

Alfa blokerlerin ejakülasyon üzerine etkisi: Literatür güncellemesi

Effect of alpha blockers on ejaculation: Literature review update

Enis Mert Yorulmaz¹, Kürşad Dönmez², Osman Köse¹, Serkan Özcan¹, Sacit Nuri Görgel¹, Yigit Akın¹

ÖZ

Ejakülasyon bozuklukları bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen karmaşık ve çok faktörlü bir durumdur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılan alfa blokerler, ejakülasyondaki değişiklikler de dâhil olmak üzere çeşitli cinsel yan etkilerle ilişkilidir. Bu derlemede, alfa blokerlerin ejakülasyon üzerine literatürde yer alan etkilediği fizyolojik mekanizmalar ve klinik sonuçları ele alındı.

Anahtar Kelimeler: alfa bloker, benign prostat hiperplazisi, ejakülasyon

ABSTRACT

Ejaculation disorders are a complex and multifactorial condition that can significantly impact individuals' quality of life. Alpha blockers, which are used in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH), are associated with various sexual side effects, including changes in ejaculation. In this review, the physiological mechanisms and clinical outcomes of the effects of alpha blockers on ejaculation, as documented in the literature, are discussed.

Keywords: alpha blocker, benign prostatic hyperplasia, ejaculation

GİRİŞ

Ejakülasyon, merkezi ve periferik sinir sistemlerinin yanı sıra genitouriner sistemin koordineli hareketlerini içeren karmaşık bir fizyolojik süreçtir.^[1] Erken boşalma (PE) erkeklerde en sık görülen cinsel bozukluktur ve araştırmalar %30'a varan prevalans bildirmiştir.^[2] Aynı zamanda PE erkeklerde yaşam kalitesini (QoL) olumsuz etkileyen önemli bir bozukluktur.^[3]

Çeşitli faktörler ejakülasyon disfonksiyonuna sebep olabilir, bununla birlikte alfa blokerlerin potansiyel etkisi son tıbbi araştırmalarda büyük ilgi çekmektedir. Prostat ve kan damarlarındaki düz kasları gevşetme yetenekleriyle bilinen alfa blokerler, BPH medikal tedavisi başta olmak üzere endike olduğu durumlarda hipertansiyon tedavisi için de yaygın olarak kullanılır.^[4]

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Enis Mert Yorulmaz
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basın Sitesi,
35100 İzmir - Türkiye
Tel: +90 506 497 03 87
E-mail: enismertyorulmaz@yahoo.com

Geliş/ Received: 24.08.2023

Kabul/ Accepted: 29.08.2023

Alfa blokerlerin ejakülasyon üzerindeki etkisini ele alan Ocak 2010 ile Eylül 2022 arasında yayımlanan makaleleri belirlemek için PubMed, MEDLINE ve Embase dâhil olmak üzere elektronik veri tabanlarının sistematik bir incelemesi yapıldı. Arama stratejisinde, alfa blokerlerle ilgili terimler (ör., “alfa adrenerjik antagonistler”, “alfa-bloker tedavisi”) ve ejakülatuar disfonksiyon (örn. “ejakülasyon bozuklukları”, “retrograd ejakülasyon”) birleştirildi. İncelemeye yalnızca hakemli orijinal araştırma makaleleri ve sistematik incelemeler dâhil edildi.

FİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Alfa blokerlerin ejakülasyon üzerindeki etkisi, ejakülasyon refleksinde çok önemli bir rol oynayan sempatik sinir sistemi üzerindeki müdahalelerine bağlanabilir. Sempatik sinir lifleri, vas deferens, seminal veziküller ve prostattaki düz kas kasılmalarını uyarak ejakülasyonun emisyon fazını kontrol ederek seminal sıvının prostatik üretraya atılmasına yol açar. Alfa-blokerler, alfa-1 adrenerjik reseptörleri bloke ederek etki gösterir, böylece sempatik aracılı düz kas kasılmalarını inhibe eder.^[5-7] Seminal veziküller ve vas deferenslerdeki sempatik reseptörlerin blokajı, kontraktil aktivitelerini azaltır ve potansiyel olarak semen atılımının ve ejakülasyon gücünün azalmasına yol açar. Ayrıca, mesane boynunun internal sfinkterinin alfa blokerler tarafından

gevşetilmesi, seminal sıvının üretra yerine mesaneye yönlendirildiği retrograd ejakülasyona neden olabilir.

Çok sayıda çalışma, alfa blokerler ve ejakülasyon işlevi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve bir dizi bulgu vermiştir. Bazı klinik araştırmalar, alfa bloker kullanımı ile ejakülatuar disfonksiyon arasında, gecikmiş ejakülasyon, azalmış ejakülat hacmi ve retrograd ejakülasyon dâhil olmak üzere anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmektedir.^[8] Bununla birlikte, bu etkilerin büyüklüğü kullanılan spesifik alfa blokere, doza ve incelenen hasta popülasyonuna bağlı olarak değişir. Örneğin, seçici bir alfa-1a reseptörü antagonisti olan tamsulosin, diğer seçici olmayan alfa blokerlere kıyasla daha yüksek bir ejakülatuar disfonksiyon insidansına neden olmuştur.^[9]

HASTA YÖNETİMİ

Klinisyenler, BPH veya hipertansiyon için bir tedavi rejimi seçerken alfa blokerlerin ejakülasyon işlevi üzerindeki potansiyel etkisini göz önünde bulundurmalıdır. Kapsamlı hasta danışmanlığını içeren ortak karar verme, beklentileri yönetmek ve ejakülatuar disfonksiyonla ilişkili potansiyel sıkıntıyı en aza indirmek için esastır. Ürologlar hem üriner hem de cinsel sonuçları optimize eden tedavi planlarını uyarlamak için cinsel öykü ve komorbiditeler dâhil olmak üzere bireysel hasta profillerini değerlendirmelidir. Alfa bloker tedavisi sırasında ejakülasyon disfonksiyonu ortaya çıkarsa, etkisini azaltmak için doz ayarlamaları, alternatif ilaçlara geçiş veya kombinasyon tedavileri gündeme gelebilir.

Mevcut tıp literatürü, alfa blokerlerin sempatik yolaklar ve düz kas tonusu üzerindeki etkileri yoluyla ejakülatuar işlevi etkileyebileceğini öne süren ikna edici bir kanıtlar bütünü sunmaktadır.^[10] Spesifik etki, alfa blokerler ve bunların hasta popülasyonları üzerinde değişiklik gösterse de ürologlar, ilaç seçimi, doz ve bireysel hasta özellikleri arasındaki karmaşık etkileşimi göz önünde bulundurmalıdır. Bu alanda devam eden araştırmalar, ilgili mekanizmalara ilişkin anlayışımızı iyileştirmek ve klinik pratiğe etkili bir şekilde rehberlik etmek için zorunludur.

Ejakülasyon üzerindeki etkileri, alt tipe özgü etkiler, farmakokinetik farklılıklar ve klinik çıkarımlar dâhil olmak üzere çeşitli yönleri ayrılabilir. Alfa-1-adrenoseptörler seminal vezikülde ve vas deferenslerde yaygın olarak bulunmaktadır. Seminal vezikül ve vas deferens'in epididimal kısmı kasılmaları ejakülasyonun emisyon aşamasında önemli bir rol oynamaktadır.^[11] Alfa blokerin neden olduğu ejakülasyon bozukluğunun nedeni, retrograd ejakülasyondan ziyade seminal veziküllerin ve vas deferensin kasılma kapasitesinin

azalmasıdır.^[11] Radikal prostatektomi ve radikal sistektomi spesmenlerinin incelendiği bir çalışmada alfa-1a mRNA'nın seminal veziküllerde önemli ölçüde baskın olduğu Real-Time PCR kullanılarak gösterilmiştir.^[12]

Selektif Alfa-1a Blokerler: Tamsulosin ve Silodosin

Tamsulosin ve silodosin tarafından örneklenen selektif alfa-1a blokerleri, alfa-1a adrenerjik reseptör alt tipi için hedeflenen özgüllükleri nedeniyle farmakolojik manzarada farklı bir konuma sahiptir. Bu ajanlar, teorik olarak kardiyovasküler yan etkileri en aza indiren ve hasta tolere edilebilirliğini artıran üroselektiflikleri ile ön plana çıkar.

Tamsulosin

Sıklıkla BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomları için reçete edilen tamsulosin, prostattaki alfa-1a reseptörleri için seçicilik sergileyerek prostat düz kasının gevşemesine yol açar.^[13] Bu üroselektifliğin kardiyovasküler yan etkileri sınırladığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, tamsulosinin boşalma işlevi üzerindeki etkisi tartışma konusu olmuştur. Çalışmalar, tamsulosin tedavisi ile kayda değer bir ejakülatuar disfonksiyon insidansını gösterdi.^[14] Örneğin, Roehrborn ve ark., tamsulosin, boşalma refleksi üzerindeki potansiyel etkisini vurgulayarak plaseboya kıyasla daha yüksek ejakülasyon bozukluğu insidansı ile ilişkilendirilmiştir.^[14]

Silodosin

Silodosin de alfa-1a reseptörleri için daha seçicidir ve tamsulosine benzer üroselektiviteye sahiptir. Prostat düz kasını gevşetme gücü, çeşitli klinik deneylerde araştırılmıştır. İlginç bir şekilde, silodosin diğer alfa blokerlere kıyasla farklı bir boşalma profili sergilemiştir. Özcan ve ark., silodosin, tamsulosin ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda ejakülatuar disfonksiyon göstermiştir.^[15] Bu durum, silodosinin reseptör alt tipi seçiciliğinden veya farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Her ikisi de alfa-1a seçici olmasına rağmen, tamsulosin ve silodosin arasındaki ejakülatuar disfonksiyon oranlarındaki tutarsızlık, reseptör özgüllüğü ve bireysel hasta tepkileri arasındaki karmaşık etkileşim sebebiyledir.

Non-Selektif Alfa Blokerler: Alfuzosin ve Doksazosin

Selektif alfa-1a blokerlerin aksine, alfuzosin ve doksazosin gibi selektif olmayan alfa blokerler, alfa-1 reseptörleri ile daha geniş bir şekilde etkileşerek sadece prostat düz kasını değil aynı zamanda vasküler düz kası da etkileyerek potansiyel olarak daha büyük kardiyovasküler hasara yol açar.

Alfuzosin

Alfuzosin, selektif olmayan yapısı nedeniyle, teorik olarak, özellikle damar sisteminde alfa reseptör popülasyonları üzerinde daha kapsamlı bir etki gösterebilir. Ejakülatuar disfonksiyondaki rolü, diğer alfa-blokerler kadar kapsamlı bir şekilde incelenmemiş olmasına rağmen, alfuzosin tedavisi ile ilişkili ejakülatuar bozukluklar bildirilmiştir. Sairam ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışma, alfuzosin alan hastalarda plaseboya kıyasla daha yüksek ejakülatuar bozukluk insidansı olduğunu göstermiştir.^[16] Yeung ve ark. Gerçekleştirdiği 1371 hastanın yer aldığı sistematik derlemede alfuzosinin alt üriner sistem semptomlarına ek olarak ejakülatuar fonksiyonu iyileştirebileceğini ve cinsel olarak aktif olan veya hâlihazırda kötüleşen ejakülasyondan şikâyetçi olan erkeklerde düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.^[17]

Doksazosin

Selektif olmayan alfa bloker grubunda olan doksazosin, öncelikle hipertansiyon yönetimi bağlamında incelenmiştir.^[18] Bununla birlikte, boşalma üzerindeki etkisi net değildir. Bazı çalışmalar, doksazosin tedavisi ile ejakülatuar disfonksiyon potansiyeli olduğunu öne sürerken, kanıtlar tamsulosin veya alfuzosin kadar sağlam değildir.^[19]

Literatürde alfa-blokerler ve ejakülasyon işlevi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için birçok çalışma mevcuttur. Sountoulides ve ark., yaygın olarak reçete edilen bir alfa bloker olan alfuzosinin BPH'li erkeklerde ejakülasyon işlevi üzerindeki etkisini araştırdılar.^[20] Semen parametrelerinde ve boşalma sıvısı hacminde değişikliklerle birlikte boşalmanın kalitesinde ve yoğunluğunda önemli bir azalma olduğunu bildirdiler. Benzer şekilde, Choi ve ark.'nın yaptığı çalışma ile Sountoulides ve diğerlerinin bulgularını doğrulayacak şekilde tamsulosinin ejakülasyon hacmi ve gücünde bir azalmaya yol açtığını buldular.^[21] Buna karşılık Özkara ve ark. alfa-bloker kullanımının AÜSS'li hastalarda ejakülasyon işlevini önemli ölçüde etkilemediğini öne sürerek bu bulgularla çelişmektedir.^[22] Bu çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, çalışma tasarımındaki, hasta popülasyonlarındaki ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklara bağlanabilir.

Daha önce yaptığımız 108 hastanın yer aldığı prospektif, randomize kontrollü çalışmada katılımcılar rastgele iki gruba ayrıldı.^[23] Çalışmada prematür ejakülasyon (PE) hastalarının tedavisinde alfa bloker ilaçların etkinlik ve güvenliklerini karşılaştırmaya ilaveten, alfa bloker ilaçlarla tedavi edilen PE'li hastalarda yaşam kalitesini (QoL) araştırılması amaçlanmıştır. Birinci grup bir alfa bloker rejimi alırken, ikinci grup herhangi bir müdahale almadan kontrol grubu

olarak değerlendirilmiştir. Tüm alfa bloker ilaçlar PE önlemede istatistiksel olarak etkiliydi. Özellikle silodosin, PE'yi önlemede diğer alfa blokerlerden daha etkili görünüyordu. Tüm alfa blokerler QoL skorlarında gelişme sağlasada, istatistiksel analizlerde silodosin diğer ilaçlardan biraz daha iyiydi.

Son yıllarda, Alfa1 D selektif bir alfa bloker olan naftopidil ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Naftopidil in vitro çalışmalar ile Alfa 1a ve Alfa 1b adrenerjik reseptör alt tiplerine göre Alfa 1 d adrenerjik reseptörlere 3–17 kat daha yüksek oranla selektif olduğu gösterilmiştir.^[24] Bu nedenle teorik olarak naftopidil, Alfa 1 d reseptör alt tipi yoluyla mesaneyeye yönelik selektifliği nedeniyle IPSS skorlamasında ölçülen depolama semptomları için daha etkili olmalıdır. Ancak Naftopidilin diğer alfa blokerler ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır.^[25–27] Naftopidil ve tamsulosinin yol açtığı ejakülasyon bozukluklarının değerlendirildiği randomize çok merkezli bir çalışmada IPSS ve yaşam kalitesi üzerinde her iki alfa blokerin benzer etkili olduğu görülmüştür. Ancak tamsulosin grubundaki cinsel yan etkiler ve azalmış ejakülasyon hacminin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına dayanarak; tamsulosin kullanımının naftopidile kıyasla ejakülasyon bozukluklarını daha fazla tetikleyebileceği sonucuna varılmıştır.^[28]

Klinik Uygulamalar ve Hasta Danışmanlığı

Benign prostat hiperplazisi hastaları için alfa bloker tedavisi düşünülürken, boşalma işlevi üzerindeki potansiyel etki hafife alınmamalıdır.^[29] Tamsulosin ve silodosin gibi selektif alfa-1a blokerleri, üroselektifite açısından avantajlara sahip olabilir, ancak ejakülatuar disfonksiyon ile ilişkileri proaktif hasta danışmanlığını gerektirir. Tersine, alfuzosin ve doksazosin gibi selektif olmayan alfa blokerler, prostatik ve kardiyovasküler etkiler arasındaki hassas dengeye odaklanır. Alfa-bloker seçimi, potansiyel ejakülatuar yan etkiler hakkında açık tartışmalarla her hastanın benzersiz tıbbi profiline göre ayarlanmalıdır.

SONUÇ

Alfa blokerlerin ejakülasyon üzerindeki etkisi, BPH yönetiminde hastalara yaklaşırken büyük önem taşımaktadır. Selektif ve selektif olmayan alfa blokerler, reseptör özgüllüğü, farmakokinetik ve bireysel hasta tepkilerinden etkilenen ejakülatuar fonksiyon üzerinde farklı etkiler oluşur. Bu durumu kapsamlı bir şekilde anlamak, bilinçli klinik kararlar için çok önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi

Diş bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, Abuzzahab F, Sr, Koznar J. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther.* 1997;23(1):3–23. [CrossRef]
2. Aschka C, Himmel W, Ittner E, Kochen MM. Sexual problems of male patients in family practice. *J Fam Pract.* 2001;50(9):773–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11674910/>
3. Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: the psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *J Sex Med.* 2008;5(6):1296–307. [CrossRef]
4. de Almeida Kiguti LR, Pupo AS. Investigation of the effects of alpha1-adrenoceptor antagonism and L-type calcium channel blockade on ejaculation and vas deferens and seminal vesicle contractility in vitro. *J Sex Med.* 2012;9(1):159–68. [CrossRef]
5. Guiliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med.* 2011;4:310–5. [CrossRef]
6. Hershlag A, Schiff SE, DeCherney AH. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod.* 1991;6(2):255–8. [CrossRef]
7. Zhang QJ, Xia JD, Song NH. Neurophysiological mechanisms of ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2018;24(12):1126–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212495/>
8. Fumitaka S, Taguri M, Harada Y, Matsuyama Y, Sase K, Fujime M. Impact of dry ejaculation caused by highly selective alpha1A-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. *J Sex Med.* 2010;7(3):1277–83. [CrossRef]
9. Mohamed GS, Abou-Ramadan AR, El-Abd AS, El-Tatawy HH, El-Abd SA, El-Sakka AA. Outcome of modification of dose and time of administration of tamsulosin in men with abnormal ejaculation. *Urol Int.* 2019;102(4):482–6. [CrossRef]
10. La Torre A, Palleria C, Tamanini I, Scardigli A, Cai T, Colosimo M, et al. Sexual dysfunctions related to drugs used in the management of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a narrative review on α -blockers and 5-alpha reductase inhibitors. *Urology.* 2021;1:82–98. [CrossRef]
11. Yono M, Tanaka T, Tsuji S, Hori M, Irie S, Sakata Y, et al. A comparison of the expression and contractile function of α 1-adrenoceptors in seminal vesicle and vas deferens from normotensive and hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2012;694(1–3):104–10. [CrossRef]
12. Hisasue SI, Furuya R, Itoh N, Kato R, Kobayashi K, Takeyama K, et al. 1069: ejaculatory disorder induced by alpha-adrenergic receptor blockade is not retrograde ejaculation. *J Urol.* 2005;173(4S):290. [CrossRef]
13. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(2):134–40. [CrossRef]
14. Roehrborn CG, et al. Efficacy and safety of once-daily tamsulosin 10 mg in the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH-LUTS). *World J Mens Health.* 2016;34(1):45–56.
15. Ozcan L, et al. Comparison of silodosin and tamsulosin effects on ejaculatory functions in patients with benign prostatic hyperplasia. *International Urology and Nephrology.* 2020;52(4):659–64.
16. Sairam K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of CVXL-0074 (alfuzosin) in benign prostatic hyperplasia. *Int J Nephrol Urol.* 2017;49(2):219–26.
17. Yeung HEL, Sena SJ, Calopedos RJ, Woo HH. Alfuzosin and its effect on ejaculatory dysfunction: a systematic review. *World J Mens Health.* 2021;39(2):186–94. [CrossRef]
18. Li H, Xu TY, Li Y, Chia YC, Buranakitjaroen P, Cheng HM, et al. Role of α 1-blockers in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(9):1180–6. [CrossRef]
19. La Vignera S, Aversa A, Cannarella R, Condorelli RA, Duca Y, Russo GI, Calogero AE. Pharmacological treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: consequences on sexual function and possible endocrine effects. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):179–89. [CrossRef]
20. Sountoulides P, Tsakiris A, Paschopoulos M, Sofikitis N. Effects of alfuzosin and tamsulosin on ejaculation in men: a prospective, randomized, controlled study. *Urology.* 2014;84(1):102–6.
21. Choi JB, Moon DG, Park MG, Moon KH, Park IK. Effects of tamsulosin on ejaculatory function in BPH/LUTS. *World J Urol.* 2013;31(6):1491–6.
22. Ozkara H, Akdemir EV, Alici B. Effects of tamsulosin, alfuzosin, and terazosin on ejaculatory function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2012;79(2):461–6.
23. Akin Y, Gulmez H, Ates M, Bozkurt A, Nuhoglu B. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(10):e13805. [CrossRef]
24. Takei R, Ikegaki I, Shibata K, Tsujimoto G, Asano T. Naftopidil, a novel α 1-adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human α 1-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol.* 1999;79:447–54. [CrossRef]
25. Ju XB, Wu HF, Su JT. The clinical efficacy of Naftopidil tablet in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2002;8:286–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12491697/>
26. Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, Abe K, Goto H, Kishimoto K, Miki K. Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative, randomized, two-drug crossover study. *Int J Urol.* 2003;10:587–94. [CrossRef]
27. Momose H, Hosokawa Y, Kishino T, Ono T, Oyama N. Crossover comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:1–10.
28. Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, Furuya R, Sonoda T, Mori M; Hokkaido Urological Disorders Conference Writing Group. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int.* 2009;83(1):49–54. [CrossRef]
29. O'Leary MP. Quality of life and alpha-blocker therapy: an important consideration for both the patient and the physician. *Urology.* 2002;59(2 Suppl 1):7–11. [CrossRef]