Mężczyźni z objawami zapalenia dolnych dróg moczowych (LUTS) – praktyczne aspekty nowoczesnej farmakoterapii

Krzysztof Czurak¹, Mateusz Czajkowski¹, Marcin Matuszewski¹

¹ Katedra i Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Krzysztof Czurak, Katedra i Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, e-mail: czurak.k@gmail.com

Men with symptoms from the lower urinary tract (LUTS) – practical aspects of modern pharmacotherapy • Treatment of men with lower urinary tract symptoms has been a challenge for urologists for many years. Similar symptoms may be a consequence of a dozen diseases, which in addition often coexist with each other. The quality of life depends on appropriate diagnosis and the choice of appropriate therapy. The preferred treatment method for patients and their doctors is pharmacotherapy. In modern pharmacotherapy, in addition to alpha-1 adrenoceptor antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors that have been in use for many years, we use also muscarinic receptor antagonist, beta-3 receptor agonists, phosphodiesterase 5 inhibitors and vasopressin analogs. The purpose of this study is to characterize the above groups of drugs and present practical aspects of pharmacological treatment of men with LUTS.

Keywords: lower urinary tract symptoms, drug therapy, prostatic hyperplasia, overactive bladder.

© Farm Pol, 2019, 75 (1): 44–50

Wstęp

Układ moczowy umożliwia oczyszczanie organizmu ze zbędnych i szkodliwych produktów przemiany materii poprzez produkcję i wydalanie moczu. Składa się on z górnych i dolnych dróg moczowych. Górne drogi moczowe, do których zaliczane są nerki i moczowody, odpowiadają za wytwarzanie i transport moczu do pęcherza moczowego. Dolne drogi moczowe, w skład których wchodzi pęcherz moczowy i cewka moczowa, odpowiadają natomiast za magazynowanie moczu w pęcherzu i jego okresowe opróżnianie. Prawidłowo funkcjonujące dolne drogi moczowe zapewniają utrzymanie moczu i niskie ciśnienia wewnątrzpęcherzowe w fazie

gromadzenia moczu, prawidłowe czucie wypełnienia pęcherza oraz okresowe swobodne mikcje prowadzące do jego całkowitego opróżnienia [1]. Zaburzenia występujące w obrębie tych dróg mogą być z kolei przyczyną dolegliwości, tzw. objawów z dolnych dróg moczowych (LUTS, *low urinary tract symptoms*), które u mężczyzn kojarzone są tradycyjnie z powiększeniem gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*). Pomimo, znacznego rozpowszechnienia BPH wśród mężczyzn po 50 r.ż., identyczne objawy LUTS mogą być spowodowane wieloma innymi jednostkami chorobowymi (**rycina 1**) [2]. Co więcej wielkość gruczołu krokowego słabo koreluje z nasileniem dolegliwości [3], a przedstawione na **rycinie 1** schorzenia często ze sobą współistnieją, czego przykładem może być fakt, że u 80% osób z BPH rozwija się wtórnie nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (OAB, *overactive bladder*) [4]. Dlatego też pierwszym krokiem u wszystkich pacjentów zgłaszających objawy LUTS jest rzetelna diagnostyka mająca na celu ustalenie ich etiologii.

Należy ją rozpocząć od oceny nasilenia dolegliwości oraz ich podziału w zależności od fazy cyklu pęcherzowego. Głównym narzędziem wykorzystywanym do oceny natężenia objawów spowodowanych chorobami gruczołu krokowego jest skala IPSS (*International Prostate Symptom Score*). Mężczyźni bezobjawowi lub z łagodnymi objawami (0–7 pkt w skali IPSS) nie wymagają leczenia. Przeciwnie, terapia umiarkowanych i ciężkich dolegliwości (8–35 pkt w skali IPSS) jest konieczna, ponieważ w znacznym stopniu ograniczają one jakość życia pacjentów [5–6]. Najbardziej praktyczna klasyfikacja LUTS polega z kolei na ich przypisaniu do jednej z trzech grup: obecnych

Rycina 1. Przyczyny dysfunkcji dolnego odcinka układu moczowego; LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych, OAB – pęcherz nadreaktywny, DU – hipotonia mięśnia wypieracza, BCC – rak pęcherza moczowego, BPH – rozrost łagodny gruczołu krokowego, PC – rak gruczołu krokowego, DM – cukrzyca, PCHN – przewlekła choroba nerek, NS – niewydolność serca, OBS – obturacyjny bezdech senny, CPPS – zespół przewlekłego bólu miednicy mniejszej, ZUM – zakażenie układu moczowego.

Figure 1. Causes of lower urinary tract dysfunction. LUTS – lower urinary tract symptoms, OAB – overactive bladder, DU – detrusor underactivity, BCC – bladder cancer, BPH – benign prostatic hyperplasia, PC – prostate cancer, DM – diabetes mellitus, PCHN – chronic kidney disease, NS – heart failure, OBS – obstructive sleep apnoea, CPPS – chronic pelvic pain syndrome, ZUM – urinary tract infection.

w fazie gromadzenia moczu (częstomocz, nykturia, parcia naglące, nietrzymanie moczu), w czasie mikcji (osłabienie strumienia moczu, trudności z rozpoczęciem mikcji, mikcje wysiłkowe z użyciem tłoczni brzusznej) lub występujących po niej (uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza) [1]. Użyteczność powyższego podziału wynika z faktu, że dostępne metody leczenia często redukują objawy tylko jednej z grup (nie wpływając na inne).

Dobór odpowiedniej terapii uzależniony jest od wielu czynników. Poza ustaleniem etiologii, rodzaju i nasilenia LUTS, ważne jest określenie wskazań do interwencji chirurgicznej oraz uwzględnienie preferencji chorego. Choć farmakoterapia wykazuje zwykle niższą skuteczność od leczenia operacyjnego, mniejsza liczba i możliwość odwrócenia działań niepożądanych sprawiły, że to właśnie ona jest leczeniem z wyboru u większości pacjentów [7]. Nowoczesna farmakoterapia

obejmuje 6 grup leków różniących się mechanizmem działania, efektami ubocznymi oraz skutecznością wobec określonych objawów. Celem poniższej pracy jest przedstawienie praktycznych aspektów farmakoterapii mężczyzn z LUTS.

Inhibitory receptora adrenergicznego alfa-1 (alfa-1 – blokery)

Inhibitory receptora adrenergicznego alfa są najczęściej stosowaną grupą leków u mężczyzn cierpiących z powodu LUTS. Głównymi ich zaletami jest szybki początek działania (po 1–2 tygodniach) i skuteczność – zmniejszają nasilenie dolegliwości występujących zarówno w fazie gromadzenia moczu, jak i mikcji o około 30–40% oraz zwiększają przepływ maksymalny w czasie mikcji (Q_{max}) o 20–25% [8].

Efekt terapeutyczny, jak i działania niepożądane wynikają przede wszystkim z wpływu na

różne podtypy receptora alfa. Antagonizm względem receptorów alfa-1A (obecnych w szyi pęcherza moczowego i mięśniach gładkich gruczołu krokowego) i w mniejszym stopniu względem alfa-1D (obecnych w pęcherzu moczowym i układzie nerwowym) prowadzi do redukcji objawów. Skutki uboczne są spowodowane przez hamowanie receptorów alfa-1B zlokalizowanych w naczyniach krwionośnych [9, 10].

Na rynku polskim dostępnych jest 5 substancji z tej grupy leków: doksazosyna, terazosyna, alfuzosyna, tamsulozyna oraz sylodosyna. W odpowiednich dawkach wszystkie alfa-blokery wykazują porównywalną skuteczność [11], a wynikające z farmakokinetyki i różnej selektywności względem podtypów receptora różnice dotyczą działań niepożądanych. Najczęstsze efekty uboczne to zawroty głowy, uczucie zmęczenia/osłabienia oraz spadki ciśnienia tętniczego krwi. Wszystkie związane są w znacznej mierze z efektem wazodylatacyjnym i występują częściej w przypadku mniej selektywnych alfa-blokerów, zarejestrowanych także w leczeniu nadciśnienia tętniczego – doksazosyny i terazosyny [10, 11]. Leki bardziej wybiórcze względem receptora alfa-1A, jak tamsulozyna czy sylodosyna, związane są z kolei ze znacznie większym ryzykiem wytrysku wstecznego (względne ryzyko w porównaniu do placebo wynosi odpowiednio 0,8x, 1,8x, 8,6x oraz aż 32,5x dla doksazosyny, terazosyny, tamsulozyny i sylodosyny) [12]. Ponadto, alfa-blokery (najczęściej tamsulozyna) mogą być przyczyną zespołu wiotkiej tętnicy, który zwiększa ryzyko powikłań podczas operacji usunięcia zaćmy. Z tego powodu pacjenci skarżący się na zaburzenia widzenia powinni być skonsultowani przez okulistę przed rozpoczęciem terapii alfa-blokerami [13].

Inhibitory enzymu 5-alfa-reduktazy

5-alfa-reduktaza jest enzymem odpowiedzialnym za konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT) – androgeny wykazującego 2–6 razy wyższe powinowactwo względem receptora androgenowego [14] i osiagającego w tkance gruczołu krokowego stężenia 10-krotnie większe niż związek wyjściowy [15]. Zazwyczaj wyróżniamy 2 typy 5-alfa reduktazy: typ 1 – występujący głównie w skórze i wątrobie, oraz typ 2 – obecny przede wszystkim w gruczole krokowym, pęcherzykach nasiennych, najądrach i skórze narządów płciowych [16].

Leki zaliczane do grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy hamują oba typy enzymu – dutasteryd lub, jak w przypadku finasterydu – selektywnie tylko podtyp 2. Mimo że spadek stężenia DHT

w surowicy jest wyższy w przypadku stosowania dutasterytu niż finasterydu (95% vs 70%), spadek stężenia DHT w tkance stercza jest porównywalny (ok 85–90%) i oba leki wykazują podobną skuteczność w leczeniu LUTS [17]. Należy jednak podkreślić, że inhibitory 5-alfa-reduktazy redukują dolegliwości słabiej niż inhibitory receptora adrenergicznego alfa (o 15–30%) i jedynie w nieznacznym stopniu poprawiają Q max (o 2,5–2ml/s) [8]. Ponadto, efekt ich działania widoczny jest dopiero po 6–12 miesiącach od rozpoczęcia terapii [18]. Najważniejszymi zaletami względem alfa-blokerów są: korzystny wpływ na objętość gruczołu krokowego (możliwy do uzyskania spadek wielkości stercza wynosi 20–30% i wynika z zaniku nabłonka i części gruczolowej stercza) oraz zmniejszenie ryzyka nagłego zatrzymania moczu i operacji z powodu BPH o ponad 50% [17–19]. W związku z powyższym, inhibitory 5-alfa reduktazy zalecane są zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka progresji BPE, takimi jak: objętość stercza >40 ml, PSA >1,4 ng/ml, zaleganie moczu po mikcji (PVR, *post-void residual*), obniżony Qmax, zaawansowany wiek, nasilone LUTS [20].

Należy także wspomnieć, że u osób stosujących inhibitory 5-alfa-reduktazy przez co najmniej 6 miesięcy, obserwuje się spadek poziomu PSA o 50%, a u chorych przyjmujących leki przez wiele lat, także 25% spadek ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. Inhibitory 5-alfa-reduktazy nie są jednak zalecane w profilaktyce raka stercza, ponieważ w przypadku wystąpienia choroby wzrasta o 20% ryzyko raka zaawansowanego histologicznie [21].

Działania niepożądane występują rzadko i najczęściej dotyczą negatywnego wpływu na funkcje seksualne. Należą do nich osłabienie libido, zaburzenia erekcji i ejakulacji, wytrysk wsteczny, zmniejszenie objętości nasienia. Ryzyko ginekomastii jest niewielkie – wynosi 1–2% [17].

Terapia łączona (inhibitorami receptora adrenergicznego alfa-1 oraz 5-alfa-reduktazy)

Na podstawie 3 dużych badań poświęconych terapii łączonej (tamsulozyny z finasterydem – badanie MTOPS [22] lub tamsulozyny z dutasteridem – badania CombAT [23], CONDUCT [24]) udowodniono, że jednoczesne stosowanie powyższych grup leków związane jest z lepszą kontrolą objawów LUTS oraz znacznym, bo aż 70-procentowym zmniejszeniem ryzyka zatrzymania moczu i operacji. Liczba działań niepożądanych rośnie nieznacznie względem leków stosowanych w monoterapii.

Antagoniści receptora muskarynowego (leki antymuskarynowe, leki antycholinergiczne)

Aktywacja przywspółczulnego układu nerwowego i zlokalizowanych w ścianie pęcherza moczowego receptorów muskarynowych (M) prowadzi do skurczu mięśnia wypieracza i inicjuje mikcję. Nadmierne pobudzenie powyższego układu, często współistniejące z BPH, może nasilać dolegliwości w fazie gromadzenia moczu (parcia naglące, częstomocz, nykturia, popuszczanie moczu w wyniku parć), a leki z grupy antagonistów receptora muskarynowego mogą powyższe objawy złagodzić [25].

W Europie, w leczeniu LUTS/OAB, zarejestrowane są następujące leki antymuskarynowe: solifenacyna, tolterodyna, oksybutynina, dorifenacyna, fezoterodyna, propiweryna oraz trospium. Preparaty różnią się selektywnością wobec poszczególnych typów receptora muskarynowego oraz czasem trwania efektu terapeutycznego [26]. Wszystkie wykazują natomiast porównywalną siłę działania, wobec czego dotychczas żaden nie został uznany za lek pierwszego rzutu [27].

Główna trudność przy doborze leczenia polega na tym, że zwiększenie dawki wiąże się zarówno ze wzrostem skuteczności, jak i nasileniem działań niepożądanych. Ponadto, należy pamiętać o możliwości wystąpienia interakcji lekowych przy jednoczesnym stosowaniu substancji metabolizowanych (podobnie jak antagoniści receptora M) przez cytochrom P450 oraz o zwiększonym ryzyku efektów ubocznych w przypadku stosowania preparatów o krótkim okresie działania [27–29]. Powyższe aspekty są niezwykle istotne, ponieważ wg niektórych badań aż 60–85% pacjentów przerywa terapię antagonistami receptora muskarynowego w ciągu 12 miesięcy od jej rozpoczęcia – głównie z powodu niewystarczającego efektu lub działań niepożądanych [30].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: kserostomia, czyli suchota w jamie ustnej (do 16% pacjentów), zawroty głowy (do 5%), zaparcia (do 4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (do 3%) oraz trudności przy mikcji (<2%). Trzeba mieć świadomość, że leki antymuskarynowe prowadzą do zwiększenia pojemności pęcherza i osłabiają siłę skurczu mięśnia wypieracza. Pomimo że nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka nagłego zatrzymania moczu u osób z PVR poniżej 150 ml, u pacjentów z większym PVR leki tej grupy nie powinny być włączane. Przeciwwskazaniami do stosowania antagonistów receptora M są ponadto: zatrzymanie moczu, myasthenia gravis, jaskra z zamykającym się kątem przesączania, ciężkie zaburzenia jelit, wątroby i funkcji poznawczych [31]. Leki antycholinergiczne nie wpływają natomiast (pozytywnie ani

negatywnie) na Q max, w związku z czym mogą być używane bez obaw o pogorszenie strumienia moczu, ale nie w celu jego poprawy [32, 33].

Agoniści receptora beta-3

Podobnie jak receptory muskarynowe, receptory beta-3-adrenergiczne zlokalizowane są w ścianie pęcherza moczowego i biorą udział w kontrolowanej przez układ nerwowy regulacji pracy mięśnia wypieracza. W przeciwieństwie do receptorów M, ich pobudzenie następuje jednak w wyniku aktywacji współczulnego układu nerwowego i skutkuje relaksacją mięśnia wypieracza [34].

Przedstawicielem leków z grupy agonistów receptora beta-3 dostępnym na polskim rynku jest mirabegron, którego skuteczność w łagodzeniu objawów LUTS jest porównywalna do siły działania leków antymuskarynowych. Obie grupy leków redukują dolegliwości występujące w fazie gromadzenia moczu i nie zmieniają przepływu cewkowego. Najważniejszą zaletą agonistów receptora beta-3 jest wpływ na wzrost pojemności pęcherza, bez jednoczesnego zwiększenia PVR, w związku z czym nawet znaczne zaleganie nie jest przeciwwskazaniem do stosowania tej grupy leków [35, 36].

Innymi zaletami mirabegronu są dobra tolerancja terapii oraz niewielka liczba działań niepożądanych. Główne efekty uboczne obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym zaparcia), wzrost ciśnienia tętniczego (lek jest przeciwwskazany u osób ze źle kontrolowanym nadciśnieniem), bóle głowy, zwiększenie ryzyka zakażenia układu moczowego oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła [35–37].

Inhibitory fosfodiesterazy 5

Mechanizm działania leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy 5 (podobnie jak leków z grupy alfa-blokerów) wynika z faktu, że ok 20% objętości gruczołu krokowego stanowią mięśnie gładkie [38]. Napięcie włókien mięśniowych pozostaje pod kontrolą adrenergicznego układu nerwowego, a zmniejszenie jego aktywności prowadzi do redukcji LUTS. Inhibitory fosfodiesterazy 5 powodują spadek napięcia mięśni gładkich stercza (a także cewki moczowej i wypieracza pęcherza) poprzez wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cGMP oraz wtórnie spadek poziomu wapnia [39].

Ze względu na krótki okres półtrwania większości leków, jedynym preparatem zarejestrowanym w leczeniu LUTS jest tadalafil. Regularne przyjmowanie tadalafilu w dawce 5 mg/dzień skutkuje szybką (po 1–4 tygodniach) i znaczną (porównywalną do terapii alfa-blokerami) redukcją objawów LUTS zarówno tych występujących w fazie

gromadzenia moczu, jak i czasie mikcji [8, 40, 41]. Inhibitory fosfodiesterazy 5 nie wpływają jednak na poprawę Q max i są znacznie droższe, dlatego ich stosowanie w praktyce klinicznej ograniczone jest głównie do pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami erekcji [40, 41].

Tadalafil jest lekiem dobrze tolerowanym – terapię przerywa 2% pacjentów [41], ale należy pamiętać o przeciwwskazaniach, interakcjach i działaniach ubocznych leczenia. Przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów fosfodiesterazy 5 są: zawał serca, udar mózgu lub groźne arytmie przebyte w ciągu ostatnich 6 miesięcy, hipotensja, niestabilna postać choroby niedokrwiennej serca, zaawansowana zastoinowa niewydolność serca oraz jednoczesna podaż niektórych leków (zwłaszcza nitratów i nieselektywnych alfa-blokerów – doksazosyny lub terazosyny) [42]. Najczęstsze działania niepożądane tadalafilu to bóle głowy (do 15% pacjentów), dyspepsja (12%), bóle pleców i mięśni, uderzenia gorąca, zawroty głowy i przekrwienie błon śluzowych nosa [40]. Interakcje mogą natomiast wystąpić u osób przyjmujących inne leki metabolizowane przez CYP3A4. W przypadku leczenia rifampicyną lub lekami przeciwdrgawkowymi (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) efekt leczenia może być osłabiony. U osób stosujących niektóre leki przeciwbakteryjne (klarytromycyna), przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), lub przeciwwirusowe konieczne może okazać się zmniejszenie dawki [43].

Analogi wazopresyny

Wazopresyna (inaczej hormon antydiuretyczny, adiuretyna, ADH) to oligopeptyd, którego zasadniczą funkcją jest regulacja objętości krwi krążącej i osmolalności osocza. Wytwarzana jest w podwzgórzu i wydzielana przez tylny płat przysadki mózgowej, głównie pod wpływem spadku ciśnienia tętniczego oraz podwyższonego ciśnienia osmotycznego. Działanie swoje wywiera poprzez wpływ na dwa rodzaje receptorów – V1 i V2. Pobudzenie zlokalizowanych w nerkach receptorów V2 skutkuje zwiększeniem resorpcji wody, co z kolei prowadzi do zmniejszenia diurezy. Wpływ na receptory V1 objawia się natomiast skurczem naczyń krwionośnych i odpowiedzialny jest za większość działań niepożądanych [44].

Zwiększona nocna produkcja moczu (>33% u osób po 65 r.ż., >20% u osób młodszych) przy prawidłowej diurezie dobowej (<40 ml/kg m.c./dobę) określana jest mianem nocnej poliurii [45]. Nocna poliuria jest niezwykle rozpowszechniona na całym świecie – według niektórych badań dotyczy do 75% populacji europejskiej i 88% mieszkańców USA. Występuje niezależnie od płci, wieku,

współistnienia BPH czy OAB [46], a prowadząc do nasilonej nykturii nie reagującej na leczenie operacyjne ani przedstawione wcześniej formy farmakoterapii, stanowi istotny problem kliniczny [47].

Postępowanie w przypadku nocnej poliurii polega na ograniczeniu nocnej produkcji moczu, co można osiągnąć poprzez zastosowanie analogów wazopresyny. Wazopresyna nie jest stosowana w lecnictwie ze względu na krótki okres półtrwania (wynoszący 20 min). Desmopresyna to analog ADH o znacznie dłuższym okresie półtrwania (około 3 godzin), wykazujący ponadto duże powinowactwo względem receptorów V2, co ogranicza efekty uboczne. Podawana jest zwykle raz na dobę, wieczorem, z zaleceniem ograniczenia spożywania płynów od godziny przed do 8 godzin po zażyciu leku. Najistotniejszym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia. Chociaż ryzyko jej wystąpienia u osób młodych i w średnim wieku jest niewielkie – wynosi 1%, niezbędne są regularne kontrole poziomu sodu na początku leczenia oraz za każdym razem w przypadku zwiększania dawki. Niewykryta hiponatremia może być zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjenta. Ryzyko hiponatremii rośnie u osób starszych, wobec czego lek jest przeciwwskazany u chorych powyżej 65 r.ż. Inne efekty uboczne to nadciśnienie tętnicze, bóle głowy i nudności [48].

Podsumowanie

Ponieważ wiele jednostek chorobowych może manifestować się podobnymi dolegliwościami LUTS, ich leczenie od lat stanowi wyzwanie dla urologów. Farmakoterapia, będąca leczeniem z wyboru u większości pacjentów, obejmuje kilka grup leków o odmiennych mechanizmach działania. Kluczem do sukcesu jest ustalenie etiologii objawów oraz odpowiedni dobór i łączenie dostępnych preparatów.

Otrzymano: 2018.12.30 · Zaakceptowano: 2019.01.13

Piśmiennictwo

1. Alan J.: Pathophysiology and Classification of Lower Urinary Tract Dysfunction: Overview. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters: Campbell-Walsh Urology, Eleven Edition. Elsevier. 2015: 1685–1688.
2. Chapple C.R., Wein A.J., Abrams P., Dmochowski R.R., Giuliano F., Kaplan S.A., McVary K.T., Roehrborn C.G.: Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol. 2008, 54(3): 563–569.
3. Barry M.J.: Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001, 58 (6 Suppl 1): 25–32.
4. Oelke M., Baard J., Wijkstra H., de la Rosette JJ, Jonas U, Höfner K: Age and bladder obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2008, 54(2): 419–426.
5. Barry M.J., Fowler F.J. Jr, O'Leary M.P., Bruskewitz R.C., Holtgrewe H.L., Mebus W.K., Cockett A.T.: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement

- Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992; 148(5): 1549–1557.
6. Kupelian V1., Wei J.T., O'Leary M.P., Kusek J.W., Litman H.J., Link C.L., McKinlay J.B.: BACH Survey Investigators: Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med.* 2006; 166(21): 2381–2387.
7. McNicholas T.A., Speakman M. J., Kirby R. S.: Evaluation and Non-surgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Alan Wein J., Luis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters: Campbell-Walsh Urology, Eleven Edition. Elsevier. 2015: 3299.
8. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R.W., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K.A.O.: Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology* 2018: 17–25.
9. Schwinn D.A., Roehrborn C.G.: α 1-Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptom. *Int J Urol.* 2008; 15(3): 193–199.
10. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D.: A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(10): 1547–1559.
11. Djavan B., Chapple C., Milani S., Marberger M.: State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004; 64(6): 1081–1088.
12. Gacci M., Ficarra V., Sebastianelli A., Corona G., Serni S., Shariat S.F., 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): 1554–1566.
13. Chatziralli I.P., Sergentanis T.N.: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011; 118(4): 730–735.
14. Mroczko B., Mędraś M.: Some problems with testosterone determination. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(5): 440–445.
15. Miyoshi Y., Uemura H., Umemoto S., Sakamaki K., Morita S., Suzuki K., Shibata Y., Masumori N., Ichikawa T., Mizokami A., Sugimura Y., Nonomura N., Sakai H., Honma S., Harada M., Kubota Y.: High testosterone levels in prostate tissue obtained by needle biopsy correlate with poor-prognosis factors in prostate cancer patients. *BMC Cancer.* 2014 Sep 26; 14: 717.
16. Russell D.W., Wilson J.D.: Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1994; 63: 25–61.
17. Naslund M.J., Miner M.: A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther.* 2007; 29(1): 17–25.
18. Gormley G.J., Stoner E., Bruskewitz R.C., Imperato-McGinley J., Walsh P.C., McConnell J.D., Andriole G.L., Geller J., Bracken B.R., Tenover J.S.: The Effect of Finasteride in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992 Oct 22; 327(17): 1185–1189.
19. McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P., Andriole G., Lieber M., Holtgrewe H.L., Albertsen P., Roehrborn C.G., Nickel J.C., Wang D.Z., Taylor A.M., Waldstreicher J.: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group.* *N Engl J Med.* 1998 Feb 26; 338(9): 557–563.
20. Kozminski M.A., Wei J.T., Nelson J., Kent D.M.: Baseline characteristics predict risk of progression and response to combined medical therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2015; 115(2): 308–316.
21. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G., Lieber M.M., Cespedes R.D., Atkins J.N., Lippman S.M., Carlin S.M., Ryan A., Szczepanek C.M., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17; 349(3): 215–224.
22. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., Andriole G.L. Jr, Dixon C.M., Kusek J.W., Lepor H., McVary K.T., Nyberg L.M. Jr, Clarke H.S., Crawford E.D., Diokno A., Foley J.P., Foster H.E., Jacobs S.C., Kaplan S.A., Kredler K.J., Lieber M.M., Lucia M.S., Miller G.J., Menon M., Milam D.F., Ramsdell J.W., Schenkman N.S., Slawin K.M., Smith J.A.: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18; 349(25): 2387–2398.
23. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J., Damião R., Major-Walker K., Nandy I., Morrill B.B., Gagnier R.P., Montorsi F.: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Send to Eur Urol.* 2010; 57(1): 123–131.
24. Roehrborn C.G., Oyarzabal Perez I., Roos E.P., Calomfirescu N., Brotherton B., Wang F., Palacios J.M., Vasylyev A., Manyak M.J.: Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int.* 2015; 116(3): 450–459.
25. Chess-Williams R., Chapple C.R., Yamanishi T., Yasuda K., Sellers D.J.: The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol.* 2001; 21(5–6): 243–248.
26. Witte L.P., Mulder W.M., de la Rosette J.J., Michel M.C.: Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Curr Opin Urol.* 2009; 19(1): 13–19.
27. McDonagh M.S., Selover D., Santa J., Lopez S.: Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4. 2009: Portland (OR)
28. Guay D.R.: Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42(14): 1243–128
29. Novara G., Galfano A., Secco S., D'Elia C., Cavalleri S., Ficarra V., Artibani W.: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol.* 2008; 54(4): 740–763.
30. Wagg A., Compion G., Fahey A., Siddiqui E.: Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2012; 110(11): 1767–1774.
31. Rodriguez L.V., Nakamura L.Y.: Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Female Pelvis; Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters: Campbell-Walsh Urology, Eleven Edition. Elsevier. 2015: 1800.
32. Höfner K1., Burkart M., Jacob G., Jonas U.: Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2007; 25(6): 627–633.
33. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J., Millard R.: Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006; 175(3 Pt 1): 999–1004.
34. Michel M.C., Vrydag W.: Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl 2): 88–119.
35. Caremel R., Loutochin O., Corcos J.: What do we know and not know about mirabegron, a novel β 3 agonist, in the treatment of overactive bladder?. *Int Urogynecol J.* 2014; 25(2): 165–170.
36. Nitti V.W., Rosenberg S., Mitcheson D.H., He W., Fakhoury A., Martin N.E.: Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013; 190(4): 1320–1327.
37. Khullar V., Amarengo G., Angulo J.C., Cambronerio J., Høye K., Milson I., Radziszewski P., Rechberger T., Boerrigter P., Drogendijk T., Wooning M., Chapple C.: Efficacy and tolerability of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013; 63(2): 283–295.
38. Shapiro E1., Becich M.J., Hartanto V., Lepor H.: The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992; 147(5): 1293–1297.
39. Giuliano F., Ückert S., Maggi M., Birder L., Kissel J, Viktrup L.: The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013; 63(3): 506–516.
40. Gacci M., Corona G., Salvi M., Vignozzi L., McVary K.T., Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Serni S., Mirone V., Carini M., Maggi M.: A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 994–1003.
41. Dmochowski R., Roehrborn C., Klise S., Xu L., Kaminetsky J., Kraus S.: Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol.* 2010; 183(3): 1092–1097.
42. Burnett A.L.: Evaluation and Management of Erectile Dysfunction; Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters: Campbell-Walsh Urology, Eleven Edition. Elsevier. 2015: 663
43. Flockhart D.A.: Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007), <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>.
44. Shoskes D.A., McMahon A.W.: Renal Physiology and Pathophysiology; Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A.

- Peters: Campbell-Walsh Urology, Eleven Edition. Elsevier. 2015: 1012–1013.
45. Abrams P, Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P, Ulmsten U., van Kerrebroeck P, Victor A., Wein A.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002, 21(2): 167–178.
  46. Weiss J.P., van Kerrebroeck P.E., Klein B.M., Nørgaard J.P.: Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. *J Urol.* 2011, 186(4): 1358–1363.
  47. Rackley R., Weiss J.P., Rovner E.S., Wang J.T., Guan Z.: Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology.* 2006, 67(4): 731–736.
  48. Sakalis V.I., Karavitakis M., Bedretidnova D., Bach T., Bosch J.L.H.R., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K.A.O., Gravas S., Drake M.J.: Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Urol.* 2017, 72(5): 757–769.