

Đánh giá sự thay đổi trọng lượng tuyến tiền liệt, lượng nước tiểu tồn dư trong điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt theo phác đồ phối hợp hai thuốc tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

The alteration of prostate prostate volume and post-void residual urine volume in men with benign prostatic hyperplasia after being treated by combination therapy with α 1-blocker and 5 α -reductase inhibitors

Vũ Đình Triền, Nguyễn Mạnh Hùng, Nguyễn Văn Triệu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá, so sánh sự thay đổi trọng lượng tuyến tiền liệt và lượng nước tiểu tồn dư của người bệnh giữa nhóm sử dụng thuốc ức chế alpha 1 với nhóm kết hợp thuốc ức chế alpha 1 và ức chế 5 alpha reductase trong điều trị nội khoa bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến hành trên 100 bệnh nhân bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, được chia thành 2 nhóm, mỗi nhóm 50 bệnh nhân: Nhóm đơn trị liệu là những bệnh nhân được điều trị đơn thuần bằng thuốc nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) kết hợp thay đổi lối sống, nhóm điều trị phối hợp thuốc là những bệnh nhân được điều trị theo liệu pháp phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (dutasteride 0,5mg/ngày), kết hợp thay đổi lối sống. Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp tiến cứu, can thiệp có đối chứng, ngẫu nhiên và theo dõi dọc từ tháng 2 năm 2018 đến tháng 2 năm 2019. **Kết quả:** Phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và ức chế 5 alpha reductase, làm giảm trọng lượng của tuyến tiền liệt. Trọng lượng tuyến tiền liệt ở nhóm kết hợp 2 thuốc giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 18,6% và 26,3%, $p < 0,05$). Trong khi đó, trọng lượng tuyến tiền liệt ở nhóm đơn trị liệu (điều trị doxazosin đơn thuần) vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị. Liệu pháp phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và ức chế 5 alpha reductase, làm giảm rõ rệt lượng nước tiểu tồn dư. Lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm điều trị kết hợp doxazosin và avodart giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị từ mức $17,39 \pm 21,79\text{ml}$ ở thời điểm ban đầu xuống còn tương ứng $9,24 \pm 13,96\text{ml}$ và $4,68 \pm 7,36\text{ml}$ ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị $p < 0,01$). Trong khi đó, lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm đơn trị liệu (điều trị doxazosin đơn thuần) vẫn tăng lên sau

Ngày nhận bài: 03/6/2021, ngày chấp nhận đăng: 18/9/2021

Người phản hồi: Vũ Đình Triền, Email: bs.trien108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

khi điều trị. *Kết luận:* Hiệu quả của phác đồ phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 và ức chế 5 alpha reductase trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là rất rõ ràng, làm giảm các triệu chứng, tiến triển của bệnh.

Từ khóa: Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Summary

Objective: To compare the prostate volume and post-void residual urine volume between 2 treatment methods in men with benign prostatic hyperplasia (BPH), $\alpha 1$ -blocker alone and a combination $\alpha 1$ -blocker plus 5 α -RI. *Subject and method:* This was a multicentre, randomised, open-label, parallel-group study in 100 men with BPH. Patients were randomised to $\alpha 1$ -blocker plus 5 α -RI (50 patients) or $\alpha 1$ -blocker alone (50) and followed for 6 months. *Result:* The prostate volume of patients treated by avodart plus doxazosin fell off markedly after 3 months and 6 months (18.6% and 26.3%, $p < 0.05$), while that of doxazosin alone group witnessed a slight increase. The post-void residual of urine of patient in both categories experienced the same trends over the period of 6 months. Particularly, there was a significant drop in that of combined therapy group, from 17.39 ± 21.79 ml to 24 ± 13.96 ml and 4.68 ± 7.36 ml after 3 months and 6 months, respectively ($p < 0.01$). However, the 6 months brought a considerable elevation to the remaining category. *Conclusion:* The combined therapy with $\alpha 1$ -blocker plus 5 α -RI resulted in rapid and sustained improvements in men with moderate to severe BPH symptoms at risk of progression with significantly greater symptom and a significantly reduced risk of BPH progression compared with $\alpha 1$ -blocker alone.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia.

1. Đặt vấn đề

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (hay u xơ tuyến tiền liệt) là sự phì đại lành tính của tuyến tiền liệt, bệnh phát sinh do sự tăng sản tế bào thành phần cấu trúc của tuyến tiền liệt, gây ra các triệu chứng rối loạn về tiểu tiện, việc phát hiện và [điều trị](#) sớm sẽ tránh được những biến chứng. Theo số liệu thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới cho thấy, có trên 50% nam giới ở độ tuổi từ 60 - 70 tuổi bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, tỷ lệ này lên đến 88% ở những người 80 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh thường gia tăng theo độ tuổi [3].

Không phải tất cả các bệnh nhân bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đều phải

điều trị. Những người không bị ảnh hưởng nhiều bởi các triệu chứng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt thì thường không cần điều trị nhưng phải được kiểm tra định kỳ để xem tình trạng bệnh có trở nên xấu đi hay không. Lựa chọn phương pháp điều trị như thế nào tùy thuộc vào rất nhiều yếu tố, nhưng chủ yếu là dựa vào mức độ rối loạn tiểu tiện và trọng lượng của tuyến tiền liệt [4, 5]. Các thuốc được sử dụng phổ biến nhất hiện nay là thuốc nhóm ức chế alpha 1, có tác dụng làm giảm bớt tình trạng tắc nghẽn niệu đạo do tăng sản lành tính tuyến tiền liệt [6]. Các thuốc ức chế 5 alpha reductase có tác dụng làm giảm kích thước tuyến tiền liệt [7].

Ở nước ngoài, đã có một số nghiên cứu về phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 và thuốc ức chế 5 alpha reductase, bước đầu đã cho một số kết quả đáng khích lệ [8, 9]. Tuy nhiên ở Việt Nam, các nghiên cứu về tăng sản lành tính tuyến tiền liệt còn rất ít [1, 2], và vẫn chưa có nghiên cứu nào tương tự được thực hiện. Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện với mục tiêu: *Đánh giá sự thay đổi trọng lượng tuyến tiền liệt và lượng nước tiểu tồn dư của người bệnh khi sử dụng kết hợp thuốc ức chế alpha 1 và ức chế 5 alpha reductase, so sánh với nhóm đơn trị liệu, chỉ sử dụng thuốc ức chế alpha 1.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên 2 nhóm, nhóm 1: 50 bệnh nhân đơn trị liệu bằng thuốc nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) và nhóm 2 bao gồm 50 bệnh nhân được điều trị phối hợp thuốc hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (dutasteride 0,5mg/ngày) đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 2 năm 2018 đến tháng 2 năm 2019.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp tiến cứu, can thiệp có đối chứng, ngẫu nhiên và theo dõi dọc theo các bước trên 2 nhóm bệnh nhân: Nhóm đơn trị liệu là những bệnh nhân được điều trị đơn thuần

bằng thuốc nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) kết hợp thay đổi lối sống, nhóm điều trị phối hợp thuốc là những bệnh nhân được điều trị theo liệu pháp phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (dutasteride 0,5mg/ngày), kết hợp thay đổi lối sống.

Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu: Kỹ thuật sử dụng đầu dò qua trực tràng, tần số 6 - 16Mhz (máy GE Logiq S8), thực hiện siêu âm B-Mode trên các mặt cắt ngang và dọc qua tuyến tiền liệt.

Cách thức đo trọng lượng tuyến tiền liệt: Khi tiến hành đo đặc trọng lượng tuyến tiền liệt, chúng tôi sử dụng phương pháp đo thể tích hình elip:

Thể tích tuyến tiền liệt (ml) = (chiều cao × chiều rộng × đường kính trước sau) × $\pi/6$. 1ml thể tích tuyến tương đương 1 gram.

Cách thức đo thể tích nước tiểu tồn dư: Chúng tôi sử dụng công thức đo tương tự đo thể tích tuyến tiền liệt để tính toán thể tích lượng nước tiểu tồn dư trong bàng quang:

Thể tích nước tiểu tồn dư trong bàng quang (ml) = (chiều cao × chiều rộng × đường kính trước sau) × $\pi/6$.

3. Kết quả

Các bệnh nhân, có độ tuổi trung bình là $66,01 \pm 8,06$, tuổi thấp nhất là 50, tuổi cao nhất là 87. Trong đó các bệnh nhân là người cao tuổi chiếm 56%.

Bảng 1. Các tiêu chí chính của 2 nhóm lúc bắt đầu tham gia nghiên cứu

Tiêu chí	Nhóm	Chung	Nhóm I (n = 50)	Nhóm II (n = 50)	p
Tuổi		$66,01 \pm 8,06$	$65,68 \pm 8,19$	$66,34 \pm 7,99$	0,685
Thể tích tuyến tiền liệt ban đầu (gr)		$46,50 \pm 10,87$	$44,52 \pm 8,46$	$48,48 \pm 12,61$	0,069

Nhận xét: Trọng lượng tuyến tiền liệt trung bình của tất cả bệnh nhân là $46,50 \pm 10,87$ gr. Trong đó, các bệnh nhân nghiên cứu thuộc nhóm phối hợp thuốc có trọng lượng tuyến tiền liệt trung bình cao hơn so với nhóm đơn trị liệu.

Bảng 2. Sự thay đổi trọng lượng tuyến tiền liệt của các nhóm sau điều trị

Nhóm điều trị		Thể tích tuyến tiền liệt (gr)			p sau 6 tháng
		Trước điều trị	3 tháng	6 tháng	
Nhóm 1	n	50	50	50	0,001
	$\bar{X} \pm SD$	$44,52 \pm 8,46$	$46,98 \pm 10,27$ (tăng 5,2%)	$49,76 \pm 12,70$ (tăng 10,5%)	
Nhóm 2	n	50	50	50	0,001
	$\bar{X} \pm SD$	$48,48 \pm 12,61$	$39,44 \pm 10,87$ (giảm 18,6%)	$35,74 \pm 11,93$ (giảm 26,3%)	
p		0,069	0,001	0,001	

Nhận xét: Trọng lượng tuyến tiền liệt ở nhóm điều trị phối hợp (điều trị kết hợp doxazosin và avodart) giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 18,6% và 26,3%) ($p < 0,05$). Trong khi đó, trọng lượng tuyến tiền liệt ở nhóm đơn trị liệu (điều trị doxazosin đơn thuần) vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 5,2% và 10,5%) ($p < 0,05$). Sự khác biệt của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. Sự thay đổi thể tích nước tiểu tồn dư của các nhóm sau điều trị

Nhóm điều trị		Lượng nước tiểu tồn dư (ml)			p sau 6 tháng
		Trước điều trị	3 tháng	6 tháng	
Nhóm 1	n	50	50	50	0,001
	$\bar{X} \pm SD$	12,49 $\pm$ 13,89	17,29 $\pm$ 18,59 (tăng 27,7%)	24,42 $\pm$ 33,89 (tăng 48,8%)	
Nhóm 2	n	50	50	50	0,001
	$\bar{X} \pm SD$	17,39 $\pm$ 21,79	9,24 $\pm$ 13,96 (giảm 46,8%)	4,68 $\pm$ 7,36 (giảm 73,1%)	
p		0,184	0,016	0,001	

Nhận xét: Lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm điều trị phối hợp (điều trị kết hợp doxazosin và avodart) giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị từ mức 17,39 $\pm$ 21,79ml ở thời điểm ban đầu xuống còn tương ứng 9,24 $\pm$ 13,96ml và 4,68 $\pm$ 7,36ml ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị ($p < 0,01$). Trong khi đó, lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm đơn trị liệu (điều trị doxazosin đơn thuần) vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị, từ mức 12,49 $\pm$ 13,89ml ở thời điểm ban đầu tăng lên ở mức tương ứng 17,29 $\pm$ 18,59ml và 24,42 $\pm$ 33,89ml ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị ($p < 0,01$). Sự khác biệt của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

4. Bàn luận

Đánh giá trọng lượng tuyến tiền liệt có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Siêu âm là một phương pháp được áp dụng rất rộng rãi với ưu điểm không gây sang chấn (non-invasive examination), thực hiện nhanh, chính xác, hiệu quả cao. Người ta quy ước 1cm³ thể tích bằng 1gram. Bình thường, tuyến tiền liệt có trọng lượng < 25gram.

Trong nghiên cứu comBat và CONDUCT, các bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được lựa chọn tuyến tiền liệt có trọng lượng ≥ 30 gram, trọng lượng tuyến tiền liệt trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu comBAT được điều trị kết hợp hai thuốc, điều trị đơn thuần bằng avodart và tamsulosin lần lượt là 54,6 $\pm$ 23,02 và 55,8 $\pm$ 24,18gram. Trọng lượng tuyến tiền liệt trung bình trong nghiên cứu CONDUCT cũng tương đương nghiên cứu comBAT, các bệnh nhân trong nhóm điều trị phối hợp thuốc và nhóm đơn trị liệu lần lượt là 51,0 $\pm$ 18,17 và 52,6 $\pm$ 19,57gram [11, 12]. Trong khi đó, các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn có trọng lượng tuyến tiền liệt ban đầu cũng $\geq$

30gram, tương đương với hai nghiên cứu ở trên. Tuy nhiên, trọng lượng tuyến tiền liệt trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm điều trị kết hợp và nhóm đơn trị liệu lần lượt là $48,48 \pm 12,61$ và $44,52 \pm 8,46$ gram, thấp hơn so với 2 nghiên cứu ở trên (Bảng 1).

Qua tham khảo tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của tác giả Nguyễn Bửu Triều (2001), Trần Đức Thọ (2003), Nguyễn Viết Thành (2017) đưa ra kết quả điều trị theo 3 mức dựa trên trọng lượng tuyến tiền liệt (tỷ số: Sau điều trị/trước điều trị):

Kết quả tốt: $\leq 0,75$.

Kết quả trung bình: $\leq 0,9$.

Kết quả kém: $> 0,9$.

Như vậy, đối với nhóm sử dụng liệu pháp phối hợp thuốc: Sau 3 tháng điều trị, phương pháp này mang lại hiệu quả điều trị trung bình và sau 6 tháng, kết quả điều trị là tốt.

Kết quả nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của Monda JM và Oesterling JE (1993) cho thấy khi phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và 5 alpha reductase, làm giảm trọng lượng của tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu Monda JM và Oesterling JE trọng lượng của tuyến tiền liệt giảm khoảng 25% [13]. Còn trong nghiên cứu này trọng lượng tuyến tiền liệt ở nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 18,6% và 26,3%). Trong khi đó trọng lượng tuyến tiền liệt ở nhóm đơn trị liệu vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 5,2% và 10,5%) (Bảng 2). Theo McConnell và cộng sự (2003), sau 6 - 12 tháng điều trị bằng ức chế 5 alpha reductase, trọng lượng tuyến tiền liệt giảm 18 - 28% và nồng độ PSA giảm 50%. Cho

đến nay, thuốc duy nhất làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt là ức chế 5 alpha reductase. Dutasteride (avodart) làm giảm 95% nồng độ DHT huyết thanh, dẫn đến làm giảm 94 - 97% nồng độ DHT tại tinh hoàn. Điều đó dẫn tới làm tăng quá trình chết theo chương trình của các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt, làm giảm kích thước tuyến [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng cho thấy liệu pháp phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và 5 alpha reductase, làm giảm rõ rệt lượng nước tiểu tồn dư. Lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm điều trị phối hợp (điều trị kết hợp doxazosin và avodart) giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị từ mức $17,39 \pm 21,79$ ml ở thời điểm ban đầu xuống còn tương ứng $9,24 \pm 13,96$ ml và $4,68 \pm 7,36$ ml ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị ($p < 0,01$), tương ứng với mức giảm 46,8% và 73,1%. Trong khi đó lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm đơn trị liệu (điều trị doxazosin đơn thuần) vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị, từ mức $12,49 \pm 13,89$ ml ở thời điểm ban đầu tăng lên ở mức tương ứng $17,29 \pm 18,59$ ml và $24,42 \pm 33,89$ ml ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị ($p < 0,01$), tương ứng với mức tăng 27,7% và 48,8% (Bảng 3). Nghiên cứu combAT cũng cho thấy liệu pháp phối hợp hai thuốc làm giảm lượng nước tiểu tồn dư. Nhóm thuốc ức chế alpha 1 có tác dụng làm giãn cơ trơn tuyến tiền liệt và cổ bàng quang giúp làm giảm bớt tình trạng tắc nghẽn niệu đạo do TSLTTL. Các thuốc ức chế alpha 1 không làm "tiêu" khối u mà chỉ làm cổ bàng quang và niệu đạo mở rộng khi đi tiểu, giúp cho tiểu tiện dễ dàng. Các thuốc ức chế 5-alpha reductase (5-ARIs) đã được đánh giá làm giảm kích thước tuyến tiền liệt. Do vậy, kết

hợp 2 nhóm này góp phần làm giảm nước tiểu tồn dư.

5. Kết luận

Sự khác biệt về hiệu quả của phác đồ phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 và ức chế 5 alpha reductase so với phương pháp sử dụng thuốc ức chế alpha 1 đơn thuần trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là rất rõ ràng, làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt 26,3% và giảm lượng nước tiểu tồn dư 73,1% sau 6 tháng.

Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Tiến Dũng, Phạm Thanh và cộng sự (2003) *Kết quả bước đầu điều trị bướu lành tính tuyến tiền liệt bằng cắt đốt nội soi tại Bệnh viện Quy Nhơn*. Y Học TP. Hồ Chí Minh, tập 7, tr. 50-55.
2. Nguyễn Hoàng Đức, Đào Quang Oánh (2003) *Mối tương quan giữa khối lượng mô tuyến tiền liệt cắt qua nội soi với sự cải thiện triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân bướu lành tính tuyến tiền liệt*. Y học TP Hồ Chí Minh, tr. 56-61.
3. Lim KB (2017) *Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia*. Asian J Urol 4(3): 148-151.
4. Braeckman J, Denis L (2017) *Management of BPH then 2000 and now 2016 - From BPH to BPO*. Asian J Urol 4(3): 138-147.
5. Herschorn S, Corcos J et al (2005) *Canadian guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia*. Can J Urol 12: 2677-2683.
6. Kappor A (2012) *Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting*. Can J Urol 19(1): 10-17.
7. Paul Toren, David Margel, Girish Kulkarni, Antonio Finelli, Alexandre Zlotta, and Neil Fleshner (2013) *Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: A post hoc analysis of the REDUCE study*. BMJ 346: 2109.
8. Kang D, Hu C, Fu Y, Wang D (2017) *Combination of α -blocker and 5 α -reductase inhibitor for treatment of benign prostatic hyperplasia*. Clin Invest Med 40(5): 19.
9. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG et al (2006) *Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25ml or greater*. J Urol 175: 217-220.
10. Gravas and Oelke, Gravas S, Oelke M (2010) *Current status of 5 α -reductase inhibitors in the management of lower urinary tract symptoms and BPH*. World J Urol 28: 9-15.
11. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al (2003) *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med 349: 2387-2398.
12. McConnell JD, Roehrborn CG, Oliver OM et al (2003) *MTOPS Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med 349: 2385-2396.
13. Monda JM, Oesterling JE (1993) *Medical treatment of benign prostatic hyperplasia: 5 alpha-reductase inhibitors and alpha-adrenergic antagonists*. Mayo Clin Proc 68(7): 670-679.

