

Ступенчатая терапия дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

И.И. Горпинченко, О.Д. Никитин, В.Д. Байло

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Проведена оценка эффективности ступенчатой терапии препаратами Простаплант Форте и Простаплант в комплексном лечении дизурических расстройств у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В ходе проведенного исследования продемонстрирована эффективность предложенной схемы лечения, что подтверждено достоверными изменениями как субъективных (IPSS и QoL), так и объективных показателей (снижение объема остаточной мочи и частоты мочеиспусканий) при отсутствии значительных побочных эффектов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение, Простаплант Форте, Простаплант.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин пожилого возраста, распространенность и частота которого прогрессивно возрастают. По данным Национального института здоровья США по поводу ДГПЖ ежегодно регистрируют 6,4 млн визитов к врачу, выполняют более 300 тыс. оперативных вмешательств с суммарными затратами свыше 2 млрд долларов [3].

По данным аутопсий, в возрасте 40 лет 20% мужчин имеют гистологические признаки ДГПЖ, в 60 лет – 50%, в 85 лет – в среднем 90% [8].

Самой важной причиной развития симптомов является разрастание гиперплазированной железистой ткани, которая сдавливает мочеиспускательный канал и нарушает отток мочи [10]. Другой важной причиной возникновения симптомов является повышение тонуса гладкомышечных тканей шейки мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ), регулируемого α -адренергическими рецепторами. Исходя из этого, действие основных двух групп препаратов, применяемых для лечения гиперплазии ПЖ основано на подавлении активности либо 5α -редуктазы (финастерид, дутастерид), либо α -адренергических рецепторов (тамсулозин, доксазозин) [4, 9].

В настоящее время существует множество методов лечения больных с гиперплазией ПЖ, начиная от инвазивных (простатэктомия), малоинвазивных (лазерная вапоризация и трансуретральная резекция ПЖ (ТУРПЖ), лапароскопическая простатэктомия), методов электрофизического и температурного воздействия, стентирования и заканчивая медикаментозной терапией пероральными препаратами. По современным установкам большей группе пациентов без клинических проявлений или со слабой степенью их выраженности

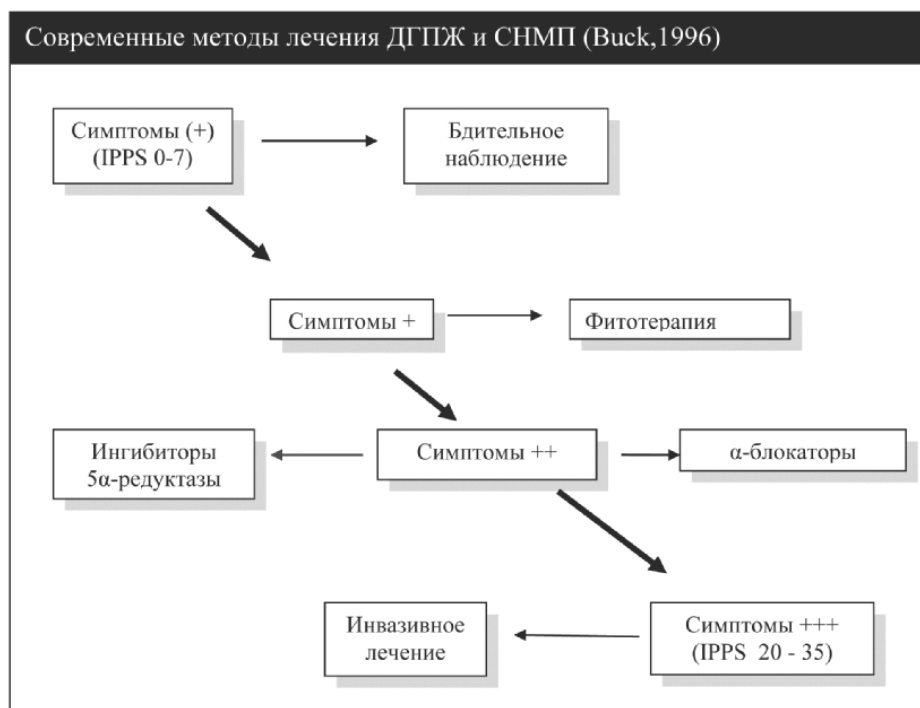


Рис. 1. Методы лечения ДГПЖ в зависимости от выраженности симптомов

не требуется проведения активного лечения (группа бдительного, или «вооруженного» наблюдения) (рис. 1) [2].

Для тех пациентов, которым требуется оперативное лечение, наиболее эффективными из имеющихся в настоящее время методов считаются ТУРПЖ или ее лазерная вапоризация [10], однако у достаточно большой части пациентов (до 20 %) после операции развиваются различные осложнения и многие больные, опасаясь их возникновения, избегают оперативного вмешательства.

Трансуретральное рассечение ПЖ – процедура менее инвазивная, чем ТУРПЖ, и более предпочтительна, но неприемлема у больных с ПЖ больших размеров. Использование других минимально инвазивных манипуляций, таких, как установка простатических стентов, микроволновая термотерапия, ультразвуковая терапия и другие, обогатила арсенал методов лечения больных с ДГПЖ [9], однако все еще остается на стадии оценки эффективности.

Следует признать, что невзирая на стремительное развитие новых малоинвазивных операций при ДГПЖ интерес к медикаментозной терапии не только не уменьшается, а наоборот – все большее количество пациентов отдают предпочтение именно консервативному лечению. Фитотерапия занимает особое место среди методов медикаментозного лечения и ей присуща довольно отчетливая «географическая» специфика. В настоящее время фитотерапию широко применяют в Европе, она является методом выбора в Германии и приобретает все большую популярность в других европейских странах. Она составляет около 50% лекарственной терапии заболеваний ПЖ в Италии, Франции, Австрии [2, 11]. Одна из причин, которая объясняет широкое применение фитотерапии в Германии, это более доступная стоимость ежедневной терапии ДГПЖ (рис. 2).

Наиболее часто используемым действующим веществом в фитотерапии ДГПЖ по праву считается липидо-стероловый экстракт вееролистной ползучей пальмы *Serenoa repens* (*Sabal serullata*, *Saw palmetto*) – лекарственное средство, которое используют в лечении больных с ДГПЖ с 1982 года и действует на различные механизмы патогенеза этого заболевания.

Serenoa repens оказывает периферический антиандрогенный эффект на орган-мишень без какого-либо влияния на общий гормональный фон (не влияет на гипоталамо-гипофизарный уровень), является ингибитором андрогенного действия (конкурентом на уровне ПЖ – андрогенный рецептор), влияет на метаболизм тестостерона и обладает ингибирующим действием на 5 α -редуктазу.

Кроме того, установлено, что *Serenoa repens* оказывает ингибирующее действие на индуцированную факторами роста пролиферацию в культуре клеток ПЖ человека [5] и препятствует продукции таких медиаторов воспаления, как простагландины и метаболиты 5-липоксигеназы типа лейкотриена В₄ [6], то есть действует на целый ряд факторов, играющих роль в развитии ДГПЖ.

Нарушение баланса между андрогенами и эстрогенами может быть важным фактором в патогенезе ДГПЖ, что подтверждено работой Di Silverio и соавторы [5]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого фармако-клинического исследования авторы установили антиэстрогенный эффект *Serenoa repens*, который способен блокировать внутриклеточный эстрогеновый рецептор.

Кроме того, *Serenoa repens* обладает ингибирующим эффектом на гормон пролактин, который способствует проникновению тестостерона в клетки ПЖ [4].

Роль факторов роста в развитии ДГПЖ изучали в течение нескольких лет. Последние данные свидетельствуют о

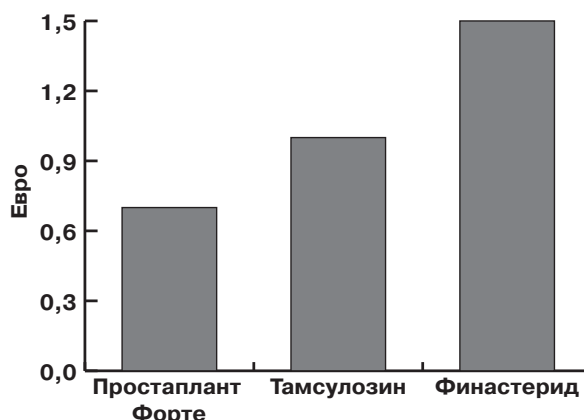


Рис. 2. Сравнительная стоимость ежедневного медикаментозного лечения ДГПЖ в Германии (Lowe, 2002)

связи между b-FGF (basic fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов), KGF (keratinocyt growth factor), TGF-3 (Transforming growth factor), EGF (epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста) и тестостероном. Факторы роста могут играть важную роль в стромальном и эпителиальном росте ПЖ. *Serenoa repens* ингибирует клеточную пролиферацию, вызванную EGF и b-FGF [9].

Исследования продемонстрировали, что экстракт *Serenoa repens* на масляной основе угнетает формирование дигидротестостерона (ДГТ) и не приводит к последующему повышению уровней тестостерона [11].

Экстракт *Serenoa repens* вызывает угнетение обеих изоформ 5 α -редуктазы, в отличие от финастерида, который угнетает только одну изоформу [14].

Экстракт *Serenoa repens* в дозе 320 мг является действующим началом фитопрепарата Простаплант, эффективность которого подтверждается результатами многочисленных исследований.

Особый интерес представляет фитопрепарат Простаплант Форте, который является комбинацией двух наиболее часто используемых и исследованных фитотерапевтических агентов – *Serenoa repens* и *Urtica dioica*. Активные ингредиенты включают WS® 1473, который является стандартизированным экстрактом фруктов карликовой пальмы (*Serenoa repens*) и WS® 1031, стандартизированного сухого экстракта корней крапивы жальщей (*Urtica dioica*). Препарат включает 160 мг экстрактов фруктов карликовой пальмы и 120 мг экстракта крапивы в одной капсуле и его следует принимать два раза в день.

Механизмы действия экстракта крапивы (WS® 1031):

- угнетение ароматазы;
- антипролиферативный эффект;
- противовоспалительный и противоотечный эффекты;
- взаимодействие с секс-стероидсвязывающим глобулином;
- индукция апоптоза.

Исследование, проведенное Otto с соавторами, подтвердило, что экстракт плодов пальмы сабаль WS® 1473 имеет антипролиферативный эффект. Исследование проводили на трансплантированной ткани ПЖ человека кастрированным мышам и наблюдали уменьшение пролиферативного эффекта ДГТ и эстрогенов экстрактов фруктов карликовой пальмы сабаль WS® 1473 (13).

Известно, что ДГПЖ часто сопряжена с хроническим простатитом и выработкой лейкоцитами различных протеаз,

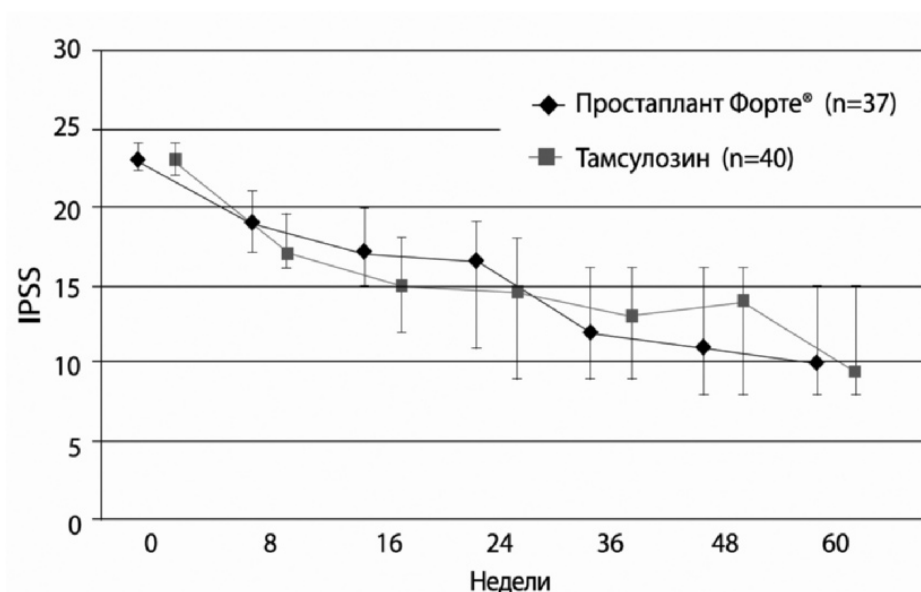


Рис. 3. Изменения IPSS на фоне приема Простапланта Форте и тамсулозина (Engelman, 2006)

таких, как человеческая лейкоцитарная эластаза (ЧЛЭ). ЧЛЭ имеет широкий субстрат специфичности и может повреждать эластичные волокна в ПЖ. Экстракт крапивы двудомной WS® 1031 проявляет в 10–30 раз большую селективность к ЧЛЭ, чем другие протеазы [11].

Koch продемонстрировал, что экстракт плодов пальмы сабаль WS® 1473 дозозависимо ингибирует ароматазу, имеет противоотечные свойства, которые сравнимы с такими нестероидными противовоспалительными препаратами, как индометацин (12).

Проведено множество рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности Простапланта Форте при ДГПЖ. Исследование, проведенное Metzker и соавторами, продемонстрировало, что комбинация экстрактов плодов пальмы сабаль WS® 1473 и крапивы двудомной WS® 1031 повышает максимальную скорость мочеиспускания по сравнению с плацебо, достигая статистической достоверности, после 8 недель терапии. Данная комбинация также значительно улучшала качество жизни [1, 7].

В другом проспективном мультицентровом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном Soekeland с соавторами в 1997 г., сравнили эффективность Простапланта Форте и финастерида при ДГПЖ. В конце первого года отмечали четкое улучшение максимальной скорости мочеиспускания на фоне приема как Простапланта Форте, так и финастерида. Разница между препаратами была статистически недостоверной. Оба препарата также показали сравнительно одинаковое улучшение качества жизни [4, 9]. Более того, переносимость Простапланта Форте была лучше, чем финастерида, в частности – отсутствует снижение сексуальной функции.

В исследовании по сравнению комбинации экстракта плодов пальмы сабаль WS® 1473 и экстракта крапивы двудомной WS® 1031 с тамсулозином у пациентов с ДГПЖ, Простаплант Форте продемонстрировал быстрое улучшение показателей Международной шкалы простатических симптомов (IPSS), сопоставимое с тамсулозином [1] (рис. 3).

Исследование, проведенное Н.А. Лопаткиным и соавторами, также продемонстрировало долгосрочную эффективность Простапланта Форте у пациентов с ДГПЖ [8].

Простаплант Форте имеет отличную переносимость и профиль безопасности. Его прием не связан с такими побочными реакциями, как гипотензия, головная боль, головокружение, обратная эякуляция, приапизм, которые возникают на фоне других препаратов для лечения ДГПЖ. Простаплант Форте не влияет на сывороточные уровни ПСА. Он безопасен и хорошо переносится во время долгосрочного лечения у пожилых пациентов с ДГПЖ и другими сопутствующими заболеваниями [7].

Таким образом, фитотерапевтические эффекты Простапланта и Простапланта Форте обусловлены мультимодальным механизмом действия экстрактов *Serenoa repens* WS® 1473 и *Urtica dioica* WS® 1031, а их эффективность и безопасность подтверждена большим количеством клинических исследований, в том числе – мультицентровых рандомизированных двойных контролируемых слепых, и признана в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2012 года, что лишает противников фитотерапии оснований для скепсиса и сомнений.

Целью проведенного нами исследования была оценка эффективности ступенчатой терапии дизурических расстройств при ДГПЖ, идея которой заключалась в назначении на протяжении 3 мес Простапланта Форте по 1 капсуле дважды в день с последующим переходом на Простаплант в режиме приема по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 6 мес. Этот вариант терапии предположительно позволит сохранить достигнутый эффект консервативного лечения и сделать его экономически более доступным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В результате отбора в исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 61 до 82 лет (в среднем – 66 ± 9), длительность симптомов ДГПЖ – от 6 мес до 4 лет. У всех больных производили сбор анамнеза, оценивали тяжесть симптоматики с использованием анкеты IPSS и показатель качества жизни (QoL), проводили пальцевое ректальное исследование ПЖ.

Таблица 1

Изменения исследуемых параметров у пациентов, принимавших Простаплант Форте на протяжении 12 нед

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения	Изменения параметра
IPSS (баллы)	21,9±6,2	15,0±4,1	-31,5%, p<0,05
QoL (баллы)	4,3±1,1	2,7±0,5	-37,2%, p<0,05
Максимальная скорость мочеиспускания (мл/с)	12,1±2,6	14,0±2,4	+15,7%, p>0,05
Объем ПЖ (см³)	82,3±8,1	71,6±6,8	-12,8%, p>0,05
ООМ (мл)	67,4±9,8	38,3±4,4	-43,2%, p<0,05
Время мочеиспускания (с)	32±4	31±2	-8,8%, p>0,05
Средняя скорость мочеиспускания (мл/с)	5,1±1,4	5,9±1,1	+15,6%, p>0,05
Частота ночных мочеиспусканий	3,7±0,6	1,8±0,5	-51,3%, p<0,05

Таблица 2

Изменение сексуальной функции больных (по предложенной анкете), принимавших Простаплант Форте на протяжении 12 нед

Исследуемые параметры (в баллах)	До лечения	После лечения	Изменение параметра
Интерес к сексу	3,2±0,4	2,1±0,3	34,4%
Эрекция	3,8±0,5	2,1±0,7	42,1%
Оргазм	3,4±0,3	3,0±0,4	11,7%
Эякуляция	3,6±0,6	3,4±0,2	5,5%

Критерии включения в исследование:

- 1) легкие и умеренные симптомы ДГПЖ;
- 2) возраст от 50 лет и старше;
- 3) суммарный балл по международной шкале IPSS >13 и балл по оценке качества жизни (QoL) выше 3;
- 4) Q max от 5 мл/с до 12 мл/с (объем опорожнения > 150 мл);
- 5) остаточная моча <150 мл.

Критерии для исключения из исследования:

- 1) пациенты, не имеющие критериев включения;
- 2) пациенты с карциномой ПЖ;
- 3) пациенты с ДГПЖ, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве;
- 4) пациенты, оперированные по поводу заболеваний ПЖ и/или шейки мочевого пузыря;
- 5) пациенты с неврологической дисфункцией мочевого пузыря, стенозом шейки мочевого пузыря, уролитиазом, карциномой, полипозами и дивертикулами мочевого пузыря, уретральными стриктурами;
- 6) пациенты, получавшие до дня включения в исследование любое лекарственное средство, действующее на мочеиспускание. Подобные препараты должны быть исключены за 2 нед до исследования, для гормональных препаратов – за 3 мес.

В начале и после окончания исследования проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ с измерением ее объема и объема остаточной мочи (ООМ), урофлоуметрию (УФМ) с определением объема мочеиспускания, времени мочеиспускания, максимальной и средней скорости мочеиспускания. Оценку воздействия лечения на сексуальную функцию больных проводили на основании анкеты из 4 пунктов (табл. 1).

Полностью завершили 12-недельный курс лечения препаратом 27 больных (90%). Трое пациентов не прошли контрольное исследование после лечения по семейным обстоятельствам. Случаев выбывания из исследования из-за побочных эффектов не наблюдалось.

Полный курс лечения завершили 20 (66,7%) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов в начале исследования имели место симптомы учащения мочеиспускания (ночная поллакиурия – у 96,7%, дневная поллакиурия – у 73,3%), странгурия – у 86,7% и императивные позывы – у 63,3%. В конце курса терапии улучшение отмечалось у 86,7%, средняя частота ночных мочеиспусканий уменьшилась с 3,7 до 1,8 (p<0,05); средняя частота дневных мочеиспусканий – с 6,1 до 4,7 (p>0,05) степень выраженности странгурии и императивных позывов уменьшилась соответственно у 73,3% и 83,3% пациентов.

Лечение Простаплантом Форте на протяжении 3 мес (см. табл. 1) привело к уменьшению дизурии, что проявилось в статистически достоверном снижении количества баллов по шкале IPSS с 21,9 до 15,0 (p< 0,05), а также уменьшению ООМ с 67,4 до 38,3 мл (p< 0,05). Следует отметить, что у 9 пациентов (30%) с объемом ПЖ до 100 мл и объемом остаточной мочи до лечения в пределах 100–150 мл произошло снижение этого показателя в среднем до 29±8 мл (p<0,05). Кроме этого, имело место снижение показателя QoL на 37,2% (p< 0,05), уменьшение объема ПЖ на 12,8% (p>0,05), увеличение максимальной скорости мочеиспускания на 15,7%, p> 0,05).

Половая функция пациентов на фоне приема препарата существенно не изменилась (табл. 2). Как видно из табл. 2, изменения исследуемых параметров не носили статистически достоверного характера. При индивидуальном анализе отмечено, что у 6 больных (20%) усилилась эрекция и половое влечение.

Применение Простапланта у больных ДГПЖ привело к статистически достоверному изменению таких параметров: снижению количества баллов по шкале IPSS (на 31,5%), то есть – уменьшению дизурии, уменьшению ООМ (на 43,2%) и, как следствие, – снижению показателя QoL на 37,2%. При индивидуальном анализе отмечено, что максимальное изменение вышеуказанных параметров происхо-

Изменения исследуемых параметров у пациентов, принимавших Простаплант на протяжении 24 нед

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения	Изменения параметра
IPSS (баллы)	15,0±4,1	15,2±3,8	+1,3%, p>0,05
QoL (баллы)	2,7±0,5	2,8±0,5	+3,6%, p>0,05
Максимальная скорость мочеиспускания (мл/сек)	14,0±2,4	17,5±3,9	+20,0%, p>0,05
Объем ПЖ (см ³)	71,6±6,8	69,4±7,1	-3,1%, p>0,05
ООМ (мл)	38,3±4,4	43,1±6,2	+11,1%, p>0,05
Время мочеиспускания (с)	31±2	29±3	-8,8%, p>0,05
Средняя скорость мочеиспускания (мл/с)	5,9±1,1	7,5±1,3	+21,3%, p>0,05
Частота ночных мочеиспусканий	1,8±0,6	2,1±0,5	+14,3%, p>0,05

дило у больных с объемом ПЖ до 100 мл и объемом остаточной мочи от 100 до 150 мл. У этой группы больных отмечалось значительное уменьшение ООМ (в 1,7–2,3 раза).

Несмотря на отсутствие статистической достоверности, имело место увеличение на 15,7% максимальной скорости мочеиспускания и на 9,13% – средней скорости мочеиспускания.

Отсутствие достоверности улучшения показателей урофлоуметрии при статистически значимом снижении ООМ может быть обусловлено, на наш взгляд, целым рядом факторов. С одной стороны, этому препятствует небольшой формат данного исследования, общеизвестная нестабильность урофлоуметрических показателей у одного и того же исследуемого в течение суток. С другой – скорость позитивных изменений уродинамики снизилась у больных ДГПЖ, уже получивших на первой ступени эффективное лечение с достоверно значимым улучшением.

Прием Простапланта Форте не ухудшал половую функцию пациентов, а некоторые из них отметили усиление полового влечения и эрекции. Учитывая направленность действия препарата, подобные результаты, по-видимому, можно объяснить особенностями фармакодинамики антиандрогенов растительного происхождения.

Через 24 нед после завершения приема Простапланта (по 1 капсуле, содержащей 320 мг активного вещества 1 раз в день) повторно проведено обследование и анализ полученных результатов.

Согласно полученным и приведенным в табл. 3 данным прослеживается тенденция – тенденция к улучшению ряда показателей прослеживается: в частности – на 20% повысилась максимальная и на 21,3% – средняя скорость мочеиспускания, на 3,1% уменьшился объем ПЖ. Можно предполагать, что на фоне длительного приема Простапланта проявляется характерное для экстракта *Serenoa repens* WS® 1031 ингибирующее действие на 5 α -редуктазу и клеточную пролиферацию.

Следует отметить хорошую переносимость Простапланта и Простапланта Форте. Во время исследования не прекратил прием Простапланта и Простапланта Форте ни один из пациентов из-за побочных проявлений. 13,3% больных отметили нарушения со стороны пищеварительного тракта, которые носили преходящий характер и были купированы назначением соответствующей диеты и лечебной минеральной воды.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования Простаплант Форте продемонстрировал свою эффективность в лече-

нии ДГПЖ, как по субъективным показателям (IPSS и QoL), так и по ряду объективных, достоверно снижая объем остаточной мочи и частоту мочеиспусканий.

Сохранение достигнутого эффекта, а также позитивная динамика показателей максимальной и средней скорости мочеиспусканий на фоне приема Простапланта Форте и Простапланта подтверждает действенность ступенчатой терапии дизурических симптомов ДГПЖ, которая заключается в назначении на протяжении 3 мес Простапланта Форте по 1 капсуле дважды в день с последующей заменой его Простаплантом в режиме приема по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 6 мес.

Предложенная схема лечения хорошо переносится больными, не дает побочных эффектов, не снижает, а в некоторых случаях и улучшает половую функцию больных, что является важным преимуществом фитотерапии ДГПЖ.

Дальнейшее исследование динамики объективных показателей у больных с легкой и умеренной степенью ДГПЖ позволит скорректировать критерии отбора пациентов для успешного применения ступенчатой терапии Простаплантом Форте и Простаплантом.

Ступінчаста терапія дизуричних розладів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози

I.I. Горпинченко, О.Д. Нікітін, В.Д. Байло

Проведено оцінювання ефективності препаратів Простаплант Форте і Простаплант в комплексному лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози з розладами сечовипускання. Показана висока ефективність лікування препаратами, що володіють мінімальними побічними ефектами.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, лікування, Простаплант Форте, Простаплант.

Urination disorders sequential therapy for benign prostatic hyperplasia

I.I. Gorpynchenko, O. Nikitin, V. Bailo

The clinical estimation of efficiency of prostaplant and prostaplant forte in treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and urinational disorders has been carried out. High efficiency and minimal by-effects of prostaplant and prostaplant forte are established.

Key words: benign prostatic hyperplasia, treatment, prostaplant forte, prostaplant.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко Б. Ведение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: разносторонний подход «не давай ему упасть»// Здоровье мужчины, 2011. – № 2 (37). – С. 46–48.
2. Buck AC. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol.* 1996; 78: 325–326.
3. Current Estimates From the National Health Interview Survey, 1996. Atlanta, GA: National Center for Health Statistics (NCHS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Dept. of Health and Human Services (DHHS); October 1999. Vital and Health Statistics. Series 10, No. 200.
4. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomised international study of 1098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231–240.
5. Di Silverio F., D'Eramo G., Librano C. et al. Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy. *EurUrol.* 1992, 21: 309–14.
6. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, Funk P, Schldfke S. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneim.-Forsch /Drug Res.* 2006; 56 (3): 222–229.
7. Lowe F., Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr. Opin. Urol.* 2002; Vol. 12; P. 15.
8. Lopatkin N, Sivkov A, Schldfke S, Funk P, Medvedev A, Engelmann U. Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms—long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int Urol Nephrol* 2007; 39 (4):1137–46.
9. McConnell JD. Epidemiology, etiology, pathophysiology, and diagnosis of benign prostatic hyperplasia In: Walsh PC, et al., eds., *Campbell's Urology*. Vol. 2. 7th ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 1998: 1429–1452.
10. McConnell JD et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2387–2398.
11. Mebust W, Bosch R, Donovan J, et al. Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: Second international consultation on benign prostatic hyperplasia. Paris: World Health Organisation, 1993: 131–143.
12. Suckelnd J, Albrecht J. A combination of Sabal and Urtica extracts vs. Finasteride in BPH (Stage I to II acc. to Alken): a comparison of therapeutic efficacy in a one-year double blind study. *Urologe [A]* 1997; 36: 327–333.
13. Suckelnd J, Schldfke S. Long-term effects of PRO 160/120 in BPH patients. Results of a 7-year follow-up study *Uro-News*, 2007: 68–69.
14. Social & Scientific Systems, Inc. Weighted Analysis of 2000 National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS). July 2003 [Unpublished data]. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health.
15. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szc- zepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 215–224.