

Benigna hiperplazija prostate – medikamentozno liječenje

Benign prostatic hyperplasia – medicamentous treatment

Dean Markić^{1*}, Željko Kaštelan², Ahmad El-Saleh², Josip Španjol¹

Sažetak. Benigna hiperplazija prostate (BPH) karakterizirana je umnažanjem žljezdanih i/ili stromalnih elemenata prostate. Ona može dovesti do uvećanja prostate i uzrokovati smetnje mokrenja donjeg dijela mokraćnog sustava (LUTS). Rast prostate ovisan je o dobi i utjecaju spolnih hormona, prvenstveno dihidrotestosterona. Simptomi se dijele na iritativne, opstruktivne i postmikticijske. U osnovnu obradu pacijenata spada anamneza, korištenje upitnika o smetnjama mokrenja, dnevnik mokrenja, fizikalni pregled, analiza urina, serumska koncentracija kreatinina i prostata specifičnog antigena, mikciometrija i mjerenje rezidualnog urina. Terapiju se odabire na osnovi smetnji koje pacijent ima i rezultata dijagnostičke obrade. Prvi korak u liječenju predstavljaju određene promjene u ponašanju i prehrani. U pacijenata s blagim smetnjama preporučuje se aktivno praćenje. U ostalih pacijenata započinje se s medikamentoznom terapijom. Mogućnosti medikamentozne terapije su mnogobrojne: blokatori alfa adrenergičkih receptora, inhibitori 5-alfa-reduktaze, antagonisti muskarinskih receptora, analog vazopresina – dezmpresin, agonisti beta-3 adrenergičkih receptora, inhibitori 5-fosfodiesteraze, fitoterapija i kombinirana terapija. U slučaju neuspjeha medikamentozne terapije ili prisutnosti komplikacija BPH-a preporučuje se kirurško liječenje.

Ključne riječi: benigna hiperplazija prostate; medikamentozna terapija; simptomi donjeg mokraćnog sustava

Abstract. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is characterized with proliferation of glandular and stromal components of the prostate. BPH can produce prostate enlargement and caused lower urinary tract symptoms (LUTS). The growth of the prostate depends on patient's age and influence of sexual hormones, specially dihydrotestosterone. Symptoms can be divided as irritative, obstructive and postmicturition symptoms. The basic evaluation included medical history, symptom score questionnaire, bladder diary, physical examination, urinalysis, creatinine and prostate specific antigen serum concentration, uroflowmetry and postvoid residual urine. The modality of treatment depends about patients symptoms and results of diagnostic evaluation. The initial step in the treatment are behavioural and dietary modifications. In the patients with mild symptoms watchful waiting is first line treatment. In the other patients medicamentous treatment is recommended. Pharmacological management included: alpha adrenoreceptor antagonists, 5-alpha-reductase inhibitors, muscarin receptors antagonists, vasopressin analogue – desmopressin, beta-3 agonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, phytotherapy and combination therapy. If the medicamentous therapy failed or the complications of BPH are present surgical treatment is recommended.

Key words: benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; medicamentous therapy

¹Klinika za urologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Klinika za urologiju, KBC Zagreb, Zagreb

*Dopisni autor:

Doc. dr. sc. Dean Markić, dr. med.
Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Rijeci
KBC Rijeka, Tome Stržičića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: dean.markic@ri.htnet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Prostata ili kestenjača je dio muškog spolnog sustava. Iako je veličinom malena, sijelo je dvaju čestih kliničkih entiteta: benigne hiperplazije prostate (BPH; engl. *benign prostatic hyperplasia*) i karcinoma prostate¹. BPH predstavlja najčešći dobroćudni tumor u muškaraca i fiziološko je stanje. BPH ne predstavlja bolest sve dok ne počinje izazivati simptome. U obdukcijama studijama histološka prisutnost BHP-a dokazana je kod oko 50 – 60 %

Učestalost benigne hiperplazije prostate raste s godinama. Smetnje koje ona izaziva mogu biti minimalne, do onih koje mogu značajno narušiti kvalitetu života ali i zdravlje muškarca. Redovitim godišnjim urološkim pregledima može se pratiti razvoj ovog stanja, započeti vrijeme terapija i spriječiti razvoj komplikacija.

muškaraca starosti 41 – 50 godina, no klinička simptomatologija je nešto manje učestala. Oko 25 % muškaraca s navršениh 55 godina navodi opstruktivne simptome mokrenja, kao i 70 % muškaraca s navršениh 75 godina².

Kada govorimo o BPH-u tada nam i sam naziv govori da se radi o patohistološkoj dijagnozi, odnosno o stanju kod kojega dolazi do hiperplazije žljezdanih i/ili mišićnih i stromalnih stanica prostate. BPH može dovesti do uvećanja prostate pa tada govorimo o dobroćudnom povećanju prostate (BPE; engl. *benign prostatic enlargement*). BPE se može dokazati fizikalnim (digitorektalnim) pregledom i slikovnim metodama (ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija). No, postojanje hiperplazije i povećanja prostate ne mora značiti da pacijent ima i smetnje s mokrenjem. U slučaju kada postoji opstrukcija protoka urina na izlazu iz mjehura govorimo o opstrukciji na izlazu iz mje-

hura (BOO; engl. *bladder outlet obstruction*). Ona je najčešće uzrokovana BPE-om i BPH-om ali može imati i druge uzroke poput strikture uretre. Kada je uzrokovana BPH-om govorimo o benignoj prostatičnoj opstrukciji (BPO; engl. *benign prostatic obstruction*) (tablica 1).

Simptomi donjeg mokraćnog sustava (LUTS; engl. *lower urinary tract symptoms*) obuhvaćaju složenu etiologiju tegoba punjenja mokraćnog mjehura, pražnjenja mokraćnog mjehura i tegoba nakon mokrenja. Najčešći uzrok je BPO, ali se također može raditi o strikturi uretre, sklerozi vrata mjehura, neurološkim i upalnim bolestima.

ETIOLOGIJA

Tkivo prostate sastoji se od žljezdanog tkiva i mišićno-vezivne strome. Oba ova elementa pojedinačno ili u kombinaciji mogu dovesti do razvoja hiperplastičnih prostatičnih nodula i simptoma povezanih s BHP-om. Ovaj hiperplastični proces uglavnom se odvija u prijelaznoj zoni prostate umnažanjem žljezdanog epitela i strome (kolagen i glatka mišićna vlakna). To je i razlog zbog kojeg se BPH najčešće razvija u prijelaznoj zoni, za razliku od karcinoma prostate koji se razvija u perifernoj zoni prostate.

Androgeni, posebice testosteron i dihidrotestosteron (DHT) imaju veliku ulogu u hiperplaziji strome i epitela³. Testosteron ulazi u stanicu i uz pomoć enzima 5-alfa-reduktaze (tip I i II) prelazi u daleko aktivniji oblik DHT-a. DHT se veže za androgeni receptor u citoplazmi te njihov kompleks ulazi u jezgru^{4,5}. Ondje dolazi do aktivacije ciljnih gena, što u konačnici rezultira sintezom proteina i hiperplazijom žljezdanih stanica i/ili strome (slika 1)⁶. Također, glatki mišići mokraćnog mjehura (pogotovo vrata mjehura), prostatične uretre i same prostate sadrže alfa adrenoreceptore te imaju ulogu u razvoju smetnji mokrenja.

Tablica 1. Prikaz suvremene terminologije koja se koristi u pacijenata sa smetnjama mokrenja uzrokovanim prostatom

| Termin | Kratice | Značenje |
|----------------------------------|---------|---|
| Benigna hiperplazija prostate | BPH | patohistološka dijagnoza |
| Benigno povećanje prostate | BPE | fizikalna i slikovna dijagnoza |
| Opstrukcija na izlazu iz mjehura | BOO | urodinamska dijagnoza |
| Benigna prostatična opstrukcija | BPO | patohistološka + slikovna + urodinamska dijagnoza |

Simptomatologija BHP-a može biti posljedica opstruktivne komponente hiperplazije (mehanička opstrukcija mokraćne cijevi i povećani tonus glatkih mišića prostate) ili iritativnih smetnji kao posljedice sekundarnog odgovora mokraćnog mjehura na opstrukciju u smislu hipertrofije i hiperplazije mišića detruzora².

ČIMBENICI RIZIKA

U osnovi čimbenici rizika mogu se podijeliti u dvije grupe: na one na koje se ne može utjecati (dob, zemljopisni položaj, genetika) i na one na koje se može utjecati (spolni steroidni hormoni, metabolički sindrom, debljina, šećerna bolest, fizička aktivnost, prehrana i upala)².

Dob

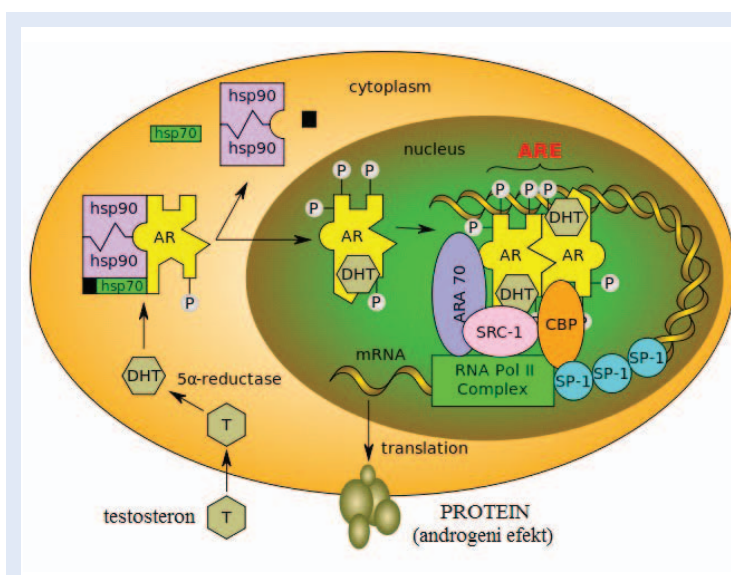
Učestalost BPH-a raste s dobi. Autopsijske studije pokazale su učestalost od 8 %, 50 % i 80 % u četvrtom, šestom i devetom desetljeću života⁷. Studije su pokazale kako volumen prostate raste s godinama i to oko 2 – 2,5 % na godinu u starijih muškaraca^{8,9}. Iako volumen prostate ne korelira direktno s težinom simptoma, rast prostate je čimbenik rizika za progresiju LUTS-a. Tako su studije pokazale da su prostate većeg volumena povezane s povećanim rizikom kliničke progresije BPH-a, razvojem retencije urina i potrebom za kirurškim liječenjem².

Zemljopisni čimbenici

Međunarodne studije pokazale su heterogene rezultate u vezi s volumenom prostate i razvoja LUTS-a, ovisno o zemlji stanovanja. Značajnije niži volumen prostate imaju muškarci iz jugoistočne Azije u usporedbi sa zapadnom populacijom¹⁰. Ipak, manji volumen prostate ne mora uvijek korelirati sa smanjenom učestalošću LUTS-a.

Genetski čimbenici

Nasljedni čimbenici imaju također ulogu u nastanku BPH-a i LUTS-a. Tako se u jednoj studiji koja je obuhvaćala muškarce starije od 64 godina koji su morali biti operirani zbog BPH-a pokazalo kako njihova braća i muški rođaci imaju 4 – 6 puta povećan rizik za kirurškim liječenjem BPH-a¹¹. Muškarci s nasljednim oblicima BPH-a najčešće imaju prostatu većeg volumena i pojavu simptoma u ranijoj dobi u odnosu na sporadični BPH¹².



Slika 1. Mehanizam djelovanja testosterona putem androgenog receptora (AR). Testosteron (T) ulazi u stanicu i u prisutnosti enzima 5-alfa-reduktaze pretvara se u dihidrotestosteron (DHT). Nakon njegova vezanja, dolazi do konformacije AR-a uz otpuštanje toplinskih šoknih proteina (hsp 70 i hsp 90). Fosforilacija (P) se događa prije i/ili nakon vezanja androgena. AR ulazi u jezgu gdje dolazi do njegove dimerizacije, veže se za DNK te dolazi do prepisivanja ciljnih gena i translacije u određene proteine.

Steroidni spolni hormoni

Prije je već spomenuto kako u stanicama prostate enzim 5-alfa-reduktaza dovodi do konverzije testosterona u DHT koji je snažan stimulator rasta prostate i razvoja BPH-a. Osim njega sličnu ulogu mogu imati i testosteron i estrogen ali za njih studije pokazuju kontraverzne rezultate¹³.

Metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti

Više studija je pokazalo povezanost između metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti s povećanim rizikom od BPH-a i LUTS-a¹⁴.

Debljina

Nekoliko je studija pokazalo kako je debljina pozitivno povezana s volumenom prostate. Što je debljina izraženija, veći je i volumen prostate^{15,16}.

Šećerna bolest

Šećerna bolest je pozitivno povezana s povećanim volumenom prostate, kliničkim razvojem BPH-a, kirurškim liječenjem BPH-a i LUTS-om¹⁷.

Od svih prije spomenutih najznačajniji čimbenici rizika su dob i utjecaj DHT-a.

UPITNIK ZA PACIJENTA

Međunarodni bodovni sustav ukupnog ocjenjivanja kod bolesti prostate (I-PSS) *

IPSS (*International Prostate Symptom Score*) jest upitnik koji omogućava objektivnu procjenu simptoma bolesti prostate. Izradila ga je Američka udruga urologa. Anketa se rabi ne samo prilikom prvog pregleda već i tijekom liječenja te pri kontrolnim pregledima. Ukupna ocjena temelji se na odgovorima bolesnika na 7 pitanja. Anketa je namijenjena samostalnoj primjeni bolesnika. Odgovori se boduju od 0 do 5. Bolesnik odabire jedan od šest odgovora na svako pitanje. Zbroj bodova može se kretati od 0 do 35. Rabi se oznaka S (S 0-35). Veći zbroj upućuje na teže simptome. Okvirna klasifikacija je ova: 0-7 blagi simptomi; 8-19 umjereni simptomi; 20-35 snažni simptomi.

Za kvalitetu života preporučuje se samo jedno pitanje, a odgovor se izražava brojkama od 0-6. Rabi se oznaka L (L 0-6).

| | | Nisam | Manje od jednom u 5 mokrenja | Manje od polovine broja mokrenja | Približno u polovine broja mokrenja | Više od polovine broja mokrenja | Gotovo uvijek |
|----------------------------|---|-----------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| 1. | Koliko ste često u posljednjih mjesec dana osjetili da se mjehur pri mokrenju nije potpuno ispraznio? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. | Koliko se često u posljednjih mjesec dana dogodilo da razmak između mokrenja bude manji od 2 sata? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. | Koliko je često u posljednjih mjesec dana mokrenje bilo isprekidano? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. | Koliko često u posljednjih mjesec dana Vam se dogodilo da niste mogli zadržati mokraću? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. | Koliko je često u posljednjih mjesec dana mlaz mokraće bio slab? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. | Koliko ste često u posljednjih mjesec dana morali uložiti napor da počnete mokriti? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | Nisam | 1 puta | 2 puta | 3 puta | 4 puta | 5 puta i više |
| 7. | Koliko ste često u posljednjih mjesec dana ustajali noću radi mokrenja? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ukupni bodovi I-PSS | | S= | | | | | |

Kvaliteta života zbog poremećaja mokrenja

| | Jako dobro | Dobro | Zadovolja-vajuće stanje | Čudan osjećaj | Nezadovolja-vajuće stanje | Potpuna neugoda | Ogorčenje | |
|-------------------------------|---|-----------|-------------------------|---------------|---------------------------|-----------------|-----------|---|
| 8. | Što bi ste rekli da se do kraja života morate pomiriti sa sadašnjim urološkim problemima? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Index kvalitete života | | L= | | | | | | |

Slika 2. Međunarodni sustav bodovanja prostatičnih simptoma (IPSS; engl. *International Prostate Symptom Score*)

DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA

Anamneza, fizikalni pregled i digitorektalni pregled dio su obavezne obrade pacijenata sa simptomima BPH-a.

Simptome možemo podijeliti u tri skupine: opstruktivne (simptomi mokrenja), iritativne (simptomi pohrane) i postmikcijske simptome (tablica 2). Oni se kod pacijenata mogu javljati u različitoj mjeri. Kako bi se oni objektivizirali koriste se različiti upitnici. U Europi, pa tako i u Hrvatskoj, najčešće se koristi Međunarodni sustav bodovanja prostatičnih simptoma (IPSS od engl. *International Prostate Symptom Score*) (slika 2). IPSS ima 8 pitanja, a njime se utvrđuje vrsta simptoma i njihov utjecaj na kvalitetu života. Zbroj bodova može se kretati od 0 – 35. S obzirom na IPSS zbroj bodova smetnje mokrenja se dijele na:

- blage (IPSS: 0 – 7),
- umjerene (IPSS: 8 – 19),
- jake (teške) (IPSS: 20 – 35).

Jednostavno, a veoma vrijedno dijagnostičko sredstvo je i dnevnik mokrenja kod kojega se bilježi količina i učestalost mokrenja tijekom 24 sata kroz nekoliko dana.

Digitorektalnim pregledom određuju se veličina, konzistencija, ograničenost i bolnost prostate. Veličina prostate nije u direktnoj korelaciji sa stupnjem opstrukcije, te sama veličina prostate nije indikacija za aktivno liječenje. Ovim pregledom mogu se diferencijalno dijagnostički utvrditi i drugi poremećaji prostate, osobito otvrdnuća prostate koja upućuju na razvoj karcinoma i zahtijevaju dodatnu obradu.

U dijagnostičke pretrage spadaju:

- a) laboratorijska analiza urina – može nam otkriti elemente upale ili krvarenja iz mokraćnog su-

stava kao i znakove sistemskih bolesti (šećerna bolest, glomerulonefritis),

- b) serumska razina kreatinina – pokazatelj bubrežne funkcije,
- c) prostata specifični antigen – PSA je tumorski marker specifičan za prostatu,
- d) ultrazvuk urotakta – određivanje volumena prostate,
- d) ultrazvučno mjerenje postmikcijskog rezidualnog volumena urina u mjehuru,
- e) urodinamske studije (mikciometrija – *uroflow*, a po potrebi i ostale urodinamske pretrage),
- f) uretrocistoskopija (po potrebi).

LIJEČENJE

U izboru terapijskog pristupa treba uzeti u obzir prirodni tijek BPH-a, kliničko stanje pacijenta, laboratorijsku i radiološku obradu te percepciju pacijenta o izraženosti i težini neugodnih simptoma. Liječenjem se pokušavaju ublažiti simptomi i spriječiti njihova progresija te smanjiti dugoročne komplikacije (prvenstveno retencija urina, kamenci i bubrežna insuficijencija)^{1,18}.

Svakako se, kao početni korak, preporučuju određene promjene u ponašanju i dijetalne modifikacije. To uključuje i edukaciju pacijenata o njihovom stanju (naglasiti učestalost BPH-a te da uzrok smetnjama nije karcinom), periodičke kontrole (u pravilu jednom godišnje) i promjene stila življenja.

Promjene stila življenja uključuju:

- redukciju unosa tekućine u određeno vrijeme s ciljem smanjenja učestalosti mokrenja kada ono nije primjereno (primjerice prije odlaska na javno mjesto ili navečer kako bi se smanjila nikturija),

Tablica 2. Podjela simptoma donjeg mokraćnog sustava

| Simptomi donjeg mokraćnog sustava | Simptomi |
|-----------------------------------|---|
| Opstruktivni (simptomi mokrenja) | – čekanje na početak mokrenja – oslabljen mlaz mokraće – mokrenje u dva akta – napinjanje pri mokrenju |
| Iritativni (simptomi pohrane) | – urgencija – učestalo mokrenje – nikturija |
| Postmikcijski simptomi | – osjećaj nepotpunog izmokranja – kapanje nakon završetka mokrenja |

- izbjegavanje ili umjereni unos pića s kofeinom ili alkoholom jer ono ima diuretski i/ili podražujući efekt te njihovo konzumiranje dovodi do povećanja količine izlučene mokraće, učestalosti mokrenja, urgencije i nikturije,
- korištenje određenih relaksacijskih tehnika i mokrenja u dva vremena,
- „iscjeđivanje mokraće” poput mužnje kako bi se spriječilo kapanje urina nakon završetka mokrenja,
- korištenje distrakcijskih tehnika poput stiskanja penisa, vježbi disanja, pritiska na perineum i mentalnih trikova kako bi se smanjila pomisao na potrebu za mokrenjem, a sve kako bi se učinkovitije kontrolirale smetnje mokrenja,
- „trening mjehura” kako bi se pacijenti potakli da zadrže mokraću unatoč urgenciji, a kako bi se povećao kapacitet mjehura i vrijeme između mokrenja,
- usklađivanje lijekova i optimiziranje vremena njihova uzimanja ili zamjene s drugim lijekovima koji imaju manji učinak na mokraćni sustav (ovo se posebice odnosi na diuretike),
- osiguravanje pomoći ljudima koji su slabije pokretni ili imaju smanjeni mentalni kapacitet,
- liječenje konstipacije¹⁹⁻²².

Promjene stila življenja su relativno jednostavna mjera koja može imati jako dobar i dugotrajan učinak.

Liječenje BPH-a možemo podijeliti na aktivno praćenje, medikamentozno i kirurško liječenje.

AKTIVNO PRAĆENJE

Aktivno praćenje (WW; engl. *watchful waiting*) preporučuje se kod muškaraca čiji simptomi LUTS-a nisu značajni, odnosno ne utječu na njihov svakodnevni život i kod kojih tijekom vremena ne dolazi do progresije bolesti²³⁻²⁵. Studije su pokazale kako je 85 % muškaraca s blagim LUTS-om stabilno uz WW i nakon godine dana²⁶.

Studija koja je uspoređivala WW i pacijente u kojih je učinjena transuretralna resekcija prostate (TURP) u pacijenata s umjerenim LUTS-om očekivano je pokazala kako je u kirurškoj grupi došlo do poboljšanja funkcije mokrenja (mjereno usporedbom mikciometrije i rezidualnog urina). Oko 64 % pacijenata je tijekom 5 godina ostalo na aktivnom praćenju dok je njih 36 % zahtijevalo kirurško lije-

čenje^{27,28}. Progresija simptoma i rezidualnog urina su bili najznačajniji prediktivni čimbenici potrebe za kirurškim liječenjem. Zaključno, muškarci s blagim do umjerenim smetnjama LUTS-a i bez komplikacija su pogodni za WW.

MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

Blokatori alfa adrenergičkih receptora

Alfa-1 adrenergički receptori se nalaze u mnogobrojnim tkivima odnosno organima pa tako i u mokraćnom sustavu. U mokraćnom sustavu oni su najbrojniji u glatkim mišićnim stanicama prostate kao i na vratu mjehura²⁹⁻³¹. Blokadom tih receptora dolazi do smanjenja tonusa prostate kao i opuštanja vrata mokraćnoga mjehura, što posljedično dovodi do olakšanog mokrenja. Alfa-1 adrenergičkih receptora ima nekoliko podvrsta, a oni A i D su najučestaliji u mokraćnom sustavu dok su ostali podtipovi češći u krvnim žilama, glatkom mišićnom tkivu izvan prostate te u središnjem živčanom sustavu^{30,31}.

Blokatore alfa-1 adrenergičkih receptora, ovisno o tome djeluju li dominantno samo na receptore u mokraćnom sustavu možemo podijeliti na neselektivne i uroselektivne. Uroselektivni blokiraju samo A i D podvrste receptora. Neselektivni alfa-1 blokatori su: alfuzosin, doksazosin i terazosin. Uroselektivni alfa1 blokatori su tamsulozin (blokator alfa-1A i D adrenoreceptora) i silodozin (blokator alfa-1A adrenoreceptora).

S obzirom na to da djeluju blokadom adrenergičkih receptora imaju brzi nastup djelovanja (nekoliko sati do dana)³². Oni smanjuju IPSS za 30 – 40 %, a povećavaju mlaz mokraće za 20 – 25 %³³⁻³⁷. Povoljno utječu i na opstruktivne i na iritativne simptome. S druge strane ne utječu na volumen prostate i efikasniji su kod manjih prostata (do 40 ml)³⁸⁻⁴⁰. Također, ne preveniraju razvoj akutne retencije urina³⁹⁻⁴¹. Najčešće neželjene posljedice terapije blokatorima alfa receptora su posturalna hipotenzija, vrtoglavica i retrogradna ejakulacija. Alfa blokatori ne smanjuju libido. Dugotrajna uporaba ovih lijekova može dovesti do promjena na šarenici, što je bitno u pacijenata kod kojih se planira operacijsko liječenje katarakte.

U svakodnevnoj urološkoj praksi koristimo ih kod pacijenata s umjerenim ili jakim simptomima LUTS-a i prostatom do 40 ml, a gdje želimo

postići brzi odgovor na terapiju. S obzirom na brzo djelovanje, dobru efikasnost te mali broj nuspojava ovi lijekovi su najraširenija terapija BPH-a. Najčešće korišteni selektivni alfa blokatori su tamsulozin (0,4 mg dnevno) i silodozin (8 mg dnevno). U ljudi koji imaju povišeni krvni tlak može se terapija započeti s doksazosinom (2 – 4 mg dnevno).

Inhibitori 5-alfa-reduktaze

Enzim 5-alfa-reduktaza omogućava prelazak testosterona u DHT koji je daleko aktivniji oblik testosterona. Inhibitori 5-alfa-reduktaze (5ARI) sprječavaju prelazak testosterona u DHT, što dovodi do smanjenja broja žljezdanih stanica prostate pa tako i volumena cijele prostate. Naime, uporaba 5ARI dovodi do indukcije apoptoze žljezdanih stanica prostate i smanjenja volumena prostate za oko 18 – 28 % tijekom 6 – 12 mjeseci, kao i smanjenja PSA-a za 50 %^{42,43}.

Postoje 2 izoforme enzima 5-alfa-reduktaze:

- tip I: slabija ekspresija i aktivnost u prostati, dominantno se nalazi u ekstraprostatičnom tkivu poput kože i jetre,
- tip II: dominantna ekspresija i aktivnost u prostati.

U kliničkoj primjeni su danas dva 5ARI. **Finasterid** inhibira samo enzim 5-alfa-reduktazu tip II, a **dutasterid** inhibira oba enzima. Oba se metaboliziraju putem jetre i izlučuju fecesom. Njihovo kontinuirano uzimanje dovodi do smanjenja serumske koncentracije DHT-a od 70 % (finasterid) odnosno 95 % (dutasterid). No, koncentracija DHT-a u prostati smanjena je (za 85 – 90 %) podjednako uporabom bilo kojega od ova dva 5ARI². Klinička efikasnost ovih lijekova vidljiva je nakon njihova uzimanja od minimalno 6 – 12 mjeseci. Nakon 2 – 4 godine liječenja, 5ARI smanjuju IPSS za 15 – 30 %, smanjuju volumen prostate za 18 – 28 % i povećavaju maksimalni protok urina mjeren mikciometrijom (Qmax) za 1,5 – 2,0 ml/s, sve u pacijenata koji imaju LUTS kao posljedicu uvećanja prostate⁴⁴⁻⁵¹. Studije se pokazale kako je efikasnost 5ARI značajna samo u prostata koje su veće od 40 ml (finasterid) odnosno 30 ml (dutasterid)⁵²⁻⁵⁴. Njihova efikasnost u liječenju je podjednaka⁴³.

Komparativne studije s alfablokatorima pokazale su kako 5ARI smanjuju simptome daleko sporije^{45,49,55,56}. CombAT studija pokazala je kako

dutasterid smanjuje LUTS više i dugotrajnije od tamsulozina⁵⁷.

Studije su pokazale kako 5ARI, ali ne i blokatori alfa adrenergičkih receptora, smanjuju rizik od pojave akutne retencije urina i potrebu za kirurškim liječenjem^{33,48,49,57,58}. Prevencija progresije bolesti uporabom 5ARI zamjetna je već kod prostate čiji je volumen i manji od 40 ml^{50,51,58}.

Najčešće nuspojave 5ARI vezane su uz seksualnu funkciju i uključuju smanjeni libido, erektilnu disfunkciju i rjeđe poremećaje ejakulacije kao što je

Najkorišteniji lijekovi za liječenje pacijenata sa smetnjama mokrenja kao posljedicom benigne hiperplazije prostate danas su blokatori alfa adrenergičkih receptora i inhibitori 5-alfa reduktaze, kao i njihova kombinacija. Operacijsko liječenje indicirano je samo u slučaju neuspjele medikamentozne terapije odnosno razvoja komplikacija benigne hiperplazije prostate.

retrogradna ejakulacija, izostanak ejakulacije ili smanjeni volumen ejakulata^{43,49,51}. Učestalost seksualne disfunkcije kao i ostalih nuspojava je općenito gledan nizak i opada s trajanjem uporabe ovih lijekova. Ginekomastija se razvija u 1 – 2 % pacijenata.

U kliničkoj svakodnevni liječenje s 5ARI preporučuje se u muškaraca s umjerenim ili teškim LUTS-om i prostatom volumena > 40 ml. S obzirom na to da je učinak ovih lijekova spor, preporučuje se njihova dugotrajna uporaba (godinama). U obzir treba uzeti i da 5ARI smanjuju PSA za 50 % nakon 6 – 12 mjeseci uporabe, na što se mora misliti kod provođenja PSA testiranja. Također, pokazalo se da uporaba 5ARI (finasterid) smanjuje krvarenje tijekom transuretralne resekcije prostate, najvjerojatnije kao posljedica njegova učinka na vaskularizaciju prostate⁵⁹.

Antagonisti muskarinskih receptora Dominantan neurotransmiter u mokraćnom mjehuru je acetilolin koji djeluju putem stimulacije muskarinskih receptora (M – acetilkolinski receptori) na površini glatkih mišićnih stanica (detruzor). Od ukupno 5 podtipova muskarinskih receptora prisutnih u ljudskome tijelu u mokraćnom mjehuru su dominantno prisutni M2 i M3 receptori. M2 receptori su daleko brojniji (80 %) u odnosu na M3 recep-

tore, ali M3 receptori imaju značajniju ulogu u kontraktilnosti detruzora^{60,61}. Inhibicijom muskarinskih receptora u detruzoru dolazi do smanjenja kontraktilnosti detruzora. Upravo zbog toga su se dugo vremena antagonisti muskarinskih receptora smatrali kontraindicirani kod smetnji uzrokovanih BPH-om. Suvremena podjela na BPH, BPE, BOO i LUTS dovela je do promjene ovog stava. Naime, danas se ovi lijekovi smatraju kontraindiciranim samo kod ljudi čiji je BOO uzrokovan BPH-om. Antagonisti muskarinskih receptora danas se zato koriste za liječenje simptoma prekomjerne aktivnosti mokraćnoga mjehura odnosno simptoma pohrane².

Ovi lijekovi dovode do značajnog smanjenja epizoda urgentne inkontinencije te smanjuju učestalost mokrenja, urgenciju i nikturiju^{62,63}. Efekt je značajniji u prostata manjih od 40 ml⁶⁴. Najčešće korištene antagonisti muskarinskih receptora su darifenacin, solifenacin, fesoterodin, oksibutin, propiverin, tolterodin i tropsijum. Terapija antagonistima muskarinskih receptora pokazuje dobru podnošljivost, a najčešće komplikacije su suhoća usta, konstipacija i vrtoglavica².

Porast rezidualnog urina u muškaraca koji nemaju BOO je uporabom ovih lijekova minimalan. U pacijenata s BOO-om antimuskarinski lijekovi se ne preporučuju zbog smanjenja kontraktilnosti detruzora, povećanja rezidualnog urina i mogućeg razvoja retencije urina.

Klinički, uporaba ovih lijekova preporučuje se u pacijenata s manjom prostatom (ispod 40 ml), umjerenim i teškim LUTS-om i znakovima pretjerane aktivnosti mokraćnog mjehura².

FITOTERAPIJA

Fitoterapija podrazumijeva korištenje ekstrakata određenih biljaka u medicinske svrhe. Komponente tih biljaka koje bi možda mogle imati određeni utjecaj su fitosteroli, beta-sitosterol, masne kiseline i lektini⁶⁵. Iako su *in vitro* studije pokazale određeni učinak biljnih ekstrakata, kliničke studije to nisu potvrdile. No, unatoč tome, fitoterapija čini 50 % svih pripravaka korištenih u terapiji simptoma donjeg mokraćnog sustava. Na tržištu se najčešće koriste ekstrakti biljaka *Serenoa repens* i *Pygeum africanum*.

Možemo reći da se fitoterapija sastoji od heterogene skupine ekstrakata biljaka koje se koriste za

liječenja pacijenata s LUTS-om. S obzirom na njihov različiti sastav, različitu koncentraciju, čak i kod istovrsnih pripravaka, njihovu efikasnost nije moguće odgovarajuće vrednovati. Radi neadekvatnih istraživanja učinkovitosti ovih lijekova ne postoje niti jasne indikacije u terapiji BPH-a².

Analozi vazopresina – dezmpresin

Dezmopresin je sintetski analog antidiuretskog hormona (vazopresina) koji regulira zadržavanje vode u tijelu i ekskreciju vode putem bubrega². On se veže na V2 receptore u sabirnim kanalima bubrega te potiče reapsorpciju vode kao i osmolalnost urina, smanjuje ekskreciju vode kao i ukupni volumen urina. Inicijalno on se koristi u liječenju dijabetes insipidusa i noćne enureze^{66,67}. U posljednje vrijeme koristi se i za liječenje nokturnalne poliurije odnosno nikturije^{68,69}. Nakon njegova uzimanja prije spavanja dolazi do značajnog smanjenja ekskrecije urina tijekom noći te posljedično dolazi do smanjenja noćnih mikcija. Učinak traje 8 – 12 sati. Uzima se peroralno u dozi od 0, 1 mg jednom dnevno, a s obzirom na efikasnost dnevna doza se može povisiti i do 0,4 mg. Redovite kontrole serumskog natrija potrebne su radi rizika od razvoja hiponatrijemije.

Agonisti beta-3 adrenergičkih receptora

Beta-3 adrenoreceptori su najbrojniji beta adrenergički receptori u detruzoru i njihova stimulacija dovodi do relaksacije detruzora⁷⁰⁻⁷⁴. Mirabegron je prvi klinički dostupan beta-3 agonist koji se koristi za liječenje pacijenata s prekomjernom aktivnošću detruzora. S obzirom na to da on dominantno djeluje tako da smanjuje broj mokrenja, urgenciju i urgentnu inkontinenciju, može se koristiti i kod LUTS-a s dominantnim simptomima pohrane. Koristi se u dozi od 50 mg dnevno. Moguće nuspojave su hipertenzija, infekcije mokraćnog sustava, glavobolja te rijetko fibrilacija atrijske. Mirabegron se ne smije koristiti u ljudi koji imaju nekontroliranu hipertenziju. U odnosu na antagoniste muskarinskih receptora učestalost pacijenata sa suhim ustima i konstipacijom daleko je manja. Preporuka je da se koristi u pacijenata s umjerenim do teškim LUTS-om, koji imaju dominantno iritativne smetnje mokrenja.

Inhibitori 5-fosfodiesteraze

Inhibicijom enzima 5-fosfodiesteraze dolazi do unutarstaničnog porasta cikličkog guanozin monofosfata (cGMP), što dovodi do smanjenja tonusa glatkih mišića detruzora, prostate i uretre². Također dugotrajno liječenje s inhibitorima 5-fosfodiesteraze (5-PDEI) poboljšava perfuziju i oksigenaciju donjeg dijela mokraćnog sustava⁷⁵.

5-PDEI se koriste kao standardni lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije. Od njih, za sada, se samo tadalafil od 5 mg može koristiti i za liječenje LUTS-a. Studije su pokazale kako uporaba tadalafila dovodi do smanjenja IPSS-a (22 – 37 %), smanjenja iritativnih i opstruktivnih simptoma LUTS-a, povećava kvalitetu života, smanjuje erektilnu disfunkciju dok Qmax nije značajno promijenjen⁷⁶⁻⁷⁹. Ovi lijekovi ne smiju se uzimati ako pacijent koristi nitrata ili doksazosin. Također su PDEI kontraindicirani kod osoba s nestabilnom anginom pectoris, s recentnim infarktom miokarda (prva 3 mjeseca), moždanim udarom (prvih 6 mjeseci) te značajnom bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.

Ovi lijekovi mogu se koristiti kod pacijenata s umjereno do teškim LUTS-om u muškaraca s (ili opcionalno bez) erektilnom disfunkcijom.

KOMBINIRANA TERAPIJA

Kombinirana terapija ima za cilj da se iskoristi različiti efekt svakog lijeka posebno, postigne njihov sinergistički učinak te smanje smetnje i spriječi progresija bolesti.

Blokatori alfa adrenergičkih receptora + inhibitori 5-alfa-reduktaze

Radi se o kombinaciji blokatora alfa-1 adrenergičkih receptora (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ili terazosin) i 5ARI (finasterid ili dutasterid). Učinak alfa-1 blokatora očituje se već unutar nekoliko sati ili dana dok 5ARI trebaju nekoliko mjeseci da pokažu svoju kliničku efikasnost. Studije su pokazale kako je kombinirana terapija efikasnija u odnosu na monoterapiju jer brže i dugotrajnije smanjuje simptome LUTS-a, povećava Qmax i smanjuje rizik (u odnosu na alfablokatore) od razvoja akutne retencije urina kao i potrebu za kirurškim liječenjem^{33,40,41,80}.

Učestalost nuspojava je zbog istodobne primjene oba lijeka veća, a nuspojave su identične onima kod monoterapije^{33,40,80}.

U svakodnevnoj praksi kombinirana terapija alfa-1 blokatora i 5ARI preporučuje se muškarcima s umjerenim do teškim LUTS-om, uvećanom prostatom te smanjenim Qmax, koji imaju rizik za progresiju bolesti.

Blokatori alfa adrenergičkih receptora + antagonisti muskarinskih receptora

Kombinirana terapija blokatora alfa adrenergičkih receptora i antagonista muskarinskih receptora dovodi do inhibicije alfa-1 adrenergičkih receptora kao i muskarinskih M2 i M3 receptora u donjem dijelu mokraćnoga sustava, a koristeći sinergistički učinak oba lijeka. Kombinacija ovih lijekova koristi za efikasnije smanjenje učestalosti mokrenja, urgencije, urgentne inkontinencije i povećava kvalitetu života⁸¹⁻⁸³.

Nuspojave odgovaraju onima kod monoterapije, a neophodno je redovito mjerenje rezidualnog urina.

Kombinacija ovih lijekova preporučuje se u pacijenata s umjerenim ili teškim LUTS-om u kojih dominiraju smetnje učestalog mokrenja, urgencije i urgentne inkontinencije te ako simptomi ne prestaju na monoterapiju². Ova kombinacija treba se oprezno pripisivati u ljudi kod kojih se sumnja na BOO.

KIRURŠKO LIJEČENJE

Apsolutne indikacije za kirurško liječenje kod pacijenata sa simptomima donjeg mokraćnog sustava su: refrakтерна ili rekurentna retencija urina, prelijevajuća („overflow“) inkontinencija, ponavljajuće uroinfekcije kao posljedica opstrukcije, konkrementi i divertikuli mokraćnog mjehura, rekurentna makrohaturija kao posljedica BHP-a i dilatacija gornjeg mokraćnog sustava zbog subvezikalne opstrukcije. Uz ove, apsolutne indikacije, kirurško liječenje često je potrebno kod pacijenata kod kojih medikamentozna terapija nije pružila adekvatno olakšanje simptoma donjeg mokraćnog sustava i smanjenje postmikcijskog rezidualnog urina.

Kirurško liječenje sastoji se od endoskopske transuretralne resekcije prostate, otvorene (ili laparoskopske) suprapubične ili retropubične prostatektomije i minimalno invazivnih zahvata poput transuretralne ablacije prostatom iglom (TUNA;

engl. *transurethral needle ablation*), transuretralne mikrovalne termoterapije (TUMT; engl. *transurethral microwave thermotherapy*) i postavljanja uretralnih stentova².

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Španjol J, Kaštelan Ž, Fučkar Ž. Bolesti prostate. In: Fučkar Ž, Španjol J (eds). Urologija II (specijalni dio). Rijeka: Digital point, 2013;163-208.
- Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology Guidelines, 2016.
- Meehan KL, Sadar MD. Androgens and androgen receptor in prostate and ovarian malignancies. *Front Biosci* 2003;8:780-800.
- Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10:42-8.
- Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for the disease. *J Mol Endocrinol* 1998;21:235-57.
- Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271-321.
- Barry MJ, Fowler FJ, Bin L, Pitts JC, Harris CJ, Mulley AG. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* 1997;157:10-4.
- Bosch JL, Tilling K, Bohnen AM, Bangma CH, Donovan JL. Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen-study: Prediction of future prostate volume in individual men. *Prostate* 2007;67:1816-24.
- Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009;182:1458-62.
- Jin B, Turner L, Zhou Z, Zhou EL, Handelsman DJ. Ethnicity and migration as determinants of human prostate size. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3613-9.
- Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;152:115-9.
- Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, Beaty TH, Partin AW, Hale E et al. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;157:876-9.
- Patel ND, Parsons K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* 2014;30:170-6.
- De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostate disease. *Eur Urol* 2012;61:560-70.
- Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: Clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol* 2013;189:S102-6.
- Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: New approaches to old problems. *J Urol* 2007;178:395-401.
- Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms – What do we know? *J Urol* 2009;182:S32-7.
- Ružić B, Mozetič V, Justinić D. Benigna hiperplazija prostate i simptomi donjega mokraćnog sustava. In: Kvesić A, Paladino J (eds). Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada 2016;739-42.
- Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate Suppl* 1990;3:1-7.
- Netto NR Jr, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology* 1999;53:314-6.
- Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meullen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009;104:1104-8.
- Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:25.
- Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol* 1981;53:613-6.
- Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000;56:3-6.
- Wijgul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2009;19:3-6.
- Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2008;77:1403-10.
- Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998;160:12-6.
- Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med* 1995;332:75-9.
- Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006;147:S88-119.
- Kortmann BB, Floratos DL, Kiemenev LA, Wijkstra H, de la Rosette JJ. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003;62:1-9.
- Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27:226-30.
- Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:332-5.

33. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
34. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoyer K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200.
35. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez FE et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59:342-52.
36. Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1601-9.
37. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002081.
38. Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:717-22.
39. Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:121-5.
40. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I et al. 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. *Eur Urol* 2010;57:123-31.
41. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179:616-21.
42. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostate of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:814-9.
43. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007;29:17-25.
44. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.
45. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM et al. Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in the combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.
46. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995;46:631-7.
47. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996;155:1251-9.
48. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
49. Cindolo L, Berardinelli F, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Tamburro FR et al. Clinical effects and economical impact of dutasteride and finasteride therapy in Italian men with LUTS. *Arch Ital Urol Androl* 2013;85:200-6.
50. Smith AB, Carson CC. Finasteride in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:535-45.
51. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011;108:388-94.
52. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomised clinical trials. *Urology* 1996;48:398-405.
53. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005;96:572-7.
54. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006;176:1045-50.
55. Dimitropoulos K, Gravas S. Fixed dose combination therapy with dutasteride and tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol* 2016;8:19-28.
56. Debruyne FM, Jardin A, Colloï D, Resel L, Witjes WP, De-lauche-Cavallier MC et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998;34:169-75.
57. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Becher E, Minana B et al. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009;55:461-71.
58. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008;101:17-21.
59. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomised, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002;168:2024-6.

60. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21:243-8.
61. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9579-84.
62. Hofner K, 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;25:627-33.
63. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010;75:1149-55.
64. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008;72:1061-7.
65. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008;18:16-20.
66. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:397-402.
67. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 mikrog of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int* 2005;95:804-9.
68. Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thuroff J, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007;52:221-9.
69. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004;172:1021-5.
70. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63:296-305.
71. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espunapons M, Gousse AE et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013;313-20.
72. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Hoyer K, Milsom I et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013;63:283-95.
73. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013;189:1388-95.
74. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013;190:1320-7.
75. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011;8:2746-60.
76. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012;61:917-25.
77. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011;107:1110-6.
78. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013;82:667-73.
79. Porst H, Roehrborn CG, Secret RJ, Esler A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *J Sex Med* 2013;10:2044-52.
80. Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int* 2014;113:623-35.
81. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor. *BJU Int* 2004;94:817-20.
82. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009;182:2825-30.
83. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW et al. Efficacy and safety of extended-release Oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1002-10.