

Benign prostatik hiperplazi tedavisinde kullanılan ilaçların cinsel yan etkileri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Benign prostatik hiperplazi (BPH) yaşla birlikte görülmeye sıklığı artarak alt üriner sistem yakınmalarına neden olan bir patolojidir. Özellikle prostat kapsülü ve mesane boynunda yer alan düz kaslardaki adrenerjik aktiviteye bağlı oluşan düz kas kontraksiyonunun üretra üzerine yaptığı bası dinamik komponenti ve prostat kitlesinin artışına bağlı oluşan tıkanıklık da statik komponenti oluşturmaktadır (1). Dinamik komponentine bağlı ortaya çıkan semptomların giderilmesinde alfa blokerler kullanılırken, statik komponentinin giderilmesinde 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5ARI) kullanılmaktadır. Fenoksibenzamin gibi kardiyovasküler yan etkileri yüksek ilk jenerasyon selektif olmayan alfa reseptör blokerlerini saymazsak, ikinci grupta alfuzosin, terazosin ve doksazosin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların BPH semptomlarında yaptıkları düzelme oranları birbirine yakın seyretmektedir (2). Yine yukarıda bahsedilen bu ilaçların uygulanmasıyla erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon bozukluğu ve libido kaybı gibi yan etkiler %0–3.6 arasında bildirilmiş olup, bu oranların plasebodan farklı olmadığı ortaya konulmuştur (3–5).

Üçüncü jenerasyon alfa blokerler olarak tamsulosin ve silodosin bilinmektedir. Bu ajanlara süperselektif ajanlar da denilmektedir. Buna göre tamsulosinin alfa 1A reseptörlerine olan afinitesi alfa 1B'ye göre 20–38 kat daha fazladır. Bu oran alfuzosin, doksazosin ve terazosinde 0.33:1–0.43:1 olarak bilinmektedir (6,7). Alfuzosin ve tamsulosinin karşılaştırılmasında ejakülasyon bozukluğu oranlarının tamsulosinde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bozukluğun doza bağlı olduğu ve doz arttıkça %18'lere kadar ulaştığı anlaşılmaktadır (8–10).

Silodosin α_{1B} alt tipine kıyasla α_{1A} alt tipine 583 kat daha fazla selektiftir. Ayrıca α_{1A} alt tipine α_{1D} alt tipine göre 56 kez daha selektiftir (11). Bu özelliklerinden dolayı ejakülasyon bozukluğu oranlarının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Gerçektende yapılan plasebo kontrollü çalışmalar ile diğer çalışmalarda %22–90 arasında ejakü-

lasyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (12–14). Örneğin proksimal üreter taşı tanısıyla 136 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada tamsulosin 0.4 mg ile silodosin 8 mg 3 hafta boyunca kullanıldıktan sonra ortaya çıkan ejakülasyon bozukluğu oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tamsulosin grubunda %10.2 silodosin grubunda ise %22.7 oranında ejakülasyon bozukluğu saptanmıştır (15). Silodosin ve tamsulosin gruplarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada gruplarda sırasıyla %9.7 ve %1 oranlarında ejakülasyon bozukluğu oranları saptanmıştır (16). Toplam 10 randomize kontrollü çalışmada yaklaşık 8900 olgunun incelemesi ile yapılan bir metaanalizde EjD oranı %7.7 olarak saptanırken, plasebo grubundaki oran %1.1 olarak bulunmuştur (17). Bu çalışmada EjD oranı tamsulosinde 8.57 kat, silodosinde 32.5 kat ve doksazosin-terazosinde ise plasebodan farklı olmayacak şekilde 0.80–1.78 kat fazla saptanmıştır (17). Deneysel çalışmalarda da tamsulosin ve silodosinin diğer alfa blokerlerden daha fazla olmak üzere vazdeferens, trigon, seminal vezikül ve prostata etki ettikleri gösterilmiştir (18,19). Bu tedavilerin cinsel yan etkileri ile ilgili daha fazla bilgi için cerrahi yapılan olgulardaki cinsel yan etkileri de karşılaştırmak gerekmektedir. BPH nedeniyle cerrahi tedavi olanlarda ED oranları %10 civarında iken, BPH için alfa bloker tedavi alanlarda sadece %0–3 arasındadır. Ejakülasyon bozukluğu oranları cerrahi tedavi geçirenlerde %65–90 arasında iken, tamsulosin ve silodosin haricinde alfa bloker tedavi alanlarda %0–3, tamsulosin ve silodosin alanlarda ise %10–22 arasında değişebilmektedir. Dolayısıyla medikal tedavilerin cerrahiden daha az oranlarda ED ve EjD bozukluğu yaptıkları anlaşılmaktadır. BPH için alfa bloker tedavisi alan olgularda ejakülasyon bozukluğunu açıklayan birkaç mekanizma bulunmaktadır. Mesane boynunda bulunan alfa reseptörlerin ejakülasyon sırasında sempatik aktiviteye bağlı olarak uyarılmaları sonucu mesane boynunun kapanarak kapalı bir kamara sistemi oluşturduğu ve ejakülataın mesaneye

geçişinin engellendiği düşünölmekteydi. Ejakulasyon sırasında mesane boynunun mutlaka kapalı kaldığı ile ilgili görüşler son yıllarda değişmiştir. TURP sırasında mesane boynu rezeksiyonu yapılmasına rağmen, verumontanum proksimalindeki ve yanındaki—precollarve paracollar- düz kasların korunması ile antegrad ejakulasyon korunabilmektedir. Klasik bilgi olarak alfa bloker ajanlar bu reseptörleri bloke ederek kapalı kamara sistemini bozup retrograd ejakülasyona yol açmaktadırlar şeklinde açıklanmaktadır (17,20). Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalarda alfa bloker kullanan olgularda emisyonun kaybolduğu ve buna bağlı olarak aslında anejakülasyon olduğu düşüncesi ön plana çıkmaya başlanmıştır (21). Bunun da nedenleri alfa bloker kullanan olgularda yapılan radyolojik incelemelerde seminal veziküllerin çaplarının daha geniş olduğunun gösterilmesidir (21,22). Vaz deferens ve vezikula seminalislerde bulunan alfa reseptörlerin %70'nin alfa 1A olduğu anlaşılmıştır. Bundan başka Japonya'dan Hisasue ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda orgazm sonrası semende sperm bulunmaması bu düşünceyi desteklemektedir (23). Deneysel çalışmalarda da vaz deferens ve vezikula seminalislerin alfa blokerler verilmesiyle uyarılara olan yanıtının azaldığı gösterilmiştir (24). Bundan başka tamsulosinin spinal kanaldaki alfa 1D reseptörleri ve santral sinir sistemindeki 5HT reseptörlerini etkileyerek ejakülasyonun santral mekanizmasını bozduğu da speküle edilmektedir.

Alfa bloköre bağlı yan etki görölenler içinde ilacı bırakma oranları %1.3—2.9 arasında değişirken, bazı çalışmalarda bu oran%7.1'e yükselmektedir (17,24,25). Ancak, ilacı bırakmaktan ziyade, ejakülasyon bozukluğu saptanan olguların %70'e yakının bu durumu korkutucu olarak değerlendirdikleri ifade edilmektedir. Alfa blokör kullanımına bağlı olarak yan etkilerin yüksek göröldüğü hasta gruplarında BPH semptomlarının daha fazla düzeldiği ortaya konulmuştur. Ejakülataın üretradan geçmesi sırasında pelvik taban ve bulbokavernoz kasların kasılmasında orgazma katkıda bulunduğuş gerçeğinden hareketle, alfa bloker tedavisinin bu mekanizmaları bozarak orgazm bozukluğuna yol açabileceği bildirilmiştir (17,26). Bu arada BPH tedavisinde kullanılan bitkisel ilaçlar, antikolinerjikler ve beta 3 agonistlerinin cinsel yan etkilerinin plasebodan anlamlı olarak farklı olmadığı da belirtilmektedir (27). Şiddetli AÜSS'i olan ve özellikle 40 gr ve üzerinde büyük prostatlı olgularda alfa bloker ve 5 alfa redüktaz inhibitörü şeklinde kombine tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kom-

binettedavinin uygulandığı olgularda tek başına verilen tedavilere göre cinsel yan etki görölme oranları anlamlı olarak daha fazla olmaktadır. Beşalfa redüktaz inhibitörleri kullanımı ile ejakülasyon bozukluğu göröldüğü ve bu oranın %9.7'ye kadar çıkabileceği bildirilmektedir (28—31).

Testosteronun gerek prostat ve gerekse de penisin anatomik ve fonksiyonel işlevleri için gerekli olduğu bilinmektedir (32). Testosteron, 5 alfa redüktaz enzimi tarafından dihidrotestosterona (DHT) dönüştürölür ve prostat içinde asıl aktif olan yapı DHT olarak bilinmektedir. Yine penis korpus kavernozumunda DHT'un NO ve NOS ekspresyonu için oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Kastrasyon yapılan ratlara testosteron verilmesi ile düzelme olduğu, kastrasyon+testosteron+finasterid verilen ratlarda fonksiyonların tam olarak geri dönmediği, kastrasyon+DHT+finasterid verilen grupta ise geri döndüğü dolayısıyla DHT'un penis için oldukça önemli olduğu ortaya konulmuştur (33). Literatür incelendiğinde 5ARI kullanılmasıyla ED oranlarının %15.8'e kadar çıktığı anlaşılmaktadır. Sadece bir çalışmada dutasteridin finasteridten daha fazla cinsel işlev bozukluğu yaptığının karşılaştırılması haricinde (29) genel olarak finasterid ve dutasteridin birbirine benzer oranlarda cinsel işlev bozukluğu yaptığı anlaşılmaktadır (34—40). Alopesi nedeniyle 1 mg dozunda kullanılan 5 ARI'nin ED'ye yol açtığı, ancak ED görölme oranlarının BPH tedavisinde kullanılan 5 mg doza göre daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. BeşARI kullanılmasıyla plazma östradiol seviyelerinin artışına bağlı olduğu düşünölen jinekomasti olguları da %1.5—3.2 oranında bildirilmektedir. Bu arada Mondaini ve arkadaşları, finasterid verdikleri olguları cinsel yan etkileri açısından bilgilendirdikleri grupla bilgilendirmedikleri grupları karşılaştırmışlardır (41). Buna görebilgilendirilen grupta cinsel yan etkilerin daha fazla olduğu ve bu durumun "nosebo etki" olarak adlandırılabilceğini bildirmişlerdir (41). BPH tanılı seksüel aktif 107 olgunun incelendiği bu çalışmada ED oranı bilgi sahibi olanlarda %30.9, bilgi sahibi olmayanlarda%9.6, azalmış libido oranı bilgi sahibi olanlarda%23.6 ve olmayanlarda ise %7.7olarak saptanırken EjD oranları iki grupta sırasıyla %16.3 ve %5.7 olarak tespit edilmiştir. Finasterid ve dutasterid kullanımı istek bozukluğu yapsa da bu yan etkinin oranları ED'den belirgin olarak daha düşüktür. BeşARI kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan cinsel yan etkiler sıklıkla ilk yılda oluşmaktadır. İkinci yıldan sonra ortaya çıkan cinsel yan etkilerin plasebodan farklı olmadığı

4. yıldan sonra ise cinsel yan etkilerin görülmediği bildirilmektedir (30). Bu ajanların kullanılmasıyla görülen cinsel yan etkilere bağlı ilaç bırakma oranları %2.1–12 arasında değişmekte olup, ilacı bırakmadaki en önemli nedendir. Bu ajanların kullanılmasıyla plaseboda %0.2 civarında olan orgazm bozukluğunun %0.5–0.5 arasında olduğu da anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmalarda 5ARI bırakılmasından sonra cinsel yan etkilerin ancak %40–50 oranında gerilediği anlaşılmaktadır. Geri kalan olgularda cinsel yan etkiler 3 aydan 6 yıla kadar değişen sürelerde kalıcı olabilmektedir. İlk olgunun ise 11 yıl boyunca yakınmalarının sürdüğü anlaşılmıştır (42–44). Bu olgularda cinsel yan etki DHT'un kavernozaal yapılar üzerine olan etkisinden başka, santral sinir sistemine olan etkisiyle de açıklanmaktadır. Buna göre finasteridin kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde nörosteroidler olarak bilinen androjenlerin yapımını bozduğu, bu androjenlerin de depresyon ve seksüel arzu ile orgazmda önemli olduğu bildirilmektedir (45). Bununla ilişkili olarak, 5ARI kullanan olguların %48–75'ine yakınında depresif semptomlar ve intihar düşüncelerinin arttığı gösterilmiştir (46–48). Yine özellikle amigdala ve hipotalamusta bulunan androjen reseptörlerinin orgazm ve arzu açısından önemli olduğu ve 5ARI grubunun bu yapıları bozabileceği belirtilmiştir. Bundan başka nöronlar,

astrosit ve glial hücrelerin gelişim ve fonksiyonları içinde androjenlerin ve dolayısı ile 5ARI'nın önemli olduğu bildirilmektedir (49).

İlerleyen yaşlarla birlikte görülme olasılığı artan BPH kişilerin yaşam kalitesini ciddi olarak bozabilmektedir. BPH tedavisinde geçmiş yılların aksine medikal tedaviler giderek daha ön plana geçerek cerrahi tedavinin yerini almışlardır. BPH tedavisinde alfa blokörler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu ajanlar içerisinde alfuzosin, terazosin ve doksazosin gibi selektif olmayan ajanların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ejakülasyon bozukluğu gibi cinsel yan etkilerin plaseboda farklı olmadığı buna karşın tamsulosin ve özellikle de silodosin gibi üroselektif ajanlarla ejakülasyon bozukluğu oranlarının belirgin olarak arttığı anlaşılmaktadır. Alfa blokerlerde libido bozukluğu ve ED belirgin olarak görülmezken 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanılmasıyla cinsel yan etkilerin %15'lere kadar çıkabileceği ve 5-ARİ tiplerinin benzer ED oranlarına neden olduğu anlaşılmaktadır. Bu ajanların kullanılmasıyla orgazm ve libido kaybı oranları ise daha az görülmektedir. ED'ye neden olan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olup bir grup olguda geri dönüşümsüz olarak bu fonksiyonların bozulduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Aktaş A, Çevik İ. Benign Prostat Hiperplazisi. Temel Üroloji Kitabı. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2007;855–860.
2. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S.EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015;67(6): 1099–109.
3. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. Eur Urol. 2000;37(3): 306–13.
4. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2003;349(25): 2387–98.
5. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. α -Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. Curr Opin Urol. 2012;22(1): 7–15.
6. Chapple CRM, Wyndaele JJ, Nordling J. Tamsulosin, the first prostate-selective 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH) Eur Urol. 1996;29: 155–167.
7. Narayan P, Tunuguntla HS. Long-term efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Rev Urol. 2005;7 Suppl 4:S42–8.
8. Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2003;170(2 Pt 1): 498–502.
9. Höfner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ. Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol. 1999;36(4): 335–41.
10. Atılğan D, Yaşar A, Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N, Firat F. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Kullanılan Dört Alfa Blokör Ajanın Etkinliklerinin Karşılaştırılması. J Clin Anal Med. 2011;2(2): 27–31
11. Yamanishi T, Mizuno T, Kamai T, Yoshida K, Sakakibara R, Uchiyama T. Management of benign prostatic hyperplasia with silodosin. Open Access J Urol. 2009;1: 1–7.
12. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol. 2009;181(6): 2634–40.
13. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. BJU Int. 2006;98(5): 1019–24.
14. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Urorec: procedure no EMEA/H/C/001092. 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001092/WC500074183.pdf. Accessed 13 Aug 2012.
15. Dell'Atti L. Silodosin versus tamsulosin as medical expulsive therapy for distal ureteral stones: a prospective randomized study. Urologia. 2015;82(1): 54–7.
16. Yu HJ, Lin AT, Yang SS, Tsui KH, Wu HC, Cheng CL, Cheng HL, Wu TT, Chiang PH. Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2011;108(11): 1843–8.
17. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi

- M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6): 1554–66.
18. Tatemichi S, Kobayashi K, Yokoi R, Kobayashi K, Maruyama K, Hoyano Y, Kobayashi M, Kuroda J, Kusama H. Comparison of the effects of four α 1-adrenoceptor antagonists on ejaculatory function in rats. *Urology.* 2012;80(2):486.e9–16. doi: 10.1016/j.urology.2012.01.039.
 19. Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Fukagawa A, Latifpour J, Yoshida M. Short- and long-term effects of silodosin, a selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist, on ejaculatory function in rats. *BJU Int.* 200;103(12): 1680–5.
 20. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int.* 2006;97 Suppl 2:34–8;
 21. Bozkurt O, Demir O, Sen V, Esen A. Silodosin causes impaired ejaculation and enlargement of seminal vesicles in sexually active men treated for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2015;85(5): 1085–9.
 22. Nagai A, Hara R, Yokoyama T, Jo Y, Fujii T, Miyaji Y. Ejaculatory dysfunction caused by the new alpha1-blocker silodosin: A preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int J Urol.* 2008;15(10): 915–918.
 23. Hisasue S, Furuya R, Itoh N, Kobayashi K, Furuya S, Tsukamoto T. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol.* 2006;13(10): 1311–6.
 24. Lepor H, Meretyk S, Knapp-Maloney G. The safety, efficacy and compliance of terazosin therapy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1992;147(6): 1554–7.
 25. Schulman CC. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: minimizing morbidity caused by treatment. *Urology.* 2003;62(3 Suppl 1): 24–33.
 26. Shelbaia A, Elsaied WM, Elghamrawy H, Abdullah A, Salaheldin M. Effect of selective alpha-blocker tamsulosin on erectile function in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2013;82(1): 130–5.
 27. Shrivastava A, Gupta VB. Various treatment options for benign prostatic hyperplasia: A current update. *J Midlife Health.* 2012;3(1): 10–9.
 28. Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Effects of 5-alpha reductase inhibitors on erectile function, sexual desire and ejaculation. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1): 81–90.
 29. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AEA. 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012;66(11): 1052–5.
 30. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med.* 2008;5(12): 2917–24.
 31. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study.* *CMAJ.* 1996;155(9): 1251–9.
 32. Saad F, Grahl AS, Aversa A, Yassin AA, Kadioglu A, Moncada I, Eardley I. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int.* 2007;99(5): 988–92.
 33. Zhang MG1, Wu W, Zhang CM, Wang XJ, Gao PJ, Lu YL, Shen ZJ. Effects of oral finasteride on erectile function in a rat model. *J Sex Med.* 2012;9(5): 1328–36
 34. Gormley GJ, Stoner E, Bruskevitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *The Finasteride Study Group.* *N Engl J Med.* 1992;327(17): 1185–91.
 35. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, Elhilali M, Geller J. Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003;61(4): 791–6.
 36. Glina S, Roehrborn CG, Esen A, Plekhanov A, Sorsaburu S, Henneges C, Büttner H, Viktrup L. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride. *J Sex Med.* 2015;12(1): 129–38.
 37. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology.* 2003;61(1): 119–26.
 38. Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, Romas NA, Rosenblatt S, Narayan P, Geller J, Lieber MM. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. *The North American Finasteride Study Group.* *Urology.* 1999;53(4): 690–5.
 39. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5): 2179–84.
 40. Na Y, Ye Z, Zhang S; Chinese Dutasteride Phase III Trial (ARIA108898) Study Group. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clin Drug Investig.* 2012;32(1): 29–39.
 41. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, Bartolotti R. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med.* 2007;4(6): 1708–12.
 42. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. *CUSP Investigators. Community based study of Proscar.* *Clin Ther.* 1995;17(5): 956–69.
 43. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens MD, Mann RD. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. *Br J Urol.* 1996;78(3): 379–84.
 44. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol.* 2002;2:14.
 45. Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Romano S, Fusco L, Cavaletti G, Melcangi RC. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;146: 74–9.
 46. Singh MK, Avram M. Persistent sexual dysfunction and depression in finasteride users for male pattern hair loss: a serious concern or red herring? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(12): 51–5.
 47. Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9): 1220–3.
 48. 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(3): 872–84.
 49. Celotti F, Melcangi RC, Martini L. The 5 alpha-reductase in the brain: molecular aspects and relation to brain function. *Front Neuroendocrinol.* 1992;13(2): 163–215.