nemocných nad 65 let je nutno vzít do úvahy stav kardiovaskulárního systému a nemocného léčit s co největším omezením zásahu do regulace systémového krevního tlaku.
3. Alfa-inhibitory s klinicky významným vlivem na krevní tlak (jsou tedy registrovány jako léčiva na hypertenzi a benigní hyperplazii prostaty) nejsou u hypertonika léky první volby.
4. Pokud alfa-lytika k terapii hypertenze (HTN) zvolíme, měla by být vždy podávána v kombinaci s jiným léčivem.
5. Hypertonik z léčby alfa-inhibitorem v monoterapii neprofituje, a to bez ohledu na to, jak dobře močí.

Z tohoto důvodu se snažila řada farmakologů definovat alfa adrenergický systém ještě přesněji než doposud. Od roku 1948 víme, že vegetativní systém má dva podsystemy v antagonistickém postavení –

sympatikus a parasympatikus. V 70. letech bylo prokázáno, že tyto systémy mají receptory s postavením 1–2 (alfa-1 a alfa-2, beta-1 a beta-2...), a že receptory jednotlivých vegetativních systémů (sympatikus, parasympatikus) mají své specifické přenašeče. Práce Mitchela, Cofeyho a spol z 90. let prokázala, že každý jednotlivý subtyp (alfa-1) má ještě řadu jiných subtypů (vazných míst), které byly dle citlivosti k prazosinu rozděleny na alfa-1A, alfa-1B a alfa-1D (C bylo později shledáno identickým s A). Vazebné místo necitlivé k prazosinu, bylo označeno L (jako low) alfa-1L. Poměr mezi vysoce citlivou skupinou (high – H) a rezistentní (tedy vlastní poměr účinnosti léčiva) byl dosud definován pouze u tamsulosinu (H:L 8–9/1–2) (9). U starých nemocných a pacientů s onemocněním srdce je metodou volby alfuzosin, tamsulosin a tamsulosin TOCAS, přičemž farmakologicky (s ohledem na farmakodynamiku a farmakokinetiku léčiva) je z uvedených léčiv v současné době lékem první volby tamsulosin TOCAS.

U mladých normotoniků, nebo nemocných s kombinovanou léčbou hypertenze (rezistentní formou HTN), kde není alfa-inhibitor monoterapií, není zvláštní opatrnosti ve volbě alfa-inhibitoru potřeba a je možno zvolit razantnější terapii (doxazosin, terazosin). Alfa-inhibitory mají stále místo v léčbě nefrogenní hypertenze.

O roli fytopreparátů v terapii BHP se stále diskutuje. Jde o oblíbené léky, neboť jsou dostupné i bez vyšetření urologem, mají nepochybný vliv u onemocnění lehkého až středního stupně (kde se předpokládáný placebo efekt pohybuje až do 30 %) a mají mizivé nežádoucí účinky. Byly publikovány multicentrické studie, které prokázaly nejen efektivitu fyto terapie, ale dokonce v ročním srovnání nebyl statistický rozdíl mezi nemocnými na terapii

alfa-inhibitory. Fytopreparáty není nutné zatracovat, byť nevíme, proč zrovna ony jsou účinné (aditivní efekt).

Závěr

Není pochyb o roli farmakologie v léčbě BHP. Původní skepse urologů, především starší generace, je dnes nahrazena vědeckými důkazy o efektivitě různých farmakologických skupin. Indikace konkrétního léčiva je dána úvahou konkrétního urologa. Farmakologie však má svá rizika, které zástupci chirurgických oborů ne vždy akceptují – zásah do kardiovaskulárního systému ovlivněním

alfa-adrenergního receptorů v cévách, synergismus léčiv u starších polymorbidních nemocných s polypragmázií, případné ovlivnění nádorových markerů některými léčivy. Firemní vlivy jsou často silnější než znalost farmakologie, neboť v konečném efektu jsou léčiva na trhu v rámci „class effect“ plně srovnatelná a liší se „jen“ procentem a intenzitou nežádoucích účinků. Existují skupiny nemocných, které vždy budou více profitovat z tradičních léčiv (alfa-inhibice včetně B-subtypu) a nasazení moderních nechinazolinových preparátů bude zbytečným a neefektivním zdržením, stejně tak jako skupiny, kde právě tato léčba může významně

přispět k nutné časnéjší revaskularizaci myokardu. Orientace ve fytopreparátech, kde dosud nihilismus urologů je největší, a jejich včasná indikace může teoreticky oddálit rozvoj symptomatické BHP, nebo v kombinaci s jinými léčivy vést při zánětech prostat k vyléčení *ad integrum*.

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.

Konzultant pro urologii a sexuologii
Hradecká 51, 533 45 Opatovice nad Labem
e-mail: zbynek.veselsky@seznam.cz

Literatura

1. Denis L, Pagano F, Nonis A, Robertson C, Romano P, Boyle P. Double – blind, placebo controlled trial to assess the efficacy and tolerability of meretricin in the treatment of BPH. *Prostate*. 37 (4), 1998, 246–252.
2. Disantostefano RL, Biddle AK, Lavelle JP. The long – term cost effectiveness of treatments for benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics*, 24 (2), 2006, 171–191.
3. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.*, 97, 2006, Suppl 2, 3–6.
4. Hernandez C, Duran R, Jara J, Castano I, Moralejo M. Controlled-release doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 8 (4), 2005, 375–380.
5. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM jr., Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol.*, 175 (1), 2006, 217–220 (discussion item, 220–221).
6. Klotz LH. Androgen replacement and/or 5 alpha reductase inhibitors in aging men. *Can J Urol.*, 13, 2006, Suppl 1. 44–45.
7. Tarter TH, Vaughan ED jr. Inhibitors of 5 alpha –reductase in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Pharm Des.*, 12 (7), 2006, 775–783.
8. Veselský Z. *Pygeum africanum* v kauzální terapii benigní hyperplazie prostaty. *JAMA-CS*, 8 (4), 2000, 326.
9. Veselský Z. Selektivita alfa-adrenergních receptorů v urologii. *Remedia – Forum medicinae.*, 3 (4), 2001, 67–68.
10. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* (1), 2003: CD002081.