

Эффективность комбинации α_1 -адреноблокаторов и антихолинергических препаратов в лечении симптомов нижних мочевых путей, связанных с обструкцией мочевого пузыря

М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов
ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Комбинация α_1 -адреноблокаторов с антихолинергическими препаратами является новым перспективным подходом в лечении обструкции мочевого пузыря, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), и гиперактивности детрузора. Как плацебо-контролируемые, так и сравнительные исследования, продемонстрировали, что добавление антихолинергических препаратов в консервативной терапии пациентов с обструкцией мочевого пузыря является безопасным, так как частота задержки мочи невысокая. Было продемонстрировано, что комбинации тамсулозина или доксазозина с толтероидом приводили к значительному уменьшению выраженности симптомов нижних мочевых путей, по сравнению с монотерапией α_1 -адреноблокаторами. Несомненно, существующие литературные данные свидетельствуют о том, что комбинация α_1 -адреноблокаторов с антихолинергическими препаратами расширяет возможности врачей в лечении симптомов нижних мочевых путей, вызванных обструкцией мочевого пузыря при ДГПЖ, и симптомов гиперактивного мочевого пузыря.

Ключевые слова: α_1 -блокаторы, обструкция мочевого пузыря, детрузорная гиперактивность, симптомы нижних мочевых путей.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы/симптомы нижних мочевых путей

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является гистологически одним из самых распространенных состояний среди пожилых мужчин: по данным европейских исследований до 70% мужчин старше 60 лет страдают от симптомов этого заболевания [1]. Симптомы ДГПЖ связаны преимущественно с обструкцией мочевого пузыря (ОМП) и чаще всего сопровождаются симптомами нижних мочевых путей (СНМП) [2]. Как следствие, ОМП оказывает глубокое структурное и функциональное влияние на функцию мышцы детрузора, вызывая детрузорную гиперактивность (ДГА). Создается впечатление, что существует выраженная связь между степенью увеличения предстательной железы и степенью выраженности нарушения функции мочевого пузыря [3]. Симптомы нарушения резервуарной функции мочевого пузыря связаны преимущественно с ДГА, которая наблюдается у 40–60% пациентов с ОМП [4]. СНМП, особенно симптомы накопления (ирритативные), такие, как дневное частое мочеиспускание, ноктурия и императивные позывы, действительно могут сильно беспокоить пациентов, нарушать ежедневную активность и негативно влиять на качество жизни [5, 6]. У большинства пациентов, обращающихся с жалобами, связанными с ДГПЖ, выражена как ирритативная, так и обструктивная симптоматика; часто это вызвано поздним обращением к врачу.

С появлением новых схем терапии ДГПЖ врачи стали перед новым, иногда сложным, выбором. Хотя методические ре-

комендации разрабатывались, чтобы помочь клиницистам сделать правильный выбор в терапии, все же существует большая «серая зона», в которой момент решения и правильного выбора остается на личное усмотрение врача, с учетом предпочтений пациента. Консервативное лечение СНМП, предположительно связанных с ОМП, стоит на первом месте, и антагонисты α_1 -адренорецепторов остаются самыми используемыми фармакологическими агентами, направленными на облегчение затрудненного оттока из мочевого пузыря; основными препаратами, используемыми для ОМП из этой группы, являются тамсулозин и доксазозин. Если же учитывать, что выраженность и частота симптомов может быть связана с ДГА, логичным будет ожидать, что комбинация α_1 -адреноблокаторов и антихолинергических препаратов будет значительно снижать выраженность СНМП и улучшать качество жизни пациента [7].

Механизм действия α_1 -адреноблокаторов и антихолинергических препаратов

Положительный эффект антагонистов α_1 -адренорецепторов (α_1 -блокаторов) является очень выраженным [8]. Они влияют на динамический компонент доброкачественной простатической обструкции [9] и улучшают симптомы, связанные с ОМП, но не могут полностью устранить их. Rossi и соавторы [10] показали, что их влияние на симптомы мочеиспускания является умеренным, в то время как на симптомы накопления – значительно большими. α -Блокирование облегчает ОМП и может контролировать функцию мочеиспускания, влияя на дополнительные зоны, такие, как стенки мочевого пузыря и спинной мозг [11]. Использование тамсулозина у пациентов с обструкцией, связанной с ДГПЖ и нестабильностью детрузора, приводит к увеличению максимальной скорости мочеиспускания и увеличению объема мочевого пузыря при первом позыве к мочеиспусканию [12]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что α -блокада может играть положительную роль при ДГА, хотя контролируемых исследований, показывающих такое влияние на гиперактивный детрузор, пока нет. Существующие данные не всегда последовательны, возможно, что у пациентов с ОМП и ДГА, переход от расслабления, обеспечиваемого β -адренорецепторами, к сокращению вследствие раздражения α -адренорецепторов в мочевом пузыре играет роль в развитии симптомов накопления [13, 14]. В свою очередь, Nomiya и Yamaguchi [15] предположили, что ни стимуляция α -адренорецепторов, ни блокирование β -адренорецепторов не происходит, поэтому не похоже на то, чтобы α_1 -адренорецепторы отвечали за ДГА и симптомы накопления у пациентов с ДГПЖ. Вследствие своей суперселективности α_1 -A/D-адреноблокаторы, такие, как тамсулозин, улучшают не только симптомы обструкции, но и в некоторой степени симптомы гиперактивности мочевого пузыря [16]. Является ли такое влияние тамсулозина его действием на спинной мозг, экспериментально пока не доказано.

Сокращение мочевого пузыря включает стимуляцию мускариновых рецепторов на детрузоре ацетилхолином. Антихолинергические (антимускариновые) препараты являются препаратами выбора в лечении ДГА. В настоящее время существуют пять основных антихолинергических препаратов на европейском рынке: оксибутинин, пропиверин, толтеродин, солифенацин и дарифенацин. Когда ДГА сочетается с ОМП, скептицизм в отношении комбинированного лечения основывается на теоретическом риске ухудшения симптомов обструкции и возможного возникновения острой задержки мочи (ОЗМ). Однако в клинически рекомендуемых дозах, антихолинергические препараты имеют лишь незначительное влияние на силу мочеиспускания и могут действовать преимущественно в фазе накопления мочевого пузыря (уменьшая ДГА), во время которой в норме нет парасимпатических импульсов от спинного мозга [17]. Антихолинергические препараты уменьшают тонус мочевого пузыря во время накопления мочи и повышают цистометрическую вместимость мочевого пузыря.

При комбинированном лечении ОМП и ДГА тамсулозином и толтеродином терапевтический эффект предположительно является суммой отдельных эффектов этих препаратов. У пациентов значительно улучшается выход мочи из мочевого пузыря, максимальное давление детрузора и максимальное давление нестабильного сокращения значительно снижаются, а объем мочевого пузыря при первом нестабильном сокращении повышается. Эти находки были объективно доказаны при уродинамической оценке [18].

α_1 -Адреноблокаторы, антихолинергические препараты и комбинированная терапия при СНМП

Клиническая эффективность

Nishimatsu и соавторы [19] оценили эффективность и переносимость α_1 -блокаторов и толтеролина по 4 мг в день в течение 4 нед у 37 пациентов с ДППЖ. Всего 11 пациентов получали лечение α -блокаторами и 26 – толтеродином. При α -блокаде частота мочеиспускания днем, ноктурия и эпизоды недержания значительно снизились. Более того, показатели международной шкалы IPSS и качество жизни улучшились. Однако на фоне толтеролина показатели IPSS практически не изменились, однако ни одного эпизода ОЗМ не наблюдалось.

Abrams и соавторы [20] оценивали 221 мужчину с ОМП и уродинамически подтвержденным гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Пациенты были рандомизированы на тех, которые получали по 2 мг толтеролина 2 раза в день, или плацебо. Из них 87% закончили 12-недельную терапию. Изменения по сравнению с начальными показателями уродинамики для толтеролина были статистически эквивалентны плацебо.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что монотерапия антихолинергическими препаратами является малоэффективной при СНМП, вызванных ДППЖ, однако доказывают безопасность этих препаратов в отношении развития ОЗМ.

α_1 -Адреноблокаторы и толтеродин с замедленным высвобождением также использовались в виде монотерапии при лечении СНМП, вызванных ДППЖ и ГАМП. Takahashi и соавторы [16] провели лечение 66 пациентов с ДППЖ тамсулозином по 400 мкг в сутки в течение 6 нед. Как ирритативные, так и обструктивные симптомы, максимальная скорость мочеиспускания и качество жизни достоверно улучшились. Авторы пришли к выводу, что данный препарат улучшает не только обструктивные симптомы, но и симптомы ГАМП. Kaplan и соавторы [21] сообщили об эффективности толтеролина при лечении 43 муж-

чин с ДППЖ и СНМП, которые не отвечали на 6-месячную α -адреноблокаду. Толтеродин по 4 мг в день применяли в течение 6 мес, вследствие чего снизилась частота мочеиспускания, уменьшалась ноктурия, повышалась максимальная скорость мочеиспускания и уменьшался объем остаточной мочи.

Saito и соавторы [22] оценивали эффективность комбинации холинергических препаратов с α_1 -адреноблокаторами (тамсулозином), по сравнению с монотерапией тамсулозином в рандомизированном слепом мультицентровом 4-недельном исследовании, выполненном на 134 пациентах. В обеих группах частота дневного мочеиспускания, ноктурия, эпизоды недержания и императивные позывы значительно уменьшились на фоне лечения. Однако в группе комбинированной терапии улучшение вышеперечисленных симптомов было более выражено. Максимальная скорость мочеиспускания достоверно увеличилась в группе монотерапии тамсулозином. Авторы отметили, что комбинированная терапия является перспективным методом для пациентов с ДППЖ и рекомендовали первичное назначение α_1 -адреноблокаторов с последующим добавлением релаксантов мочевого пузыря в случае уменьшения выраженности симптомов нарушения мочеиспускания с персистенцией симптомов накопления. В этом исследовании не была проведена полная уродинамическая оценка перед и после лечения для оценки давления детрузора и предшествующей ГАМП.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании Athanasopoulos и соавторы [12, 18] оценивали эффект толтеролина с тамсулозином на качество жизни пациентов с ОМП и сопутствующей нестабильностью детрузора. Всего 50 пациентов старше 50 лет с уродинамически доказанной легкой или умеренной ОМП в соответствии с номограммой Schafer [23] и сопутствующей нестабильностью детрузора были включены в исследование. Все пациенты заполняли опросник по качеству жизни UroLife™ [24] перед началом исследования, после чего получали лечение тамсулозином по 0,4 мг в день. После 1-й недели пациенты были рандомизированы на 2 группы: 25 продолжали принимать только тамсулозин, а остальные 25 получали дополнительную дозу толтеролина по 2 мг 2 раза в день. Через 3 мес все пациенты повторно заполняли опросник и проходили полное уродинамическое обследование. Показатели шкалы качества жизни достоверно улучшились только при комбинированном лечении (средний балл – 525,0 и 628,4 до и после лечения соответственно). Достоверная разница отмечалась в двух группах после лечения в отношении максимальной скорости мочеиспускания и объема первого сокращения. При комбинированном лечении отмечалась достоверная разница для максимального давления детрузора и максимального увеличения давления гиперактивного детрузора после лечения. Авторы пришли к выводу, что данная комбинация препаратов является функционально эффективной и улучшает качество жизни в этой группе пациентов.

Из 355 пациентов, которые получали симптоматическое лечение α_1 -адреноблокаторами по поводу ДППЖ в течение ≥ 4 нед, Okada и соавторы [25] выбрали 35, которые не отвечали на терапию и имели преимущественно ирритативные симптомы. Им назначали комбинацию α_1 -адреноблокаторов и антихолинергических препаратов в течение 12 нед. Максимальная скорость мочеиспускания и объем мочеиспускания достоверно увеличились после лечения. Объем остаточной мочи достоверно не изменился после лечения. IPSS снизился и качество жизни достоверно улучшилось.

Недавно Lee и соавторы опубликовали результаты проспективного исследования, изучающего эффективность комбинированной терапии (доксазозин и толтеродин) у мужчин с ОМП, обусловленной ДППЖ, и ДГА. Первичное исследование скоро-

сти мочеиспускания было выполнено 144 пациентам с ОМП, которые затем были разделены на тех, у кого диагностирована только ОМП, или тех, у кого ОМП сочеталась с сопутствующей гиперактивностью. Для определения тяжести обструкции использовали номограмму Абрамса–Гриффитса. Все пациенты заполняли опросник IPSS. Остаточная моча >150 мл или тяжелая степень обструкции были критериями исключения из исследования. Из включенных пациентов 53% были классифицированы как имеющие только ОМП, а 47% – как имеющие также гиперактивный мочевой пузырь. После первичной оценки все пациенты получали доксазозин по 2 мг на ночь в течение первого месяца. Если не было улучшения симптоматики, назначали 4 мг на следующие 2 мес. Через 3 мес терапии доксазозином все пациенты заполняли опросник IPSS. Тем, у кого терапия была неэффективна, также назначали также толтеродин по 2 мг два раза в день в течение еще 3 мес. Из 76 мужчин только с ОМП, у 79% наступило улучшение после 3-месячной блокады. Из 16 пациентов, которые не отвечали на терапию, у 6 (38%) наблюдалось симптоматическое улучшение на фоне комбинированной терапии. В то же время только 35% пациентов с сочетанной ОМП и ДГА отмечали улучшение на фоне монотерапии доксазозином. Из остальных мужчин этой группы 73% пациентов помогло добавление толтеродина.

Безопасность и переносимость

В исследовании Hirayama и соавторов [27] пациенты с ДППЖ с выраженными симптомами наполнения, имели больший индекс ОМП, чем те, у кого симптоматика была меньшей. Поэтому частота ОЗМ может увеличиваться, если антихолинэргические препараты применяют у пациентов с тяжелыми симптомами накопления, так как эти пациенты часто имеют тяжелую степень ОМП. Тем не менее, в среднем было установлено, что применение антимускариновых препаратов или комбинированной терапии у пациентов с ОМП и ДГА было безопасно и хорошо переносимо. Abrams и соавторы [20] не нашли изменений уродинамических параметров (что говорит о безопасности применения) после терапии толтеродином или плацебо у 221 пациента с ОМП и ДПП, и сделали выводы, что в рекомендуемой дозе по 2 мг два раза в день терапия таких пациентов является безопасной и хорошо переносится. ОЗМ отмечали по одному пациенту в каждой из групп.

В другом исследовании толтеродин также оказался безопасным препаратом для монотерапии у пациентов с ДППЖ, у которых не дала эффекта α -блокада. Из них 9% прекратили терапию из-за сильной сухости во рту и ни одного случая ОЗМ не произошло. Интересно, что также отмечалось небольшое улучшение сексуальной функции после 6-месячного лечения.

В исследовании, проведенном Saito и соавторами [22], незначительные побочные эффекты наблюдались у 6,5% пациентов (3 из 46) в группе тамсулозина, по сравнению с 25,4% (17 из 67) в комбинированной группе. Интересно, что объем остаточной мочи остался без изменений в обеих группах, а ОЗМ произошла у одного пациента (1,5%) на комбинированной терапии. Специальных опросников для оценки влияния нового терапевтического подхода на качества жизни в данном исследовании не проводилось.

Комбинация тамсулозина и толтеродина при лечении мужчин с ОМП и ДГА не приводило к ОЗМ, а толтеродин не влиял на мочеиспускание или остаточный объем в исследовании Athanasopoulos и соавторов [18]. Комбинированная терапия хорошо переносилась; зарегистрированные побочные эффекты включали два случая сильной сухости во рту, связанной с толтеродином, и один случай ортостатической гипотензии на фоне тамсулозина. Касательно безопасности, комбинированная терапия не вызывала никаких проблем при назначении мужчинам с

ДППЖ, которые не отвечали на терапию α -блокаторами [25].

При назначении доксазозина с толтеродином у мужчин с СНМП [26] отмечалось несколько побочных эффектов. Доксазозин вызывал нарушение эякуляции (1,3%), постуральную гипотензию (1,3%) и головокружение (2%). Сухость во рту легкой или средней степени наблюдалась у 27% пациентов, получающих толтеродин, а два пациента вышли из исследования из-за сухости. У двух пациентов на фоне комбинированной терапии отмечалась ОЗМ, которая купировалась после установки катетера на сутки и отменяя толтеродин.

Заключение

Функциональная роль α -адренорецепторов в нормальном мочевом пузыре пока что не установлена [28], поэтому наблюдаемые положительные эффекты α -блокаторов на симптомы наполнения могут быть связаны с экстравезикальной адренорецепторной блокадой, возможно, спинальной. Совместное назначение α_1 -блокаторов с антихолинэргическими препаратами расширяет возможности эффективного лечения СНМП, связанных с ДППЖ и ДГА. α_1 -Блокаторы могут вызывать побочные эффекты, такие, как гипотензия, нарушения эякуляции, головокружение и ринит, но необходимость отмены препарата из-за этого возникает редко. Антихолинэргические препараты могут вызывать сухость во рту, запоры, незначительные нарушения зрения, сонливость, головокружение и некоторые другие. Более того, нелеченная глаукома является противопоказанием для назначения этой группы препаратов. По данным литературы, причинами для прекращения лечения в данной популяции пациентов были гипотензия и сухость во рту (последнее – чаще). Зато сомнения по поводу отрицательного влияния на объем остаточной мочи и ОЗМ оказались беспочвенными. В общем, комбинация этих двух групп препаратов является безопасной и хорошо переносится.

Однако, все еще существуют вопросы, которые должны быть изучены, такие, как длительность терапевтического эффекта, эффективность в зависимости от тяжести обструкции и экономический фактор.

Каким же пациентам целесообразно назначать комбинированную терапию?

Конечно, при наличии ОМП, обусловленной ДППЖ, и ДГА комбинированная терапия в любом случае может безопасно улучшить симптоматику. Объективный уродинамический диагноз дает возможность назначить комбинированную терапию на ранних этапах, исключая необходимость выделять время для проверки эффективности монотерапии α -блокаторами, которая может длиться несколько месяцев.

На наш взгляд, если не брать во внимание пациентов с остаточной мочой более 50% мочевого пузыря или неэффективностью предыдущего лечения, рабочий диагноз, основанный на симптомах и оценке мочеиспускания, может определить необходимость специфического или комбинированного лечения СНМП. Более того, данные УЗИ по толщине стенки мочевого пузыря могут дать сведения, свидетельствующие об ОМП, и заменить инвазивные методы исследования внутрипузырного давления у большинства пациентов [30]. Вопросом лишь остается то, является утолщение стенки мочевого пузыря причиной ОМП или следствием ДГА.

Комбинация α_1 -блокаторов и антихолинэргических препаратов для лечения ОМП и сопутствующей ДГА является перспективной. Все большее количество врачей узнают об эффективности и безопасности комбинированной терапии, которая приводит к улучшению состояния значительного числа пациентов. Эффективность данного метода подтверждается результатами нескольких исследований. Так как СНМП чаще всего являются причиной нарушения качества жизни, любая терапия,

которая может улучшить этот аспект, должна далее изучаться в исследованиях с длительным наблюдением за пациентами и большим количеством пациентов. Так как уродинамические показатели не всегда коррелируют с оценкой качества жизни [31], такая оценка остается важной для определения окончательной эффективности комбинированной терапии. Также следует изучать другие комбинации разных α_1 -блокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы и антимускариновых препаратов.

В Украине основные группы α -блокаторов и антимускариновых препаратов представляет компания Zentiva в составе Санофи в виде препаратов Фокусин (тамсулозин), Зоксон (доксазозин) и Уротол (толтеродин). Во многих исследованиях доказана высокая эффективность и безопасность этих препаратов, что позволяет их эффективное комбинирование в терапии СНМП у пациентов с мочепузырной обструкцией и/или гиперактивностью мочевого пузыря.

Ефективність комбінації α_1 -адреноблокаторів та антихолінергічних препаратів у лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів, пов'язаних з обструкцією сечового міхура

М.Г. Романюк, А.М. Корнієнко, П.В. Аксьонов

Комбінація α -адреноблокаторів з антихолінергічними препаратами є новим перспективним підходом у лікуванні обструкції сечового міхура (ОСМ), зумовленої доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), і гіперактивності детрузора. Як плацебо-контрольовані, так і порівняльні дослідження, продемонстрували, що додавання антихолінергічних препаратів у консервативній терапії пацієнтів з ОСМ є безпечним, оскільки частота затримки сечі невисока. Було продемонстровано, що комбінація тамсулозину чи доксазозину з толтеродином привели до значного зменшення вираженості симптомів нижніх сечових шляхів у порівнянні з монотерапією α_1 -адреноблокаторами. Без сумніву, існуючі дані літератури свідчать, що комбінація α_1 -адреноблокаторів з антихолінергічними препаратами розширює можливості лікарів у лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів, спричинених ОСМ при ДГПЗ, і симптомів гіперактивного сечового міхура.

Ключові слова: α_1 -блокатори, обструкція сечового міхура, гіперактивність детрузора, симптоми нижніх сечових шляхів.

Efficacy of the combination of α_1 -adrenoreceptors and anticholinergic medications in lower urinary tract treatment connected with the urinary bladder blocking

M. Romaniuk, A. Kornienko, P. Aksenov

Combination of α_1 -adrenoreceptors with anticholinergic medications is a new perspective approach in treatment of urinary bladder blocking caused by the benign prostatic hyperplasia and detrusor overactivity. Both placebo and comparative research proved that inclusion of anticholinergic preparations into conservative therapy of patients with the urinary bladder blocking is safe as the frequency of urine retention cases is not high. The combinations of Tamsulosin or doxazosin with tolterodine helped reduce the symptoms of lower urinary tract in comparison with monotherapy with α_1 -adrenoreceptors. Undoubtedly the existing scientific data prove that the combination of α_1 -adrenoreceptors with anticholinergic medications widens the possibilities of doctors in treatment of lower urinary tract symptoms, caused by the urinary bladder blocking at benign prostatic hyperplasia and overactive bladder symptoms.

Key words: α_1 -blocker, urinary bladder blocking, detrusor overactivity, lower urinary tract symptoms

ЛИТЕРАТУРА

- Garraway W.M., Collins G.N., Lee R.G.: High prevalence of benign prostatic hyperplasia in the community. *Lancet* (1991) 338:469–471.
- Speakman M.J.: Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur. Urol.* (2001) 40 (Suppl.): 21–30.
- Lepor H, Machi G: Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. *Urology* (1993) 42:36–40.

- Rosier P.F., De la Rosette J.J., Wijkstra H. et al.: Is detrusor instability in elderly males related to the grade of obstruction? *Neurourol. Urodyn.* (1995) 14: 625–633.
- Jolleys J.V., Donovan J.L., Kay H.E. et al.: Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *Br. J. Urol.* (1994) 74:551–555.
- Peters T.J., Donovan J.L., Kay H.E. et al.: The international continence society benign prostatic hyperplasia study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J. Urol.* (1997) 157: 885–889.
- Chapple C.R., Smith D.: The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.* (1994) 73: 117–123.
- Michel M.C., De la Rosette J.J.: Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of urological diseases. *Expert. Opin. Pharmacother.* (2004) 5:151–160.
- Stoevelaar H.J., Van de Beek C., Casparie A.F. et al.: Treatment choice for benign prostatic hyperplasia: a matter of urologist preference? *J. Urol.* (1999) 161:133–138.
- Rossi C., Kortmann B.B., Sonke G.S. et al.: Alpha-blockade improves symptoms suggestive of bladder outlet obstruction but fails to relieve it. *J. Urol.* (2001) 165:38–41.
- Michel M.C.: Potential role of α_1 -adrenoreceptor subtypes in the etiology of LUTS. *Eur. Urol.* (2002) 1(Supl.):5–13.
- Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al.: Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic improves quality of life in patients with bladder outlet obstruction. A prospective randomized controlled study. *Neurourol. Urodyn.* (2002) 21:308–309.
- Perlberg S., Caine M.: Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology* (1981) 20:524–527.
- Price D.: Potential mechanisms of action of superselective $\alpha_1(1)$ -adrenoreceptor antagonists. *Eur. Urol.* (2001) 40 (suppl.4):5–11.
- Nomiya M., Yamaguchi O.: A quantitative analysis of mRNA expression of α_1 and β -adrenoreceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladder. *J. Urol.* (2003) 17:649–653.
- Takahashi S., Takeuchi T., Tomita K. et al.: The clinical efficacy of an α_1 AD blocker (naftopidil) on overactive bladder in patients with prostate hyperplasia. *J. Urol.* (2004) 171 (Suppl.4) 356.
- Anderson K.E., Yoshida M.: Antimuscarinics and overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur. Urol.* (2003) 43:1–5.
- Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al.: Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective randomized controlled study. *J. Urol.* (2003) 169: 2253–2256.
- Nishimatsu H., Homma Y., Kawabe K. et al.: Efficacy of treatment with propiverine hydrochloride in patients on lower urinary tract function – BUP-4 tablets special study group II. *Jpn. J. Urol. Surg.* (1999) 12:857–867.
- Abrams P., Kaplan S., Millard R.: Safety of tolterodine in men with bladder outlet obstruction (BOO) and symptomatic detrusor overactivity. *Eur. Urol.* (2002) 1 (Suppl.):520.
- Kaplan S.A., Walmsley K., Te A.E.: Use of muscarinic receptor antagonists as monotherapy in men with lower urinary tract symptoms who failed previous therapy with α blockers. *J. Urol.* (2004) 171 (Suppl.):243.
- Saito H., Yamada T., Oshima H. et al.: A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride alone and combination of propiverine hydrochloride and tamsulosin hydrochloride on the benign prostatic hypertrophy with pollakiuria and/or urinary incontinence. *Jpn. J. Urol. Surg.* (1999) 8:525–536.
- Shafer W., Waterbar F., Langen PH et al.: A simplified graphical procedure for detailed analysis of detrusor and outlet function during voiding. *Neurourol. Urodyn.* (1989) 8:405–409.
- Lucacs B., Comet D., Grange J.C. et al.: Construction and validation of a short-form benign prostatic hypertrophy health-related quality-of-life questionnaire. BPH group in general practice. *Br. J. Urol.* (1997) 80:722–730.
- Okada H., Shirakawa T., Muto S. et al.: Propiverine hydrochloride relieves irritative symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* (2004) 171 (Suppl.):357.
- Lee J.Y., Kim H., Lee S.J. et al.: Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* (2004) 94:817–820.
- Hirayama A., Fujimoto K., Matsumoto Y et al.: Positive response to ice water test associated with high-grade bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* (2003) 62: 909–913.
- Andersson K.: α_1 -adrenoreceptors and bladder function. *Eur. Urol.* (1999) 36 (Suppl.1):96–102.
- Wyndaele J.J.: Commentary on practice point “are symptoms of BOO and OABS relieved more effectively by doxazosin plus tolterodine than by doxazosin alone?” *Nat. Clin. Pract. Urol.* (2005) 2:76–77.
- Gerber R., Schumacher M., Dobry E. et al.: Does bladder wall thickness correlate with bladder outlet obstruction in men and can it replace invasive pressure flow study? *J. Urol.* (2004) 171 (Suppl.):404.
- Athanasopoulos A.G., Perimenis P.S.: Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* (2005) 95: 1117–1118.