

## Alfa-litici nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna

Gli antagonisti dei recettori adrenergici alfa-1 (alfa-litici) sono ormai considerati di prima scelta nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) sintomatica. Gli adrenocettori  $\alpha_1$  sono coinvolti nella regolazione di molti processi fisiologici: diversi studi hanno mostrato che tali recettori sono particolarmente rappresentati nello stroma prostatico, nel collo vescicale e nell'uretra prostatica di molte specie, compreso l'uomo. Tutti i farmaci alfa-litici attualmente impiegati per il trattamento dell'IPB sono selettivi per i recettori  $\alpha_1$  ma variano nella loro selettività per i sottotipi recettoriali  $\alpha_1$ . Il problema maggiore è legato agli effetti collaterali extraprostatici, quali ipotensione ortostatica, vertigini, cefalea e congestione nasale. E' nato quindi il concetto di uroselettività per descrivere la caratteristica ideale di un farmaco capace di agire in maniera mirata per alleviare i disturbi urinari, senza influenzare altri distretti, in particolare il sistema cardiovascolare. Il blocco selettivo dei recettori adrenergici prostatici potrebbe favorire il miglioramento della sintomatologia con minori effetti collaterali, ma questo approccio trascurerebbe il possibile contributo dei recettori alfa-1 presenti nella vescica e nel sistema nervoso periferico. Un sistema alternativo per migliorare il profilo di sicurezza degli alfa-litici riguarda la modificazione della farmacocinetica di molecole con efficacia riconosciuta. *Trends Med 2002; 2(2):91-98.*

© 2002 Pharma Project Group srl

**Jon A. J. Lovisolo, Aldo V. Bono**

Key words:

**alpha-1 adrenoceptors  
prostatic hyperplasia  
alfuzosin  
terazosin  
tamsulosin  
LUTS**

 **Jon A. J. Lovisolo**

Divisione di Urologia  
Ospedale di Circolo e Fondazione  
Macchi  
Viale Borri 57, 21100 Varese

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una delle patologie più diffuse tra i maschi di età avanzata e la sua incidenza è destinata a crescere con l'aumento dell'età media. L'esordio è caratterizzato da alterazioni microscopiche della ghiandola prostatica, cui segue ingrandimento clinicamente apprezzabile (Benign Prostatic Hyperplasia-Iperplasia Prostatica Benigna) e, a partire da questo momento ed in una quota variabile di individui, compare la tipica sintomatologia da ostruzione

prostatica (BOO-Bladder Outlet Obstruction; LUTS-Lower Urinary Tract Symptoms). Solo in questa fase il paziente richiede il trattamento e viene quindi classificato come portatore di IPB.

Questa patologia è nota dai tempi antichi. Il Principe Pandolfo III Malatesta (1370-1427), un importante esponente del Rinascimento Italiano, sicuramente ne soffriva. Infatti, l'autopsia recentemente eseguita sulle sue spoglie ha evidenziato la presenza di un calcolo renale a stampo

ed un quadro importante di iperplasia nodulare prostatica con estese calcificazioni ed ipertrofia detrusoriale secondaria<sup>1</sup>. Questo quadro clinico potrebbe avere provocato la sepsi che ha portato al decesso il principe.

La prevalenza della malattia è simile, con rare eccezioni, a tutte le latitudini: nel 1991 Garraway e collaboratori valutarono la popolazione maschile di Stirling (Scozia) con flussometria, punteggio dei sintomi ed ultrasonografia transrettale, rilevando una prevalenza pari al 13.8% nella fascia di età 40-49 anni ed al 43.0% nella fascia 60-69 anni<sup>2</sup>. Al novantesimo anno di vita circa l'80% degli uomini presenta all'istologia focolai di iperplasia ed il 50% è francamente sintomatico<sup>3</sup>. Risultati analoghi sono stati osservati nel 1993 nel Minnesota da Chute e collaboratori<sup>4</sup>.

Non vi sono elementi per ritenere che questi dati siano diversi in Italia o in altri Paesi europei. Si può quindi assumere che in una fascia di età compresa fra 40 ed 80 anni vi sia una prevalenza media pari al 25-30%. In Italia vi sono circa 9 milioni di maschi in questa fascia di età<sup>5</sup> e si può quindi stimare che vi siano circa 2-3 milioni di soggetti con sintomatologia prostatica riconducibile all'IPB.

Questi dati si traducono in una spesa importante per i sistemi sanitari nazionali: nel Regno

Unito vengono eseguiti circa 40.000 interventi chirurgici/anno per l'IPB, con un costo di circa 70 milioni di Euro/anno. Questo dato è rimasto pressoché stabile negli ultimi anni, mentre la spesa annuale per la terapia medica è aumentata notevolmente durante gli anni '90: nel 1998 è stata stimata in circa 53 milioni di Euro<sup>6</sup>. L'aumentato utilizzo della terapia medica è correlato all'introduzione di nuovi farmaci, in grado di migliorare la sintomatologia ma anche di posticipare, e forse evitare, l'intervento chirurgico. Questi farmaci appartengono a due distinte classi:

- antagonisti dei recettori adrenergici  $\alpha_1$  (alfa-litici)
- inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi (finasteride).

I sintomi dell'IPB si manifestano a carico del tratto urinario inferiore (LUTS-Lower Urinary Tract Symptoms) e sono stati tradizionalmente classificati come ostruttivi ed irritativi (tabella 1).

I sintomi ostruttivi sono attribuibili a due fattori: 1) la massa ghiandolare che comprime e riduce il calibro del lume cervico-uretrale (componente statica) e 2) l'aumento del tono della muscolatura liscia presente a livello prostatico e del collo vescicale (componente dinamica). I sintomi irritativi sono invece attribuiti all'insorgenza di disfunzio-

ni vescicali secondarie all'aumentata resistenza cronica al deflusso urinario. Gli alfa-litici intervengono sulla componente dinamica dell'ostruzione mentre la finasteride interviene esclusivamente sulla componente statica, riducendo il volume prostatico (figura 1).

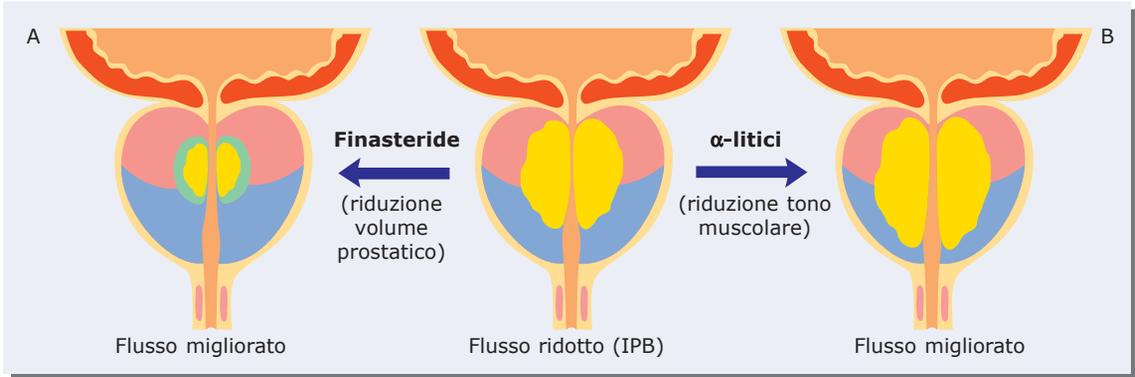
## Recettori adrenergici ed ostruzione prostatica

Il tratto urinario inferiore è sottoposto ad un articolato controllo nervoso, sia simpatico sia parasimpatico e ciò implica la presenza di recettori capaci di legare specifici neurotrasmettitori. Gli studi su tessuto umano hanno mostrato l'esistenza di almeno 3 sottotipi di  $\alpha_1$ -adrenocettori<sup>7</sup> classificati come  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ , ed  $\alpha_{1D}$ , costituenti il gruppo dei recettori  $\alpha_{1H}$  (High affinity) perché dotati di elevata affinità per la prazosina; a questi si affianca un'altra sottoclasse di recettori  $\alpha_1$  denominata  $\alpha_{1L}$  (Low affinity), dotata di ridotta affinità per la prazosina e la cui funzione è ancora poco nota (figura 2). Il tratto urinario inferiore è denso di recettori  $\alpha$ -adrenergici di varie sottoclassi, soprattutto  $\alpha_1$ ; studi istochimici, radioisotopici e funzionali hanno mostrato che tali recettori sono particolarmente rappresentati nello stroma prostatico, nel collo vescicale e nell'uretra prostatica di molte specie, compreso l'uomo<sup>8-10</sup>. Nel

**Tabella 1.** Sintomi ostruttivi ed irritativi legati alla iperplasia prostatica benigna.

Sintomi Ostruttivi	Sintomi Irritativi
Esitazione nella minzione	Urgenza minzionale
Intermittenza del getto urinario	Pollachiuria
Diminuzione del getto urinario	Senso di svuotamento vescicale incompleto
Sgocciolamento postminzionale	Nicturia
	Incontinenza da urgenza

**Figura 1.** Sintomatologia prostatica: influenza della componente statica (a) e dinamica (b) nell'ostruzione al flusso. È interessante notare che l'ostruzione al flusso non è necessariamente correlata alle dimensioni della prostata e che quindi la riduzione del volume prostatico non sempre si accompagna a miglioramento dei sintomi.

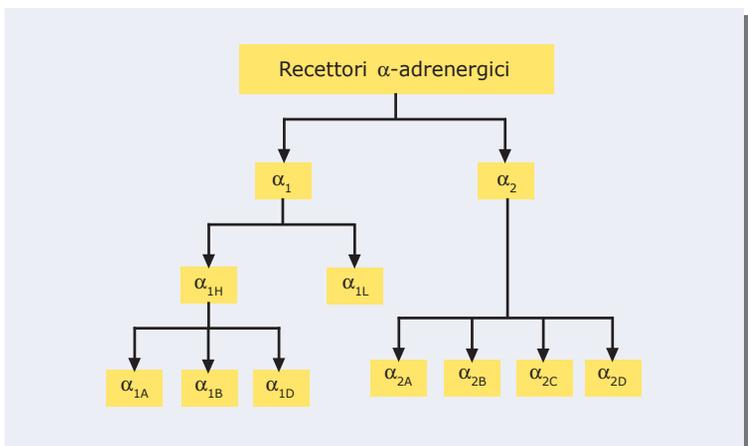


tessuto prostatico predomina il sottotipo recettoriale  $\alpha_1$ . Andersson ha rilevato che il recettore  $\alpha_{1A}$  rappresenta il 60-85% degli  $\alpha_1$ -adrenocettori del tessuto prostatico<sup>11</sup>, densità che aumenta ulteriormente nei pazienti affetti da IPB<sup>12</sup>. I recettori adrenergici  $\alpha_1$  sono presenti anche a livello del detrusore, particolarmente in corrispondenza della cupola, del trigono e della base vescicale, ma il loro numero è esiguo e il loro contributo alla contrazione detrusoriale è incerto in condizioni fisiologiche<sup>13</sup>. Viceversa, nel detrusore sembra predominare il recettore  $\beta$  che, stimolato dalla noradrenalina, provoca rilassamento detrusoriale. Alcuni Autori hanno tuttavia osservato che un detrusore ipertrofico, come quello che si riscontra in corso di IPB sintomatica, può rispondere in modo paradossale allo stimolo adrenergico, contraendosi<sup>14</sup>. L'attivazione dei recettori adrenergici  $\alpha_1$  provoca contrazione muscolare, con conseguente riduzione del calibro a livello cervico-uretrale ed aumentata resistenza al deflusso. Il loro blocco, invece, provoca la riduzione del tono muscolare del tratto urinario inferiore con conse-

guente miglioramento dei sintomi legati alla IPB. Ne consegue che uno dei primi quesiti che lo studio dell'IPB pone è quanto l'ipertono muscolare incida sulla ostruzione. Nel paziente affetto da IPB si stima che circa il 50% della pressione endouretrale sia dovuto al tono della muscolatura liscia mediato dall'attivazione degli adrenocettori  $\alpha_1$ <sup>10</sup>. Nella prostata umana sono stati identificati anche adrenocettori di tipo  $\alpha_2$ , ma gli effetti contrattili noradrenalina-mediati sono principalmente dovuti all'attivazione dei recettori  $\alpha_1$ <sup>13</sup>. Tuttavia i recettori  $\alpha_1$  adrener-

gici sono ubiquitari nell'organismo umano e mediano numerose risposte biologiche. I recettori extraprostatici di maggiore interesse in questo contesto sono presenti a livello del sistema nervoso periferico e del sistema cardiovascolare. Recettori  $\alpha_1$  sono presenti in corrispondenza di alcuni neuroni colinergici del ganglio vescicale e potrebbero mediare, almeno in parte, la risposta stimolante della via bulbo-spinale sulla muscolatura detrusoriale<sup>15</sup>. Nel 1996, Ishizuka e collaboratori hanno dimostrato che la doxazosina agisce anche sui gangli spinali e

**Figura 2.** Distribuzione e classificazione dei vari sottotipi di recettori  $\alpha$ -adrenergici presenti nelle basse vie urinarie.



paraspirali producendo un effetto inibitorio sulla muscolatura vescivale attraverso la riduzione dell'attività parasimpatica, a conferma della complessità dei meccanismi di controllo coinvolti<sup>16</sup>. Adrenocettori di tipo  $\alpha$  e  $\beta$  sono presenti anche nel cuore e nei vasi sanguigni. Generalmente, la stimolazione dei recettori  $\beta$  provoca una vasodilatazione e la stimolazione dei recettori  $\alpha$  causa una vasocostrizione. Sebbene vi siano differenze tra specie animali ed anche tra distretti vascolari, tutti i sottotipi di recettore  $\alpha_1$  ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  ed  $\alpha_{1I}$ ) sembrano essere coinvolti nella vasocostrizione arteriosa e quindi nella omeostasi del tono pressorio sistemico<sup>17</sup>.

### Dall'uroselettività recettoriale all'uroselettività clinica

Tutti i farmaci attualmente impiegati per il trattamento dell'IPB sono selettivi per i recettori  $\alpha_1$  e numerosi studi hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento dei sintomi legati all'IPB<sup>18</sup>. Tuttavia l'ubiquitarie-

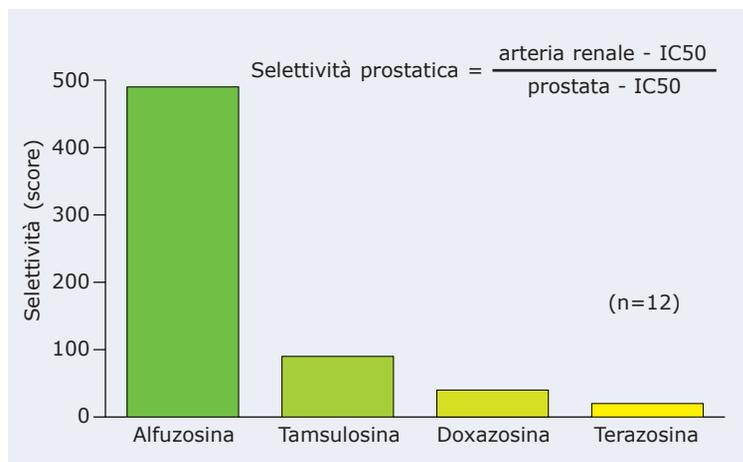
**Tabella 2.** Selettività farmacologica espressa come valore relativo in rapporto all'affinità recettoriale. (Adattata deMey C<sup>19</sup>).

Farmaco $\alpha_1$ -bloccante	$\alpha_{1A}$ vs. $\alpha_{1B}$	$\alpha_{1A}$ vs. $\alpha_{1D}$
Alfuzosina	0,3	0,7
Doxazosina	0,2	0,5
Prazosina	0,3	1,0
Tamsulosina	15,8	2,7
Terazosina	0,2	0,6

tà del recettore  $\alpha_1$  pone il problema degli effetti collaterali extraprostatici: ipotensione ortostatica, vertigini, cefalea e congestione nasale. Complessivamente tali effetti collaterali rendono gli  $\alpha$ -litici inutilizzabili in circa il 10% dei pazienti. Sulla scorta di queste osservazioni, molte risorse sono state indirizzate nell'individuazione di un alfa-litico ideale, capace cioè di legare in maniera più specifica il sottotipo recettoriale  $\alpha_{1A}$ , con l'evidente intento di ridurre i disturbi urinari senza agire su altri distretti. Alla fine degli anni '80 è stata introdotta una molecola dotata di maggiore selettività per la subunità  $\alpha_{1A}$ , la tamsulosina. Gli alfa-litici possono

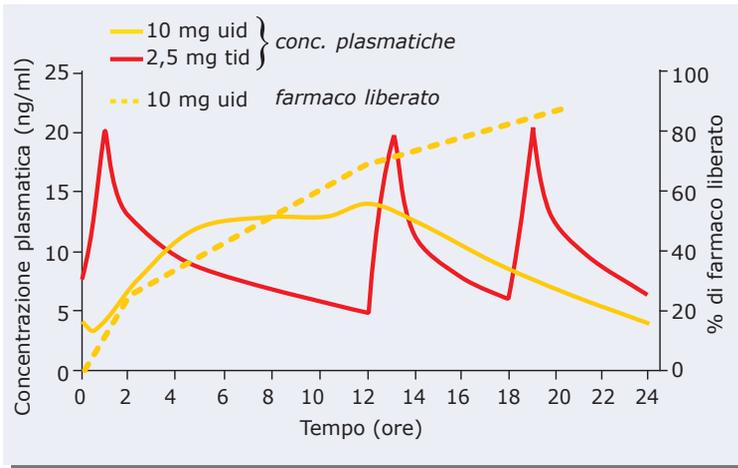
essere quindi suddivisi, sotto il profilo farmacologico, in relazione alla loro selettività per i sottotipi recettoriali (tabella 2). Nel 1994 Yamada *et al.* hanno riscontrato che la tamsulosina è dotata di una affinità per i recettori prostatici che supera quella per i siti vascolari aortici di almeno 12 volte<sup>20</sup> ma più recentemente, Amadesi *et al.*<sup>21</sup> hanno studiato la selettività relativa di alcuni  $\alpha$ -bloccanti verso tessuto prostatico e vascolare umano ed hanno trovato che la prazosina, la tamsulosina e la terazosina non hanno nessuna selettività per il tessuto prostatico rispetto all'arteria renale, arteria mesenterica, vena safena o vena ombelicale. Hanno concluso che le eventuali differenze cliniche tra un farmaco e gli altri non poteva dipendere da affinità diverse per recettori prostatici rispetto ai recettori vascolari né da una diversa distribuzione dei recettori nei diversi tessuti.

**Figura 3.** Selettività recettoriale prostatica vs selettività recettoriale per l'arteria renale di vari alfa-litici: da questo rapporto origina la selettività clinica, ovvero il rapporto fra efficacia ed effetti indesiderati. (Dati da Eckert *et al.*<sup>25</sup>).



**I meccanismi di controllo preposti allo svuotamento vescivale sono finemente regolati. I recettori  $\alpha_{1A}$  delle basse vie urinarie giocano un ruolo determinante, ma non si può escludere il coinvolgimento anche degli altri alfa-adrenocettori.**

**Figura 4.** Farmacocinetica dell'alfuzosina a rilascio controllato. La linea tratteggiata indica la dose rilasciata nell'arco delle 24 ore; la linea continua indica l'andamento delle concentrazioni plasmatiche.



Tuttavia, l'azione superselettiva sui recettori prostatici non necessariamente si associa ad una maggiore efficacia clinica, in quanto il meccanismo di controllo dello svuotamento è complesso e non si può escludere il contributo importante anche da parte degli altri sottotipi  $\alpha_1$  presenti nella vescica e nel midollo spinale. Infatti, la maggior parte degli studi oggi disponibili sembra dimostrare un'efficacia pressoché sovrapponibile dei vari alfa-litici, sia come riduzione della sintomatologia (30-40%) sia come aumento del flusso urinario (16-25%)<sup>22</sup> (tabella 3). Numerosi studi hanno mostrato la loro superiorità rispetto al trattamento con placebo. Vari strumenti sono stati utilizzati per misurare e quantificare obiettivamente e soggettivamente i cambiamenti dovuti al trattamento con i farmaci atti a migliorare i sintomi dell'ostruzione cervico-uretrale. Il flusso urinario espresso in ml/sec (misurato attraverso l'impiego dell'uroflussimetria) ed il residuo postmizionale di urina (misurato attraverso l'ecografia o la cateterizzazione) sono in-

dici del grado di ostruzione e vengono spesso riportati negli studi di farmacoterapia dell'IPB. Altri indici comunemente utilizzati sono il punteggio derivante dalla compilazione di un questionario da parte del paziente. Questi questionari contengono domande circa l'entità dei sintomi e la qualità della vita. Chapple<sup>18</sup> ha mostrato che la terapia con i diversi  $\alpha$ -bloccanti compresa alfuzosina, terazosina, doxazosina e tamsulosina risulta, per tutti i farmaci studiati, in un miglioramento significativo. In conseguenza di queste acquisizioni, il concetto di uroselettività ha spostato il proprio fuoco dalla selettività recettoriale a quella clinica, definita come "il grado di effetti desiderati sull'ostruzione e sui sintomi del tratto urinario inferiore in rapporto agli effetti avversi"<sup>23</sup>. Brune *et al.*<sup>24</sup> hanno studiato la capacità degli alfa-litici di bloccare gli effetti della fenilefrina sulla pressione arteriosa e sulla pressione uretrale nel cane non anestetizzato. Hanno trovato che tutti gli  $\alpha$ -bloccanti studiati avevano un effetto sulla pressione arteriosa e che la tamsulosi-

**Gli alfa-litici mostrano efficacia sovrapponibile sui sintomi e sul flusso urinario, indipendentemente dalla selettività recettoriale, che sembra influenzare soprattutto la frequenza di effetti collaterali.**

na era l'antagonista più potente per tutti i tipi di recettore. Al dosaggio di 0,1 mg/kg, l'effetto ipotensivo di tamsulosina superava quello di terazosina e doxazosina, ma a dosaggi con uguale effetto sulla pressione uretrale tamsulosina aveva un effetto sulla pressione arteriosa inferiore rispetto a doxazosina e terazosina. Gli Autori hanno concluso che la selettività urologica di tamsulosina è modesta ma maggiore a quella di doxazosina e terazosina. Un altro metodo di studio utile è quello che mette in relazione l'affinità dei vari alfa-litici sia con i recettori  $\alpha_1$  presenti sull'arteria renale sia con quelli presenti sul tessuto prostatico. Una comparazione di questo tipo è stata eseguita da Eckert e collaboratori fornendo i risultati di figura 3<sup>25</sup>. Alcuni esperti hanno messo in dubbio, anche per quanto riguarda la riduzione dell'incidenza degli effetti collaterali, il valore teorico dell'impiego di un farmaco alfa-bloccante selettivo per il tessuto prostatico. Lepor<sup>26</sup> ha notato che, vertigine ed astenia, gli effetti collaterali più frequenti e fastidiosi collegati all'assunzione degli  $\alpha$ -litici, si verificano spesso in assenza di cambiamenti significativi della pressione arteriosa. Nessuno studio sugli  $\alpha$ -bloccanti ha stabilito una sicura correlazione tra ipotensione ed effetti collaterali

**Tabella 3.** Efficacia ed effetti collaterali dei principali alfa-litici. I risultati ottenuti dagli studi clinici sull'IPB sono generalmente disomogenei in rapporto ai differenti metodi di misurazione dei sintomi (IPSS, AUA, Boyarsky), alle caratteristiche dei pazienti inclusi (età e gravità della malattia) nonché ai dosaggi ed alla durata del trattamento.

Farmaco/Autore	$\Delta$ (%) vs basale		Frequenza (%)			
	Qmax	Score	Ipo	Eia	Vert	Cef
<b>Alfuzosina (10 mg)</b>						
Van Kerrebroeck 2001 <sup>28</sup>	25	-40	0,7	nd	2,1	1,4
<b>Terazosina</b>						
Roehrborn 1996 <sup>29</sup>	23	-38	1,9	1,4	12	nd
Elhilali 1996 <sup>30</sup>	24	-32	2,5	nd	19,8	7,4
<b>Tamsulosina</b>						
Abrams 1997 <sup>31</sup>	12,6	-20,1	nd	0	3	0
Chapple 1996 <sup>32</sup>	16,0	-35	0,0	4,5	3,4	2,1

Ipo=Ipotensione; Eia=Disturbi dell'eiaculazione; Ver=Vertigini; Cef=Cefalea

e il meccanismo eziopatogenetico delle vertigini e dell'astenia non è stato ancora completamente chiarito. Questi effetti potrebbero essere anche dovuti all'azione del farmaco sui recettori  $\alpha$  presenti a livello del sistema nervoso centrale. La mancanza di un'effetto pressorio, quindi, non necessariamente significa un vantaggio clinico per il paziente. Inoltre, l'esperienza con alcuni farmaci, compresi la terazosina e la doxazosina, ha mostrato che riduzioni significative di pressione arteriosa si verificano soltanto in pazienti ipertesi mentre l'effetto pressorio in pazienti normotesi è insignificante<sup>27</sup>.

Djavan e Marberger<sup>22</sup> hanno paragonato indirettamente i risultati ottenuti da studi con placebo e studi comparativi presenti nella letteratura e hanno esaminato la tollerabilità di terazosina, doxazosina, alfuzosina e tamsulosina. La tollerabilità dei farmaci è stata valutata attraverso la percentuale dei pazienti che ha dovuto sospendere il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi e l'incidenza di eventi quali l'ipotensione orto-

statica e le vertigini. Hanno concluso che alfuzosina (soprattutto la formulazione a rilascio prolungato) e tamsulosina sembrano essere meglio tollerati rispetto a doxazosina e terazosina. La percentuale dei pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento con tamsulosina e alfuzosina era paragonabile al tasso di sospensione nei pazienti trattati con placebo ed era attorno al 4-10% mentre negli studi con terazosina e doxazosina la percentuale di sospensione riportata variava dall'8 al 20%.

### Prospettive future

Sulla base dei risultati prima citati, le linee di ricerca sono oggi indirizzate su due versanti. In primo luogo rimane da appurare il ruolo degli altri sottotipi recettoriali oltre gli  $\alpha_{1A}$  ed eventualmente sintetizzare molecole con spiccata selettività anche per tali recettori. L'altra area di ricerca si basa sul miglioramento delle proprietà farmacocinetiche di molecole con provata efficacia clinica. In questo senso sembrano determinanti tre

parametri:

- concentrazioni farmacologiche nel tessuto prostatico *in toto*
- velocità di raggiungimento del picco plasmatico
- concentrazioni medie all'equilibrio.

L'alfa-litico ideale dovrebbe possedere alcune caratteristiche dettate soprattutto dalla classe di pazienti a cui si rivolge (anziani) e dal piano di trattamento previsto (cronico). Queste sono: 1) un rapido esordio d'azione, 2) un miglioramento apprezzabile della sintomatologia, 3) una bassa incidenza di effetti collaterali e 4) un ridotto numero di somministrazioni giornaliere. La tamsulosina possiede una farmacocinetica che permette la monosomministrazione giornaliera e negli ultimi 10 anni sono stati compiuti numerosi sforzi per migliorare il profilo farmacologico di farmaci già noti per la loro efficacia. Sembra promettente una nuova formulazione dell'alfuzosina a rilascio controllato. Le potenzialità offerte da queste formulazioni sarebbero

numerose: in primo luogo l'assorbimento del farmaco non è influenzato dall'assunzione del cibo e quindi dal pH gastrico, un aspetto rilevante nel paziente anziano; inoltre la lenta dissoluzione della compressa determina un andamento più li-

neare, con concentrazioni ematiche molto più fisiologiche nel tempo. Studi condotti con alifuzosina SR dimostrano che alla 12<sup>a</sup> ora dall'assunzione solo il 60-70% del principio attivo è stato rilasciato ed alla 20<sup>a</sup> vi è ancora una riserva pari a circa

il 10% della dose somministrata (figura 4). In termini pratici, ciò significa una stimolazione recettoriale costante nell'arco delle 24 ore, con minor impatto sui recettori adrenergici vascolari e minor incidenza di effetti collaterali. **TiM**

## Alpha-blockers in Benign Prostatic Hyperplasia

### Summary

Alpha-1 adrenoceptor blockers are currently employed as front-line treatment for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH). Alpha-1 adrenoceptors are involved in the regulation of a large number of physiologic processes. Studies have shown that alpha-1 adrenoceptors are abundant in the prostatic stroma, bladder neck and prostatic urethra of many species, including man. All alpha blockers currently in use for the treatment of BPH are selective for the  $\alpha_1$  receptors, but differ slightly in their relative affinity for the  $\alpha_1$  receptor subtypes. The main problem with their use is their side effects - principally orthostatic hypotension, dizziness, headache, and nasal congestion. Theoretically, the selective blockade of prostatic receptors could achieve maximum effect on the lower urinary tract while having minimum effect on other body systems, such as the cardiovascular system, but this approach would ignore the possible contribution of extraprostatic receptors as participants in the complex etiological mechanism. An alternative way of minimizing side effects consists of improving the pharmacodynamic properties of drugs with proven efficacy.

Lovaliso JAJ, Bono AV. Alpha-blockers in Benign Prostatic Hyperplasia. *Trends Med* 2002; 2 (2):91-98.

### Bibliografia

1. Ciranni R, Giusti L, Fornaciari G. Prostatic hyperplasia in the mummy of an italian renaissance prince. *Prostate* 2000; 45:320-322.
2. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338:469-471.
3. Napalkov P, Maisonneuve P, Boyle P. Worldwide patterns of prevalence and mortality from benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995; 46(3 Suppl A):41-46.
4. Chute CC, Pauser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-89.
5. ISTAT
6. McNicholas TA. Management of symptomatic BPH in the UK: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36 (Suppl 3):33-39.
7. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* 1995; 47:267-270.
8. Lepor H, Tang R, Meretyk S, et al. Binding and functional properties of alpha 1 adrenoceptors and area density of smooth muscle in the canine prostate. *J Urol* 1992; 148:1310-1313.
9. Lepor H, Zhang W, Kobayashi S, et al. A comparison of the binding and functional properties of alpha-1 adrenoceptors and area density of smooth muscle in the human, canine and rat prostates. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:722-727.
10. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975; 47:193-202.
11. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997; 30:202-215.
12. Yamada S, Ashizawa N, Ushijima H, et al. Alpha-1 adrenoceptors in human prostate: characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242:326-30.
13. Appell RA, England HR, Hunsell AR, et al. The effects of epidural anaesthesia on the urethral closure pressure profile in patients with prostatic enlargement. *J Urol* 1980; 124:410-411.
14. Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology* 1982; 20:524-527.
15. Somogyi GT, Tanowitz M, de Groat WC. Prejunctional facilitatory alpha 1-adrenoceptors in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1995; 114:1710-1716.
16. Ishizuka O, Persson K, Mattias-

- son A, *et al.* Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: role of spinal alpha 1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1996; 117:962-966.
17. **Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, *et al.*** Pharmacological evidence of distinct alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol* 1994; 113:723-728.
  18. **Chapple CR.** Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia - the potential role for  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtype specific blockade. *Br J Urol* 1998; 81(suppl 1):34-37.
  19. **deMey C.**  $\alpha_1$ -blockers for BPH: Are there differences? *Eur Urol* 1999; 36(suppl 3): 52-63.
  20. **Yamada S, Tanaka C, Kimura R, *et al.*** Alpha-1 adrenoceptors in human prostate: Characterization and binding characteristics of alpha-1 antagonists. *Life Sci* 1994; 54: 1845-1854.
  21. **Amadesi S, Varani K, Spisani L, *et al.*** Comparison of Prazosin, Terazosin and Tamsulosin: Functional and binding studies in isolated prostatic and vascular human tissues. *Prostate* 2000;47:231-238.
  22. **Djavan B, Marberger M.** A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36: 1-13.
  23. **Jardin A, Andersson KE, Caine M, *et al.*** Alfa-blockers, therapy in benign prostatic hyperplasia. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, *et al* (eds). *The fourth international Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Scientific Communications Ltd, 1998: 599-609.
  24. **Brune ME, Katwala SP, Milicic I, *et al.*** Effects of Selective and nonselective alpha-1-adrenoceptor antagonists on intraurethral and arterial pressures in intact conscious dogs. *Pharmacology* 1996; 53:356-368.
  25. **Eckert RE, Jutz J, Alloussi S, *et al.*** Prostate selectivity of alpha-1-adrenoceptors blockers. AUA, Dallas, 1999. Poster.
  26. **Lepor H.** Prostate selectivity of Alpha-blockers: from receptor biology to clinical medicine. *Eur Urol* 1996; 29 (suppl. 1):12-16.
  27. **Kaplan SA.** Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia: A study of safety and efficacy. *Urology* 1995; 46:512-517.
  28. **Van Kerrebroeck EV.** The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an  $\alpha$ -blocker. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl. 6):19-26.
  29. **Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, *et al.* for the HYCAT Investigator Group.** The HYtrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996, 47:159-168.
  30. **Elhiali MM, Ramsay EW, Barkin J, *et al.*** A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 47:335-342.
  31. **Abrams P, Speakman M, Stott M, *et al.*** A dose-ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Br J Urol* 1997; 80:587-596.
  32. **Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, *et al.*** Tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha_{1A}$ -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.

## Estratti personalizzati

Le ristampe di articoli ed inserti che appaiono in *TiM* sono disponibili contattando la nostra redazione.

Personalizzate secondo le necessità, le ristampe sono utili per:

- Sviluppare un'efficace comunicazione scientifica con la Classe Medica
- Fornire letteratura di prodotto o di servizio
- Creare materiale distributivo per attività promozionali
- Presentare materiale informativo a conferenze e seminari

**Trends** in  
*Medicine*

Per informazioni immediate sugli estratti contattare:

Michela Solbiati  
tel. 0296702708  
fax. 0296702677  
e-mail: [pharmaproject@libero.it](mailto:pharmaproject@libero.it)



## Aggiornamento rapido sui grandi trial

*Inizia con questo numero l'esame degli studi di grande impatto, o di particolare attualità nella pratica clinica.*

*Gli studi sono selezionati esclusivamente da riviste internazionali di grande prestigio e impatto e sono sintetizzati per rendere fruibili i contenuti anche al clinico più impegnato.*