

Benign prostat hiperplazisi medikal tedavilerinin seksüel fonksiyonlar üzerindeki etkisi

The effect of benign prostate hiperplasia medical treatments on sexual functions

Kadir Şerefhan Erten¹, Nihat Karabacak², Fazli Polat³, Ali Atan⁴

ÖZ

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) ile karşımıza çıkmaktadır. Benign prostat hiperplazisi tedavisinde alfa blokörler, 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5AR-i) Fosfodiesteraz inhibitörleri ilaçlar önerilmektedir. Tedavi şeması oluşturulması sırasında yakınmaların şiddeti ve prostat volümünün yanında hastanın talep ve beklentileri de dikkate alınarak ilaç seçimi yapılmalıdır. Cinsel fonksiyon bozukluğu istemeyen hastalar için güncel literatürde Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE 5i) bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Prostat boyutu 40 ml altında olan hastalarda PDE 5i ve Alfa bloker kombinasyonu kullanılabilir, 40 ml'den büyük olan ve cinsel fonksiyon bozukluğu istemeyen hastalarda PDE 5i ve 5-ARi ilaç kombinasyonu tercih edilebilir. Fosfodiesteraz 5i ve Antimuskarinik kombinasyonu ise tadalafil monoterapisi depolama yakınmalarında yeterli düzelme sağlamadığında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: benign prostat hiperplazisi, medikal tedavi, tadalafil, cinsel disfonksiyon

ABSTRACT

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) generally presents with Lower Urinary Tract Complaints (LUTS). Alpha blockers, 5-alpha reductase inhibitors (5AR-i), phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE 5i) drugs are recommended and commonly used medications for the treatment of BPH. While forming a treatment plan and choosing the most suitable medication, the severity of complaints and prostate volume should be considered as well as the patient's demands and expectations. In uptodate literature, phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE 5i) stand out as a suitable option for patients who prioritize normal sexual function. Combination of PDE 5i and Alpha blockers are recommended in patients with a prostate volume below 40 ml. Combination of PDE 5i and 5-ARi drugs are usually preferred in patients with a prostate volume larger than 40 ml and in avoiding sexual dysfunction. Phosphodiesterase 5i and Antimuscarinic drugs combination should be considered when Tadalafil monotherapy does not provide sufficient improvement in storage complaints.

Keywords: benign prostate hiperplasia, medical treatment, tadalafil, sexual disfunction

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi yönetiminde asıl amaç hastalık ilişkili alt üriner sistem semptomlarını (BPH/AÜSS) ortadan kaldırmak ve hastalığın progresyonunu önlemektir. Tedavi planlaması yapılırken BPH progresyonunu engellerek akut üriner retansiyon gelişmesinin önlenmesi ve cerrahi müdahale gerekliliğinin azaltılması amaçlanmalıdır. BPH/AÜSS medikal tedavisinden hastaların beklentileri, semptomlarının kısa zamanda iyileşmesi ve bunun mümkünse maliyetsiz olarak veya uygun bir maliyet ile sağlanmasıdır. Tedavi şeması hazırlanırken dikkat edilmesi gereken

önemli bir nokta ise cinsel fonksiyonların korunmasıdır. BPH/AÜSS medikal tedavisi ile erkeklerde görülebilecek cinsel fonksiyon bozuklukları arasında erektil disfonksiyon (ED), ejakulasyon bozukluğu (retrograd ejakulasyon, anejakulasyon, semen volümü azlığı ve ağrılı ejakulasyon) ve libido azalması bulunmaktadır.^[1,2] Cinsel fonksiyonun devamlılığı erkeklerde yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.^[2] BPH/AÜSS tedavisi planlanırken mutlaka tedavi seçenekleri hastaya detaylı olarak anlatılmalı ve hastanın talep ve beklentileri öğrenilmelidir. Edinilen bilgiler doğrultusunda hekim ile hastanın ortak kararı ile bireysel bir tedavi planı çizilmelidir, her hastaya standart bir tedavi uygulanması doğru bir yaklaşım değildir.

Günümüzde BPH/AÜSS medikal tedavisinde, monoterapi ve kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilen farklı etki mekanizmalarına sahip pek çok seçenek mevcuttur. Bu seçenekler:

- Alfa-1 Reseptör Blokerleri: Silodosin, Tamsulosin, Alfuzosin, Doksazosin, Terazosin)

Gazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Asistan Kadir Şerefhan Erten
Emniyet, Bahriye Üçok Cd., 06560 Yenimahalle/ankara 06560 Ankara - Türkiye
Tel: +90 312 202 62 46
E-mail: serefhanerten@gazi.edu.tr

Geliş/ Received: 07.12.2023

Kabul/ Accepted: 09.02.2024



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

- 5-Alfa Redüktaz İnhibitörleri (5-ARi): Finasterid, Dutasterid
- Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü (PDE-5i): Tadalafil
- Antikolinergik ilaçlar
- Mirabegron
- Fitoterapi
- Kombine tedaviler
- Alfa-1 reseptör blokleri + 5-ARi
- Alfa-1 reseptör blokleri + Antikolinergik
- Alfa-1 reseptör blokleri + Mirabegron
- Alfa-1 reseptör blokleri + PDE-5i
- 5-ARi + PDE-5i
- Antikolinergik + PDE-5i

Erkek cinsel fonksiyonları üzerinde etkisi olduğu bilinen medikal tedavi seçenekleri alfa-1 reseptör blokleri, 5-ARi'leri, fitoterapide kullanılan ajanlar ve tadalafildir. Bu ilaçların bazıları monoterapi veya kombinasyon halinde kullanıldıklarında BPH/AÜSS tedavisi için faydalı olmalarına rağmen ereksiyon, ejakulasyon ve libido üzerinde yan etkiler oluşturabilmektedirler.

a. Alfa-1 reseptör blokleri: Alfa-1 reseptör blokleri hekimler tarafından BPH/AÜSS tedavisinde çok uzun süredir kullanılan, etkinlikleri ve yan etkileri iyi bilinen ilaçlardır. Bu ilaçların ejakulasyon üzerine etkileri yapılan çalışmalarda detaylı olarak gösterilmiştir. Ejakulasyon, emisyon ve ekspulsiyon şeklinde iki aşamada gerçekleşir. Ejakulasyonun emisyon aşaması sempatik nöral aktivite ile tetiklenir ve ejakülat seminal kanallar boyunca hareket eder; ekspulsiyon aşamasında somatik nöral aktivite ile pelvik taban kaslarının kasılması sonucu ejakulat uretradan dışarı atılır. Normalde bu iki aşamada da mesane boynu kapalıdır ve ejakulatın mesaneye geri kaçması önlenir. Ejakulatın mesaneye geri kaçmasına retrograd ejakulasyon adı verilir. Bu ilaçlar mesane boynunda, prostat bezinde, seminal vezikülde ve vas deferenste bulunan alfa-1a reseptörlerinde inhibisyon yaratarak düz kas relaksasyonuna, mesane boynunun kapanmamasına ve bunun sonucunda retrograd ejakulasyona ve hatta anejakulasyona neden olabilmektedir.^[3] Bir başka teori ise alfa bloklerin merkezi sinir sisteminde dopamin ve serotonin reseptörlerine bağlanarak ejakulasyon sinyallerini bloke etmesi ve ejakülat volümünü azaltmasıdır. Yapılan çalışmalarda, tamsulosin ve alfuzosin arasındaki farklar ortaya konmuş; tamsulosin'in kan beyin bariyerini geçerek söz konusu reseptörleri bloke edip ejakulasyon bozukluğuna daha fazla neden olduğu gösterilmiştir.^[4] Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde bu ilaçların ED yapıcı etkisi %0-6 arasında, ejakulasyon

bozukluğu yapıcı etkisi %0-28 ve libido azalması yan etkisi ise %0-3.6 arasında saptanmıştır. Ejakulasyon bozukluğu özellikle silodosin ve tamsulosin kullanımında daha belirgin bulunmuştur.^[5] Bu etkilerin yanı sıra alfa blokörlerin ED üzerindeki etkileri net bilinmemekle beraber yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, 14 çalışma incelenmiş ve bunların 11'inde alfa blokörlerin ED üzerinde plaseboya göre anlamlı bir fark yaratmadığı bulunmuştur.^[6] Yapılan başka bir çalışmada alfa bloker kullanımı ile ilişki ejakulasyon bozukluğunun hangi mekanizma (retrograd ejakulasyon veya anejakulasyon) ile geliştiği araştırılmıştır. Bu çalışmada alfa bloker kullanan hastalarda orta akım idrarda sperm görülmesi ile transrektal ultrason kullanılarak ölçülen seminal vezikül boyutu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Alfa blokör kullanımının ardından ortaya çıkan ejakulasyon bozukluğunun retrograd ejakulasyon ve anejakulasyon gibi iki farklı mekanizma tarafından etkilendiği kanıtlanmıştır.^[7]

b. 5-ARi'leri: 5-ARi'lerinin etki mekanizması, vücutta bulunan testosteron molekülünü daha güçlü bir molekül olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştüren enzim olan 5 alfa redüktaz enziminin inhibisyonudur. Düşük DHT düzeyleri ile prostat büyümesinin engellenmesi hedeflenmektedir. Ancak DHT'nin azlığı sekonder seks karakterlerini etkilemekte ve özellikle libidoda azalmaya neden olmaktadır. Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir makalede, bu ilaçların ED oluşturma etkisi %0 ile 15.8 arasında, ejakulasyon bozukluğu oluşturma etkisi %0 ile 7.7 arasında ve libido azaltma etkisi ise %0.6 ile 10 arasında bulunmuştur.^[5] Alfa-1 reseptör blokleri ile karşılaştırıldığında, 5-AR inhibitörlerinin erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkiler ilk iki yıllık kullanım döneminde gözlenirken, kullanım süresi uzadığında, yan etkilerin plasebo ile aynı düzeye gerilediği gösterilmiştir. Bu nedenle hastalarda klinik olarak fayda saptanması durumunda bu ilaçların kullanımına devam edilmesi önerilmektedir.^[8] Ancak farklı çalışmalarda 5-ARi ile ilgili farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Yapılan bir deneysel çalışmada, ratlarda dutasterid ve finasterid verilmesi sonrası korpus kavernozum striplerinde relaksasyonun azaldığı, kollajen depozisyonunun arttığı, nöronal Nitrik Oksid Sentetaz (nNOS) ve indüklenebilir Nitrik Oksid Sentetaz (iNOS) ekspresyonunun değiştiği gösterilmiş ve bunun sonucunda erektil disfonksiyon geliştiği vurgulanmıştır.^[9,10] Bazı araştırmacılar tarafından 5-ARi kullanan hastalarda ilacın bırakılmasına rağmen devam eden ısrarlı ED ve libido azlığı da gösterilmiştir.^[11-13]

c. Fitoterapi: Erkek cinsel sağlığı üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu düşünülen bir diğer seçenek fitoterapidir. Fitoterapi olarak sıklıkla kullanılan madde amerikan cüce palmye ağacı meyvesinden elde edilen Serenoa Repens'tir

(saw palmetto). *Serenoa Repens* BPH/AÜSS üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekle beraber yapılan eski çalışmalarda daha çok 5-alfa redüktaz inhibisyonu üzerinden fonksiyon gösterdiği düşünülmekteydi.^[15,16] Ancak en son Cochrane veri tabanı analiz sonuçlarına göre *Serenoa Repens* BPH/AÜSS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[17]

d. Tadalafil: PDE-5'leri ilk olarak 1998 yılında ED tedavisi için klinik kullanıma girmiş ilaçlardır. FDA tarafından ED tedavisi için ilk onay alan ilaç sildenafildir. Daha sonra 2003 yılında vardenafil ve tadalafil kullanım onaylarını almıştır. Tadalafilin 5 mg/gün dozu ise 2011 yılında FDA tarafından BPH/AÜSS tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır.^[18,19]

Tadalafil 5 mg/gün neden BPH/AÜSS tedavisinde kullanılmaktadır?

a. BPH/AÜSS ve ED benzer yaş grubunun hastalıklarıdır ve bu semptomların insidansı ilerleyen yaş ile korele olarak artmaktadır.^[20,21] Egerdie ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada tadalafil 2.5 mg/gün ve 5 mg/gün dozları kullanan hastaların IIEF ve IPSS skorları karşılaştırıldığında iki dozun da IIEF skorunda iyileşmeye yol açtığı, IPSS skorunda ise sadece tadalafil 5 mg/gün kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu kanıtlanmıştır.^[22]

b. BPH/AÜSS ve ED ortak fizyopatolojik mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmaların sırasıyla NO/cGMP sinyalizasyonunda azalma, RhoA-ROCK sinyalizasyonunda artma sonucu gelişen otonom hiperaktivite ve bu duruma sekonder gelişen pelvik ateroskleroz olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir.^[23-25] Bu fizyopatolojik mekanizmalar sonucunda nöral ve endotel yapıların bozulması ile düz kas kontraksiyonu gelişmektedir ve buna bağlı olarak arteriyel kan akımında azalma, hipoksi-iskemi oluşması ile hem BPH/AÜSS hem de ED gelişmektedir.

c. Alt üriner sistem dokularında PDE-5 enziminin yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir.^[25] PDE-5 enzim inhibisyonu kaslarda relaksasyon oluşturarak perfüzyonu sağlamakta, oksijenizasyonu arttırmakta ve duysal sinyalizasyonu modüle etmektedir. Ayrıca IL-8 inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki göstermektedir. Klinik olarak önemli olmasa bile laboratuvar çalışmalarında prostat stromal hücre proliferasyonunu da azalttığı gösterilmiştir (antiproliferatif etki).^[27-29]

Hatzimouratidis tarafından yazılmış bir derleme makalede erektil disfonksiyonu olan ve olmayan erkeklerde BPH tedavisinde tadalafil kullanımının etkileri incelenmiştir.^[28] Bu makalede tüm BPH hastalarında günlük tadalafil 5 mg

kullanımı ile AÜSS'de anlamlı olarak iyileşme gözlemlendiği belirtilmektedir. Aynı makalede tadalafil kullanımı ile hem depolama hem de miksiyon semptomlarında gözlenen iyileşmenin, BPH etki indeksindeki ve hayat kalitesi skorlarındaki düzelmeye ile aynı düzeyde olduğu da ifade edilmektedir. Ayrıca yukarıda bahsedilen tüm parametrelerde ED olan veya olmayan tüm BPH hastalarında aynı düzeyde iyileşme olduğu da gözlenmiştir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzunun 2023 yılında yayınlanmış son versiyonunda silodosin ve tamsulosinin plaseboya göre daha belirgin ejakulasyon bozukluğu yaptığı (Kanıt düzeyi 1a), 5-ARI'nin libido azalmasına yol açtığı, yine 5AR-i'nin ED ve daha az oranda ejakulasyon bozukluğuna neden olduğu (Kanıt düzeyi 1b) belirtilirken PDE-5'i'nin ise BPH/AÜSS ile beraber erektil disfonksiyonu da tedavi edici etkisi olduğu (Kanıt düzeyi 1a) vurgulanmıştır. Ayrıca PDE-5'lerin BPH/AÜSS tedavisinde ereksiyon durumundan bağımsız olarak kullanılması da önerilmektedir.^[30] Amerikan Üroloji Derneğinin 2023 kılavuzunda da tadalafil 5 mg'nin alfa-1 bloker ve finasterid ile kombinasyonu önerilmektedir.^[31]

Tadalafil 5 mg/gün diğer ilaçlar ile kombine olarak da kullanılmaktadırlar.

1. Tadalafil 5 mg + Alfa-1 blokerleri: Alfa-1 bloker monoterapilerinin yetersiz olduğu hastalarda bu kombinasyon kullanılabilir. Zhou ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanmış bir sistemik derleme ve meta-analizde BPH/AÜSS tedavisinde tamsulosin monoterapisi ile tamsulosin ve tadalafil kombinasyon tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği incelenmiştir. Altı randomize çalışmanın dahil edildiği bu makalede tamsulosin ve tadalafil kombinasyonunun tamsulosin monoterapisine göre AÜSS üzerinde daha faydalı olduğu saptanmıştır.^[32]

2. Tadalafil 5 mg + 5-ARI: Son yıllarda bu konuda yeni çalışmalar yayınlanmıştır. Güncel olarak diğer kombinasyonlarla karşılaştırıldığında 5-ARI'nin, tadalafil ile kombinasyonu özellikle prostat hacmi 40 mL ve üzeri hastalarda daha sık önerilmektedir. Hastaların bu kombinasyonu 3 ay ve daha uzun süre kullanmasının tedavi etkinliğini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda bu kombinasyon ile 5-ARI'nin cinsel fonksiyonlar üzerindeki olası yan etkilerinin önlenmesi hedeflenmektedir.^[33-36]

3. Tadalafil + Antimuskarinik/Mirabegron: Tadalafil kullanımı sonrası depolama yakınmaları devam eden hastalarda bu kombinasyonlar denenmiştir. Ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Dutasterid tedavisinden sonra depolama semptomları düzelmemiş ve cinsel fonksiyon bozukluğu gelişmiş hastalarda tadalafil ve solifenasin kombinasyonu araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Grup A'ya sadece tadalafil 5 mg/g

monoterapisi, Grup B'ye tadalafil 5 mg/g ve solifenasin 10 mg/g, kombinasyonu ve Grup C'ye tadalafil 5 mg/g ve solifenasin 20 mg/g 12 hafta süreyle verilmiştir. Tadalafil monoterapisi ile cinsel fonksiyon bozukluğunda düzelme izlenirken; tadalafil ve solifenasin kombinasyonu ile hem cinsel fonksiyonda hem de depolama semptomlarında anlamlı derecede iyileşme sağlanmıştır.^[37] Randomize kontrollü bir çalışmada ısrarlı aşırı aktif mesane yakınmaları devam eden hastalarda tadalafil monoterapisi ile tadalafil ve mirabegron kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Tadalafil ve mirabegron kombinasyon tedavisinin tadalafil monoterapisinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.^[38]

Sonuç olarak bu veriler ışığında BPH/AÜSS tedavisi için semptomların şiddeti ve prostat volümünün yanında hastanın talep ve beklentileri de dikkate alınarak ilaç seçimi yapılmalıdır. Ejakülasyon bozukluğu istemeyen hastalar için tadalafil 5 mg monoterapisi hastanın ereksiyon durumundan bağımsız olarak kullanılabilir. Alfa-1 bloker monoterapisi yeterli olmadığında eşlik eden erektil disfonksiyonu ve prostat volümü 40 ml altında olan hastalarda tadalafil 5 mg + alfa bloker kombinasyonu kullanılabilir. Prostat volümü 40 ml'den büyük olan ve cinsel fonksiyon bozukluğu istemeyen hastalarda tadalafil 5 mg + 5-ARi kombinasyonunun kullanımı uygundur. Tadalafil 5 mg + antimuskarinik ilaç kombinasyonu ise tadalafil monoterapisi ile dolun/depolama semptomlarında yeterli düzelme sağlanamadığında düşünülmelidir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış 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

- Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function. *Urology*. 2003;61:692–8. [CrossRef]
- Miner M, Rosenberg MT, Perelman MA. Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. *Clin Ther*. 2006;28:13–25. [CrossRef]
- Gandhi J, Weissbart SJ, Smith NL, Kaplan SA, Dagur G, Zumbo A, et al. The impact and management of sexual dysfunction secondary to pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol*. 2017;6:295–304. [CrossRef]
- Bearelly P, Avellino GJ. The role of benign prostatic hyperplasia treatments in ejaculatory dysfunction. *Fertil Steril* 2021;116(3):611–7. [CrossRef]
- Welliver C, Butcher M, Potini Y, McVary KT. Impact of alpha blockers, 5-alpha reductase inhibitors and combination therapy on sexual function. *Curr Urol Rep*. 2014;15:1–8. [CrossRef]
- Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, Garcia-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, et al. Effect of alpha-adrenoceptor antagonists on sexual function. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl*. 2022;30;94:252–63. [CrossRef]
- Pavone C, Abrate A, Li Muli P, Guzzardo C, Guarneri AG, Dioguardi S, et al. Can We Clinically Distinguish Anejaculation From Retrograde Ejaculation in Patients on α 1A-Blockers Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms? *Urology*. 2020;139:129–33. [CrossRef]
- Laborde EE, McVary KT. Medical management of lower urinary tract symptoms. *Rev Urol*. 2009;11(Suppl 1):S19–25.
- Lugg JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology*. 1995;136:1495–1501. [CrossRef]
- Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5-alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med*. 2011;8:3066–74. [CrossRef]
- Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med*. 2011;8:872–84. [CrossRef]
- Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, Balercia G, Sforza A, Forti G, et al. Inhibitors of 5 α -reductase-related side effects in patients seeking medical care for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:915–20. [CrossRef]
- Gur S, Kadowitz PJ and Hellstrom WJ. Effects of 5-alpha reductase inhibitors on erectile function, sexual desire and ejaculation. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12:81–90. [CrossRef]
- Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the Sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 α -reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1996;28:300–6. [CrossRef]
- Debruyne F, Gres AA, Arustamov DL. Placebo-controlled dose-ranging phase 2 study of subcutaneously administered LHRH antagonist cetrorelix in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2008;54:170–80. [CrossRef]
- Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12;12(12):CD001423. [CrossRef]
- Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism (s) of action. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:292–301. [CrossRef]
- Warde N. Two birds, one stone: tadalafil is an effective treatment for men with both BPH-LUTS and ED. *Nat Rev Urol*. 2011;8:643. [CrossRef]
- Gong B, Ma M, Xie W, Yang X, Huang Y, Sun T, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1731–40. [CrossRef]
- Sefitel AD, De la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *International journal of clinical practice*. 2013;67:32–45. [CrossRef]

21. Castro P, Xia C, Gomez L. Bibliography current world literature. Benign prostatic hyperplasia. *Cur Opin Urol.* 2006;16:40–3. [\[CrossRef\]](#)
22. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med.* 2012;9:271–81. [\[CrossRef\]](#)
23. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Vignozzi L, Corona G, McVary KT, et al. PDE5-Is for the Treatment of Concomitant ED and LUTS/BPH. *Cur Bladder Dysfunct Rep.* 2013;8:150–9. [\[CrossRef\]](#)
24. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2011;60:809–25. [\[CrossRef\]](#)
25. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol.* 2010;12:157–80.
26. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J and Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2006;98:1259–63. [\[CrossRef\]](#)
27. Andersson KE, De Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:292–301. [\[CrossRef\]](#)
28. Hatzimouratidis K, A review of the use of tadalafil in the treatment of benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2014;6:135–47. [\[CrossRef\]](#)
29. Zhang, WH and Zhang, XH, Clinical and preclinical treatment of urologic diseases with phosphodiesterase isoenzymes 5 inhibitors: an update. *Asian J Androl.* 2016;18:723. [\[CrossRef\]](#)
30. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, Carvalho J, Corona G, Hatzichristodoulou G, et al. <https://d56bochluzqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf>
31. Sandhu JS, Bixler BR, Dahm P, Goueli R, Kirkby E, Stoffel JT, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment 2023. *J Urol.* 2024;211:11-19. [\[CrossRef\]](#)
32. Zhou R, Che X, Zhou Z, Ma Y. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of tamsulosin plus tadalafil compared with tamsulosin alone in treating males with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostrate hyperplasia. *Am J Mens Health.* 2023;17:15579883231155096. [\[CrossRef\]](#)
33. Gotoh D, Torimoto K, Morizawa Y, et al. Efficacy and safety of dutasteride with tadalafil add-on therapy in patients with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Res Notes* 2022;15:288. [\[CrossRef\]](#)
34. Wada N, Abe N, Miyauchi K, Ishikawa M, Makino S, Kakizaki H. Dutasteride add-on treatment to tadalafil for patients with benign prostatic enlargement is similarly effective as dutasteride add-on treatment to alpha blocker: a propensity-score matching analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022;1193-8. [\[CrossRef\]](#)
35. Watanabe D, Yamashita A, Miura K, Mizushima A. Effects on sexual function in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia upon switching from combination therapy with α 1 blocker and dutasteride to combination therapy with tadalafil and dutasteride. *Aging Male.* 2020;23:501–6. [\[CrossRef\]](#)
36. Gul A, Altinay S, Kabasakal L, Yavuz A, Semercioz A, Serefoglu EC. Effect of tadalafil on penile nitric oxide synthase and corporal smooth muscle in rats under dutasteride treatment. *Aging Male.* 2020;23:161–7. [\[CrossRef\]](#)
37. Kosilov KV, Kuzina, IG, Kuznetsov V, Kosilova EK. Improvement of the symptoms of lower urinary tract and sexual dysfunction with tadalafil and solifenacin after the treatment of benign prostatic hyperplasia with dutasteride. *Prostate Int.* 2020;8(2):78–84. [\[CrossRef\]](#)
38. Yamanishi T, Kaga K, Sakata K, Yokoyama T, Kageyama S, Fuse M, Tokunaga S. Randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). *Neurourol Urodyn.* 2020;39:804–12. [\[CrossRef\]](#)