

*Tomasz Szopiński¹, Jakub Dobruch¹, Piotr L. Chłosta^{1,2}, Andrzej Borówka^{1,2}

Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH)

Medical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)

¹I. Zespół Dydaktyki Urologicznej Kliniki Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Oddział Urologii Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Andrzej Borówka

²Kliniczny Dział Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

Kierownik Działu: prof. dr hab. med. Piotr L. Chłosta

Streszczenie

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH – *benign prostatic hyperplasia*) jest najczęstszą chorobą układu moczowo-płciowego u mężczyzn powyżej 50. roku życia. Stanowi niejednorodny zespół zmian patofizjologicznych oraz objawów i dolegliwości, których nasilenie i wzajemny udział u różnych chorych nie jest jednakowy. Elementami tego zespołu są: powiększenie gruczołu krokowego (BPE – *benign prostatic enlargement*), przeszkoda podpęcherzowa (BPO – *benign prostatic obstruction*) oraz objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – *lower urinary tract symptoms*), na które składają się objawy fazy gromadzenia moczu w pęcherzu i fazy wydalania moczu z pęcherza. Rozpoznanie powiększenia stercza oraz określenie nasilenia LUTS i obiektywnych mierników sprawności mikcji jest proste.

Celem leczenia chorych na łagodny rozrost stercza jest wyeliminowanie lub złagodzenie LUTS oraz zapobieżenie niekorzystnym następstwom i powikłaniom choroby. Dostępnych jest wiele powszechnie stosowanych metod leczenia BPH. Wśród nich farmakoterapia ma istotne znaczenie.

Artykuł zawiera przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej patofizjologii i rozpoznania BPH, a zwłaszcza leczenia farmakologicznego chorych na BPH.

Słowa kluczowe: gruczoł krokowy, łagodny rozrost stercza, leczenie farmakologiczne

Summary

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most popular urological problem in men over the 50 years old. It is complex with regard to pathophysiology as well as signs and symptoms which differ among patients in intensity. The following elements create this entity i.e.: benign prostatic enlargement (BPE), benign prostatic obstruction (BPO) and lower urinary tract symptoms (LUTS) which include storage and voiding symptoms. Diagnosis of prostatic enlargement, severity of LUTS and micturation objective parameters is simple.

Aims of BPH patients treatment are reduction of LUTS inhibition of progression and complications of the disease.

There are many commonly used methods of treatment of BPH, including pharmacotherapy. This review presents actual knowledge on pathophysiology and diagnosis of BPH, with emphasis on pharmacological treatment.

Key words: prostate, benign prostatic hyperplasia, pharmacotherapy

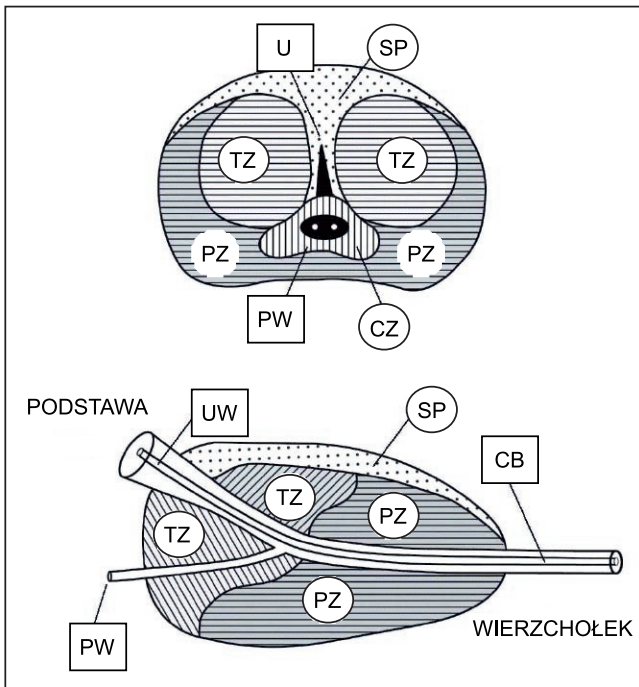
WSTĘP

Gruczoł krokowy (stercz, łac. – *prostata*, ang. – *prostate*) należy do układu męskich narządów płciowych. Znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie dna pęcherza moczowego oraz przepony moczowo-płciowej i otacza tylny odcinek cewki moczowej. Dlatego zmiany w obrębie stercza wywierają wpływ na stan dróg moczowych i często bywają powodem zaburzeń w oddawaniu moczu. Miąższ stercza jest utworzony przez elementy gruczołowe oraz zrąb zbudowany z tkanki łącznej i włókien mięśni gładkich. Struktura gruczołu krokowego nie jest jednorodna. Według Mc Neala, tworzą ją cztery strefy różniące się od siebie cechami

morfologicznymi i czynnościowymi oraz podlegające różnym procesom patologicznym (ryc. 1):

- strefa obwodowa (*peripheral zone*),
- strefa przejściowa (*transition zone*),
- strefa środkowa (*central zone*),
- część przednia, zwana spoidłem lub przegrodą przednią (*anterior septum*).

Strefa obwodowa jest pierwotnym miejscem rozwoju raka. Łagodny rozrost (BPH – *benign prostatic hyperplasia*), polegający na zwiększeniu liczby komórek zrębu i frakcji gruczołowej, dotyczy strefy przejściowej stercza. Rozrost w tym obszarze prowadzi do powstania struktury określanej mianem gruczolaka.



Ryc. 1. Schemat budowy strefowej stercza: góra – przekrój w płaszczyźnie czołowej, dół – przekrój w płaszczyźnie strzałkowej. Znaczenie akronimów: UW – ujście wewnętrzne cewki, CB – odcinek błoniasty cewki, TZ (*transitional zone*) – strefa przejściowa, CZ (*central zone*) – strefa środkowa, SP – spoidło przednie, PW – przewód wytryskowy, U (*utricle*) – łagiewka sterczowa (1).

Gruczolak jest objęty przez tzw. torebkę chirurgiczną, którą tworzy tkanka zepchniętej na zewnątrz strefy obwodowej i tkanka spoidła przedniego. Ilościowy udział zrębu włóknisto-mięśniowego oraz elementów gruczolowych w rozroście gruczołu krokowego jest osobniczo różny i stanowi podstawę do wyodrębnienia odmiennych typów histopatologicznych BPH – od typu z dużą przewagą utkania zrębowego po typ z dominacją tkanki gruczolowej, przy czym najczęściej występuje rozrost o charakterze włóknisto-mięśniowo-gruczolakowatym.

Stercz jest narządem hormonozależnym i podlega wpływowi hormonów płciowych – rozwój i rozrost frakcji gruczolowej stymulują androgeny, estrogeny wywierają wpływ na zrąb stercza. Rozrost zrębu oddziałuje również na komórki gruczolowe, pobudzając je także do rozrostu. Istnieją przesłanki sugerujące, że do BPH dochodzi w wyniku działania czynników wzrostowych (*growth factors*) na zrąb gruczołu krokowego i część gruczolową jego strefy przejściowej. Inna teoria stanowi, że rozrost stercza powstaje w wyniku zaburzenia równowagi ilościowej pomiędzy liczbą komórek obumierających w następstwie apoptozy a liczbą komórek nowopowstających. Przyjmuje się, że rozwój BPH jest następstwem kilku różnych, jednak łącznie działających procesów patologicznych. **Wiadomo, że czynnikami niezbędnymi dla powstania tej choroby są czynność hormonalna jąder (BPH nie występuje u mężczyzn pozbawionych jąder przed okresem**

dojrzałości płciowej) oraz proces starzenia (BPH występuje na ogół u mężczyzn ponad 60-letnich).

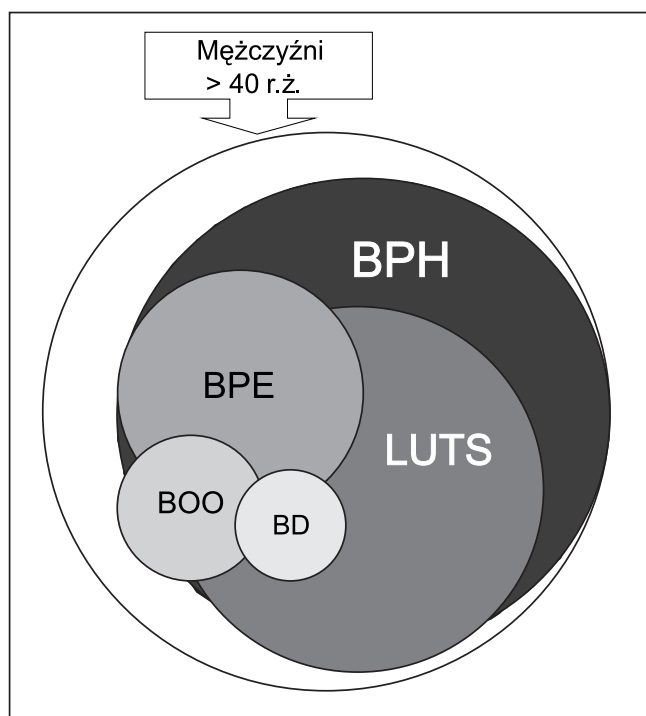
Gruczolak uciska odcinek sterczowy cewki moczowej i tym samym może stanowić przeszkodę podpęcherzową oraz powodować objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – *lower urinary tract symptoms*). Niemniej, BPH stanowi niejednorodny zespół zmian patofizjologicznych oraz objawów i dolegliwości, których nasilenie i wzajemny udział u różnych chorych nie jest jednakowy.

Elementami tego zespołu są:

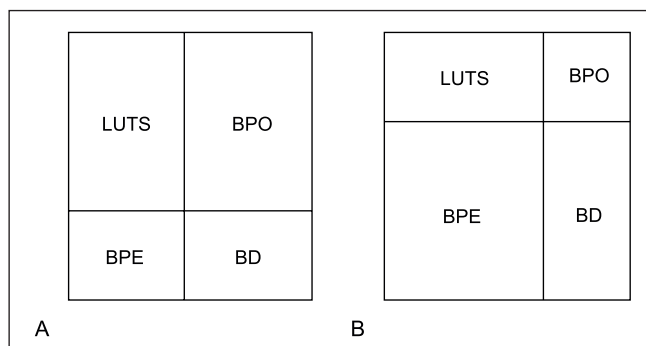
- powiększenie gruczołu krokowego (BPE – *benign prostatic enlargement*);
- przeszkoda podpęcherzowa (BPO – *benign prostatic obstruction*);
- objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), na które składają się objawy przeszkody podpęcherzowej i objawy podrażnienia pęcherza moczowego;
- zaburzenia czynności mięśnia wypieracza moczu (BD – *bladder dysfunction*), będące następstwem utrzymywania się BPE przez długi czas, a także związane ze starzeniem się.

Różne możliwości udziału tych elementów ilustrują ryciny 2 i 3. Schemat przedstawiony na rycinie 3 unaocznia, że nie ma bezpośredniego związku między stopniem powiększenia stercza i nasileniem dolegliwości związanych z oddawaniem moczu oraz nasileniem przeszkody podpęcherzowej. Należy przy tym podkreślić, że uciążliwość LUTS i ich wpływ na pogorszenie jakości życia są u różnych mężczyzn odmiennie, np. dla niektórych konieczność 3-krotnego oddawania moczu w nocy nie jest kłopotliwa, zaś inni nie są w stanie zaakceptować nykturii o znacznie mniejszym nasileniu. U niektórych chorych dominuje powiększenie stercza ze znikomymi objawami przeszkody podpęcherzowej i niewielkimi dolegliwościami. U innych zaś stercz jest nieznacznie powiększony, jednak dolegliwości są duże, a przeszkoda podpęcherzowa niewielka. U jeszcze innych chorych występuje istotne utrudnienie odpływu moczu z pęcherza, a stercz jest mały i dolegliwości znikome.

Nasilenie LUTS, ich ujemny wpływ na jakość życia chorych oraz przeszkoda podpęcherzowa, która może doprowadzić do powikłań w postaci zakażenia dróg moczowych, rosnącego zalegania moczu w pęcherzu, rozstrzeni pęcherza, a nawet przewlekłej niewydolności nerek, są głównymi przesłankami zmuszającymi do wszczęcia leczenia chorych na BPH (3). **Najczęstszymi objawami BPH są: częstomocz, konieczność oddawania moczu w nocy, zwężenie strumienia moczu, częste gwałtowne parcie na mocz i wydłużenie czasu mikcji.** Objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) towarzyszące BPH możemy podzielić na dwie grupy – objawy podrażnienia i objawy świadczące o przeszkodzie podpęcherzowej (tab. 1) (4). Przeszkoda podpęcherzowa utrzymująca się długo prowadzi do rozstrzeni pęcherza. Jej przejawem jest stałe, bezwiedne wyciekanie



Ryc. 2. Wzajemny udział składowych zespołu klinicznego BPH: BPH-h – cechy histologiczne łagodnego rozrostu stercza, LUTS – objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych zależne od BPH, BPE – powiększenie stercza wskutek rozwoju gruczolaka, BOO – przeszkoda podpęcherzowa, BD – dysfunkcja mięśnia wypieracza (2).



Ryc. 3. Ilustracja dwóch różnych wariantów wzajemnego udziału poszczególnych elementów składających się na zespół BPH.

A – chory ze znacznie nasilonymi LUTS i znacznie nasiloną przeszkodą podpęcherzową (BPO), u którego powiększenie stercza (BPE) i nasilenie zaburzeń czynności pęcherza moczowego (BD) są nieznaczne.

B – chory ze znacznie powiększonym gruczołem krokowym (BPE), u którego nasilenie przeszkody podpęcherzowej (BPO) jest znikome, a nasilenie LUTS i nasilenie BD są niewielkie.

moczu z pęcherza przez cewkę (*ischuria paradoxa*). Krwimocz w przebiegu BPH zdarza się stosunkowo rzadko. Jego wystąpienie zawsze wymaga przeprowadzenia badań, mających na celu wykrycie lub wyłączenie nowotworu narządów układu moczowego.

Tabela 1. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza.

Objawy fazy gromadzenia moczu w pęcherzu („podrażnienia” pęcherza)	Objawy fazy wydalania moczu z pęcherza (przeszkody podpęcherzowej)
<ul style="list-style-type: none"> – częstomocz – oddawanie moczu w nocy – gwałtowne parcie na mocz – brak możliwości powstrzymania mikcji – ból w czasie mikcji 	<ul style="list-style-type: none"> – wyczekiwanie na mikcję – zwężenie strumienia moczu – wydłużenie czasu mikcji – przerywany strumień moczu – wykapywanie moczu z cewki po mikcji – uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza

W celu zobiektywizowania oceny nasilenia dolegliwości mikcyjnych opracowano kilka metod umożliwiających określenie ilościowe LUTS, w których wykorzystuje się kwestionariusze (np. I-PSS – *International Prostate Symptom Score*, AUA-SS – *American Urological Association Symptom Score*, Boyarsky Score) zawierające pytania na temat poszczególnych dolegliwości. Odpowiedzi na pytania udziela chory. Każdej z nich jest przypisana odpowiednia liczba punktów. Kwestionariuszem rozpowszechnionym w Polsce i w innych krajach europejskich jest I-PSS (5). Pozwala on określić nasilenie LUTS na podstawie sumy punktów, wynikającej z wybranych przez chorego odpowiedzi na pytania kwestionariusza (tab. 2). Integralną częścią I-PSS jest pytanie o jakość życia (QoL – *quality of life*) zależną od LUTS. QoL określa się w skali od 0 do 6 punktów.

Tabela 2. Stratyfikacja nasilenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) u chorych na łagodny rozrost stercza, oparta na kwestionariuszu I-PSS.

Liczba punktów	Nasilenie LUTS
≤ 7	Nie występują lub są znikome
8-19	Umiarkowane
20-35	Znaczne

Badanie fizykalne w przypadku podejrzenia BPH obejmuje badanie jamy brzusznej i zewnętrznych narządów płciowych oraz badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE). Zasadniczą metodą oceny stopnia zasilenia BPO jest pomiar tempa przepływu moczu przez cewkę w czasie naturalnej mikcji (urowflowmetria). Wynik badania jest miarodajny, jeśli objętość mikcji nie jest mniejsza od 150 ml. Urowflowmetria umożliwia określenie szeregu mierników obiektywnych mikcji. Najważniejszym spośród nich jest maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) – w warunkach prawidłowych u mężczyzn przewyższa on 15 ml/s. Pośrednią miarą przeszkody podpęcherzowej i sprawności mięśnia wypieracza jest zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji (Rv). Określa się je metodą TAUS.

Badania laboratoryjne, których wykonanie w ramach procesu diagnostycznego u chorych na BPH jest potrzebne, obejmują: badanie ogólne moczu (stwierdzenie wzmożonej leukocyturii sugerujące ist-

nienie zakażenia dróg moczowych jest wskazaniem do wykonania posiewu moczu), oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA – *prostate-specific antigen*) w surowicy. Nieprawidłowy wynik ostatniego z wymienionych może sugerować istnienie raka stercza i skłania do wykonania dalszych badań w tym kierunku.

TAUS wykonuje się u chorych na BPH rutynowo. Pozwala ona na określenie stanu nerek i górnych dróg moczowych, oraz pęcherza moczowego i objętości zalegającego w nim moczu po mikcji, a także umożliwia poznanie przybliżonej objętości stercza i stwierdzenie, czy powiększony stercz wpukła się do pęcherza. U chorych, u których istnieje potrzeba dokładnego określenia objętości stercza i jego konfiguracji, wykonuje się TRUS. Jeśli ocena stopnia dysfunkcji pęcherza moczowego jest konieczna, dokonuje się jej na podstawie badania urodynamicznego (test ciśnienio-przepływowo).

Przeszkoda podpęcherzowa (BPO) u chorych na BPH spowodowana jest przez dwa czynniki:

- mechaniczny, polegający na uciśnięciu cewki moczowej przez powiększony gruczoł krokowy,
- dynamiczny, spowodowany przez skurcz włókien mięśniowych gładkich zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki.

Element dynamiczny BPO stanowi u wielu chorych niemal 50% globalnego oporu cewkowego (6). Początkowo uważano, że LUTS związane są jedynie z przeszkodą podpęcherzową w wyniku BPE. Teraz wiadomo, że po potwierdzonym urodynamicznie zniesieniu przeszkody podpęcherzowej w wyniku leczenia operacyjnego, dochodzi do redukcji głównie objawów fazy opróżniania, natomiast objawy fazy napełniania nierzadko utrzymują się nadal (7). Przyczyną tego stanu bywa przetrwałe zaburzenie czynności pęcherza związane z nadaktywnością mięśnia wpieracza (OAB – *overactive bladder*, DOA – *detrusor overactivity*) (8). Stwierdzono, że OAB związana z przeszkodą podpęcherzową zależną od BPO występuje dwukrotnie częściej niż u mężczyzn bez BPO (9). Należy również podkreślić, że na nasilenie LUTS może wpływać przewlekłe zapalenie stercza („podrażnienie” dolnych dróg moczowych) oraz niewydolność nerek (wielomocz), a także zaburzenia sercowo-naczyniowe (wielomocz nocny) (3, 10).

Łagodny rozrost stercza rozpoznaje się zwykle u mężczyzn powyżej 50. roku życia. Na podstawie długoterminowego badania dotyczącego procesów starzenia, przeprowadzonego w Baltimore, USA (BLSA – *Baltimore Longitudinal Study on Aging*) stwierdzono, że objawy kliniczne BPH występują u około 60% mężczyzn w wieku 60 lat (11). Natomiast dane uzyskane w ramach badania przeprowadzonego w populacji ogólnej mężczyzn w wieku 40-79 lat mieszkających w amerykańskim hrabstwie Olmsted (*Olmsted County Study*) wskazują, że LUTS o co najmniej umiarkowanym nasileniu dotyczą 13% mężczyzn w wieku 40-49

lat oraz 28% mężczyzn w wieku powyżej 70 lat (12). Dane dotyczące epidemiologii BPH w Polsce są skąpe, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące istnienie BPH występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia (13). Ocenia się, że liczba mężczyzn dotkniętych tą chorobą w Polsce znacznie przewyższa 2 miliony (14).

CEL LECZENIA BPH

Wskazania do leczenia BPH ustala się na podstawie nasilenia LUTS oraz następstw BPO. Biorąc pod uwagę postępujący charakter choroby oraz wpływ objawów powodowanych przez BPH można wyznaczyć dwa zasadnicze cele leczenia:

- zniesienie lub złagodzenie LUTS i uzyskanie poprawy jakości życia zależnej od BPH;
- zahamowanie progresji choroby i przeciwdziałanie wystąpieniu jej niekorzystnych następstw w postaci:
 - zwiększenia nasilenia LUTS,
 - nawracającego zakażenia układu moczowego,
 - kamicy pęcherza,
 - epizodów zatrzymania moczu,
 - uszkodzenia mięśnia wypieracza moczu,
 - upośledzenia czynności nerek,
 - konieczności leczenia chirurgicznego.

Dominującą grupę chorych na BPH stanowią ci, których wystarczy objąć baczna obserwacją (Wa-Wa – *watchful waiting*) oraz ci, u których występują wskazania do leczenia farmakologicznego. Wskazania do leczenia chirurgicznego BPH trudno jest jednoznacznie określić. Nie ma wątpliwości jedynie co do wskazań bezwzględnych. Są nimi:

- nawracające zatrzymanie moczu (niemożność samodzielnego oddania moczu przez chorego po co najmniej jednej próbie usunięcia cewnika z pęcherza),
- nawracający krwimocz, będący następstwem BPH,
- kamica pęcherza moczowego,
- rozległe uchyłki pęcherza,
- nawracające zakażenie układu moczowego, któremu sprzyja zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji w następstwie BOO,
- niewydolność nerek, będąca wynikiem zmian wtórnych w górnych drogach moczowych i nerkach powstałych w następstwie BOO.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Leczenie farmakologiczne chorych na BPH, określane obecnie mianem leczenia LUTS nie związanych z zaburzeniami neurogennymi dolnych dróg moczowych (*non-neurogenic male LUTS*, LUTS/BPH) (15) ma na celu złagodzenie dolegliwości mikcyjnych, polepszenie jakości życia oraz spowodowanie poprawy warunków urodynamicznych mikcji. Leczenie farmakologiczne ma zastosowanie u chorych z umiarkowanymi lub znacznie nasilonymi LUTS/BPH, u których nie występują bezwzględne wskazania do leczenia chirurgiczne-

go oraz u tych, którzy – mimo istnienia u nich wskazań do leczenia zabiegowego – nie wyrażają na nie zgody, a także u chorych, których z uwagi na duże ryzyko powikłań nie można poddać leczeniu chirurgicznemu.

Do leczenia farmakologicznego BPH stosuje się leki należące do następujących grup:

- leki blokujące receptory α -1 adrenergiczne,
- leki wpływające na środowisko hormonalne stercza,
- leki antymuskarynowe,
- preparaty pochodzenia roślinnego.

Zalecenia odnośnie stosowania tych ostatnich nie są jednoznaczne, głównie z powodu różnorodności preparatów należących do tej grupy i braku przesłanek o charakterze EBM (*evidence based medicine*). Dlatego „fitoterapeutyki” nie są przedmiotem niniejszego doniesienia, choć ich stosowanie przynosi wielu chorym poprawę, ocenianą przez nich subiektywnie.

Racjonalnie uzasadnione leczenie farmakologiczne LUTS/BPH oparte jest zasadniczo na dwóch grupach leków – lekach blokujących receptory α -adrenergiczne oraz na lekach hamujących aktywność 5- α reduktazy. Ich skuteczność potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, przy czym oceniając ją, trzeba uwzględnić wpływ „efektu placebo” na wynik leczenia (16). Ostatnio do panelu leków wykorzystywanych do leczenia LUTS/BPH wprowadzono leki o działaniu antymuskarynowym, zmniejszające objawy nadaktywności mięśnia wypieracza oraz podjęto badania nad przydatnością stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY α -ADRENERGICZNE

Idea zastosowania leków blokujących receptory α -adrenergiczne (α -ARIs – *α -adrenergic receptors inhibitors*) do leczenia LUTS/BPH oparta jest na niżej wymienionych, potwierdzonych badaniami doświadczalnymi i klinicznymi przesłankach. Zwiększenie objętości stercza w przebiegu BPH jest w dużej mierze następstwem rozrostu zrębu gruczołu krokowego, w tym włókien mięśni gładkich. Skurcz włókien mięśniowych zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej, będący wynikiem pobudzenia receptorów α -1 adrenergicznych (a zwłaszcza receptorów podtypu α -1A) przez noradrenalinę, stanowi komponent dynamiczny przeszkody podpęcherzowej. **Zablokowanie adrenoreceptorów α -1 prowadzi zatem do rozkurczu tych struktur mięśniowych i może się tym samym przyczynić do zmniejszenia oporu w obrębie szyi pęcherza i sterczowego odcinka cewki.** Działanie adrenolityczne na receptory α -2 nie powoduje takiego efektu. Oddziaływanie farmakologiczne na receptory β -adrenergiczne pozostaje bez wpływu na napięcie frakcji mięśniowej zrębu stercza dotkniętego rozrostem łagodnym.

Rodzinę receptorów α -1 adrenergicznych (α -1 ARs) tworzą dwie grupy: receptory wykazujące duże powinowactwo do prazosyny (α -1 H AR) oraz receptory o

małym powinowactwie do prazosyny (α -1 L AR). Wśród α -1 H AR można na podstawie selekcji farmakologicznej odróżnić trzy podtypy: receptory α -1A, α -1B oraz α -1D. Podtypy te identyfikowane techniką klonowania określa się symbolami α -1a, α -1b i α -1d. Reprezentacja podtypów α -1 AR jest różna w różnych tkankach. W obrębie stercza dominuje podtyp α -1A, dlatego określa się go mianem receptora „prostatospecyficznego”. Gęstość receptorów α -1B i α -1D w sterczu jest znacznie mniejsza. Receptory te oraz receptory α -2 adrenergiczne występują m.in. w układzie sercowo-naczyniowym. Zablokowanie wszystkich trzech podtypów α -1 AR, a zwłaszcza adrenoreceptorów α -1 i α -2 prowadzi do wystąpienia pozasterczowych efektów adrenolizy, np. obniżenia ciśnienia tętniczego. Dlatego do leczenia BPH stosuje się adrenolityki działające wybiórczo na receptory α -1. Leki te różnią się głównie czasem półtrwania. Niektóre z nich wykazują szczególnie powinowactwo do receptora α -1 A.

Adrenolityki α -1 stosowane wspólnie (doksazosyna, tamsulosyna, alfuzosyna, terazosyna) były przedmiotem licznych, wieloośrodkowych badań klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych z randomizacją. Ich wyniki świadczą o dużej skuteczności tych leków wyrażającej się nie tylko wyraźnym złagodzeniem, a nawet zniesieniem LUTS, ale także wybitną poprawą obiektywnych mierników mikcji, będącej następstwem zmniejszenia komponentu dynamicznego przeszkody podpęcherzowej. **Badania kliniczne wykazały, że stosowanie tych leków prowadzi do redukcji LUTS mierzonych w skali I-PSS o 30-50% oraz do poprawy maksymalnego przepływu cewkowego o 25-40%** (17, 18). Efekt terapeutyczny może ujawnić się już po upływie kilku godzin od rozpoczęcia leczenia, a pełne działanie występuje po upływie 2-4 tygodni, przy czym nie zależy od wielkości stercza ani nasilenia początkowego objawów LUTS i jeśli wystąpi, utrzymuje się przez co najmniej 4 lata (19, 20). Brak zauważalnego efektu po 4 tygodniach przyjmowania leku świadczy, że dalsze stosowanie leku nie będzie skuteczne. Wiele ze stosowanych obecnie leków α -adrenolitycznych występuje w postaciach gwarantujących powolne, kontrolowane uwalnianie z tabletki, co – dzięki wyeliminowaniu gwałtownego wzrostu stężenia substancji aktywnej w surowicy – przyczynia się do poprawy profilu ich bezpieczeństwa i zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych, choć nie wpływa znacząco na efekt terapeutyczny (21). Aby uniknąć „efektu uderzeniowego” zdarzającego się w przypadku stosowania leków zawartych w zwykłych tabletkach, należy stopniowo zwiększać dawkę leku zanim dojdzie się do docelowej dawki terapeutycznej (*dose titration*). Mimo dużej skuteczności, α -adrenolityki nie hamują progresji choroby mierzonej zwiększeniem objętości stercza, a także ryzykiem wystąpienia zatrzymania moczu.

Najnowszym α -adrenolitykiem jest silodosyna. Charakteryzuje się selektywnym blokowaniem receptorów α 1A, tak jak tamsulosyna, co powinno skutkować mniejszym ryzykiem działań niepożądanych ze

strony układu sercowo-naczyniowego. Badania kliniczne, w których porównano silodosynę z tamsulosyną i placebo wykazały statystycznie znamienne poprawę w stosunku do placebo w każdym badanym aspekcie (zmniejszenie LUTS, zwiększenie Qmax), przy czym poprawa uzyskana w grupie leczonych silodosyną była nieco większa – w tym także dotycząca nykturii – niż w grupie leczonych tamsulosyną. Stwierdzono, że korzystny efekt kliniczny silodosyny następuje bardzo szybko, już po 3-4 dniach przyjmowania leku (22, 23).

Głównymi działaniami niepożądanymi α -adrenolityków są: poczucie osłabienia, zawroty głowy, ortostatyczny spadek ciśnienia krwi. Efekt rozszerzania naczyń krwionośnych występuje najczęściej w przypadku stosowania doksazosyny i terazosyny, natomiast tamsulosyna i alfuzosyna wpływają na układ naczyniowy w mniejszym stopniu, choć różnica nie osiąga znamienności statystycznej (17). Charakterystycznym objawem zdarzającym się u chorych leczonych α -adrenolitykiem jest wytrysk wsteczny nasienia. Objaw ten świadczy o porażeniu włókien mięśniowych stanowiących zwieracz wewnętrzny cewki i ustępuje po zaprzestaniu stosowania leku. **U chorych leczonych tamsulosyną zaobserwowano zaskakujące zjawisko występujące w czasie operacji zaćmy.** Polega ono na zwiotczeniu tęczówki, dlatego określono je akronimem IFIS pochodzącym od anglojęzycznej nazwy tego zespołu (*intraoperative floppy iris syndrome*). Zespół charakteryzują 3 objawy: zmniejszenie rozszerzenia źrenicy przed operacją, wiotkość i wypadanie tęczówki oraz nasilające się zwężenie źrenicy w czasie operacji, będące następstwem osłabienia mięśnia rozszerzacza tęczówki (24, 25). IFIS obserwowano głównie u chorych leczonych tamsulosyną, zapewne dlatego, że jest ona najpopularniejszym α -adrenolitykiem. Niemniej leczenie innymi α -adrenolitykami stwarza podobne zagrożenie. Dlatego zaleca się przerwanie takiego leczenia przed operacją zaćmy.

INHIBITORY 5α REDUKTAZY

Leki te blokują działanie 5α -reduktazy, enzymu powodującego redukcję testosteronu do biologicznie aktywnego dihydrotestosteronu (DHT). 5α -reduktaza występuje w postaci dwóch izoform. Dostępne są dwa leki będące kompetencyjnymi inhibitorami tego enzymu: finasteryd (hamuje 5α -reduktazę typu 2) oraz dutasteryd (hamuje 5α -reduktazę typu 1 i 2). Obydwa przyczyniają się do nasilenia apoptozy komórek stercza (26). Stosowanie finasterydu prowadzi do zmniejszenia stężenia DHT w surowicy i w sterczu o odpowiednio 70 i 85%, zaś w toku leczenia dutasterydem stężenie DHT w surowicy i w sterczu zmniejsza się o 95% (27). Obydwa leki mają zastosowanie u chorych wymagających leczenia farmakologicznego z powodu LUTS/BPH, u których stercz jest wyraźnie powiększony (> 40 ml). Dotychczas nie przeprowadzono dużego badania klinicznego z randomizacją, w którym porównano by skuteczność obydwu leków i ryzyko działań

niepożądanych z nimi związanych, niemniej, na podstawie wyników szeregu dużych prób klinicznych, w których oceniono każdy z tych leków, można przyjąć, że efekty ich działania są podobne i ujawniają się dopiero po upływie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (28).

Stosowanie inhibitorów 5α -reduktazy przez co najmniej 6-12 miesięcy prowadzi do zmniejszenia objętości stercza o 20-25% i zmniejszenia stężenia PSA w surowicy o około 50% (29) (zjawisko to trzeba uwzględnić, oceniając stężenie PSA oznaczane w celu określenia ryzyka istnienia raka stercza i ustalając wskazania do biopsji stercza), do statystycznie znamiennego (w porównaniu z placebo) zmniejszenia nasilenia LUTS (o 15-30%) i ich uciążliwości, a także do zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego (o 1,5-2,0 ml/s) i zmniejszenia objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji (29, 30, 31) oraz do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego BPH (29, 32). Tolerancja obu leków jest dobra, a związane z nimi działania niepożądane występują rzadko. Profil działań niepożądanych obu leków jest bardzo podobny i obejmuje niekorzystny wpływ na libido, brak lub wytrysk wsteczny nasienia, zmniejszenie objętości ejakulatu, ginekomastię obserwowaną u 5-10% chorych (29, 31, 33). Efekty terapeutyczne stosowania inhibitorów 5α -reduktazy świadczą, że te leki hamują progresję choroby. Ich wpływ biologiczny na stercz, wyrażający się zmniejszeniem gęstości sieci naczyniowej i ograniczeniem jego ukrwienia, przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwimoczu, jeśli jego źródłem jest powiększony stercz (34). Zjawisko to można wykorzystać u chorych kwalifikowanych do TURP – udowodniono, że stosowanie finasterydu przed tym zabiegiem sprzyja zmniejszeniu krwawienia w czasie zabiegu (35).

Działanie pro-apoptotyczne finasterydu wykorzystano do zapobiegania rozwojowi raka stercza. Było ono przedmiotem dużego, wieloletniego badania przeprowadzonego z randomizacją (*finasteryd vs placebo*) – *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT). Wykazało ono, że finasteryd stosowany długo przyczynia się wprawdzie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka stercza, ale złośliwość nowotworów wykrytych u mężczyzn otrzymujących finasteryd była wyraźnie większa (36).

LECZENIE SKOJARZONE ANTAGONISTĄ RECEPTORÓW α -ADRENERGICZNYCH I INHIBITOREM 5α -REDUKTAZY

Idea stosowania leczenia skojarzonego, obejmującego jednocześnie stosowanie α -adrenolityka i inhibitora 5α -reduktazy jest oczywista. Po raz pierwszy opublikowano skuteczność takiego leczenia w 1996 roku (37) i później zbadano ją w kilku randomizowanych próbach klinicznych (29, 30, 31). Badanie Lepora i wsp. wykazało, że poprawa w zakresie LUTS w grupie leczonych finasterydem i w grupie otrzymujących placebo była podobna, jednak wyraźnie mniejsza niż

w grupie leczonych terazosyną i w grupie leczonych dwoma lekami, przy czym stopień poprawy w dwóch ostatnich grupach był prawie taki sam (36). Wyniki MTOPS wykazały, że redukcja ryzyka progresji choroby w poszczególnych ramionach badania – doksazosyna, finasteryd, doksazosyna + finasteryd – w porównaniu z ramieniem placebo wynosi odpowiednio: 39, 34 i 67%. Zmniejszenie nasilenia LUTS oraz poprawa maksymalnego przepływu cewkowego były największe w ramieniu doksazosyna + finasteryd. Ostatecznie stwierdzono, że leczenie skojarzone jest uzasadnione ekonomicznie u chorych, u których występuje duże ryzyko progresji BPH (29). **Podsumowując dotychczasowe doświadczenie kliniczne związane z leczeniem skojarzonym, należy podkreślić, że wskazania do jego stosowania są ograniczone i występują jedynie u chorych, u których istotnemu zwiększeniu stercza towarzyszą nasilone objawy fazy napełniania pęcherza.** Decydując o zastosowaniu leczenia tego rodzaju trzeba uwzględnić jego koszt (najtańsze jest leczenie α -adrenolitykiem) oraz ewentualny zysk ekonomiczny, który można uzyskać dzięki zahamowaniu progresji BPH wskutek zastosowania inhibitora 5α -reduktazy.

LEKI HAMUJĄCE CZYNNOŚĆ MIĘŚNIA WYPIERACZA PĘCHERZA MOCZOWEGO (LEKI ANTYMUSKARYNOWE)

LUTS, zwłaszcza dotyczące fazy napełniania pęcherza, mogą być następstwem zaburzenia czynności pęcherza noszącej znamiona nadaktywności (OAB) (5). Odkrycie tej zależności stanowiło podstawę do rozpoczęcia stosowania leków antymuskarynowych do leczenia LUTS/BPH. Dotychczasowe doświadczenie pokazuje, że można je stosować nawet u chorych, u których występuje znaczna przeszkoda podpęcherzowa udokumentowana badaniem urodynamicznym, jednak nie należy ich podawać, jeśli maksymalny przepływ cewkowy nie przewyższa 2 ml/s i jeśli objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji wynosi ponad 200 ml. Zaleca się stosowanie tolterodyny lub solifenacyny, bowiem działania niepożądane pozostałych leków antymuskarynowych są zbyt nasilone (38). Profil działania tych leków determinuje spodziewane korzyści, dlatego objawami, które najczęściej ulegają poprawie jest nasilony częstomocz, parcia naglące, nietrzymanie moczu z parcia oraz nykturia (39). Wśród działań niepożądanych należy wymienić uczucie suchości w ustach, zatrzymanie wody w organizmie oraz zaparcie stolca. Dotychczas nie dysponujemy wynikami długoterminowych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania leków antymuskarynowych do leczenia LUTS/BPH dlatego wydaje się, że uzasadnione jest ich stosowanie w przypadku braku skuteczności α -adrenolityków, przy czym w toku leczenia trzeba starannie obserwować chorych i oznaczać u nich objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji.

Podjęto próby leczenia skojarzonego lekiem antymuskarynowym i lekiem α -adrenergicznym u chorych,

u których objawy OAB stanowiły element LUTS/BPH. W jednym spośród nich zastosowano doksazosynę lub propiverynę i doksazosynę (40), w innym tamsulosynę, tolterodynę lub oba leki jednocześnie, bądź placebo (41) zaś czas stosowania leków w badaniach nad wartością skojarzonego leczenia tego rodzaju był krótki (odpowiednio 8 i 12 tygodni). Wobec tego uzyskane wyniki mają wartość ograniczoną. **Niemniej, na ich podstawie można stwierdzić, że skojarzone leczenie farmakologiczne chorych dotkniętych LUTS/BPH i OAB jest bezpieczne, jednak na sformułowanie oceny ostatecznej trzeba jeszcze poczekać** (42, 43, 44).

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)

Istnienie zaburzeń wzrodu prącia (ED – *erectile dysfunction*) stwierdzono u nawet około 50% chorych odczuwających LUTS/BPH (45). **Najpopularniejszym sposobem leczenia większości chorych dotkniętych ED jest stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) – sildenafilu, tadalafilu lub wardenafilu** – które blokując działanie katalityczne PDE5 przyczyniają się do ograniczenia degradacji cGMP, co z kolei w obecności tlenu azotu (NO), powstającego pod wpływem syntetazy NO (NOS – *nitric oxide synthase*) będącej nieadrenergicznym i niecholinergicznym mediatorem aktywności mięśni gładkich, ułatwia rozluźnienie mięśni gładkich zatok ciał jamistych prącia i umożliwia wystąpienie wzrodu prącia lub go potęguje w warunkach stymulacji seksualnej. Poznanie mechanizmu działania inhibitorów PDE5 i ich wpływu na włókna mięśni gładkich, występujących także w sterczu i w pęcherzu, skłoniło do podjęcia prób zastosowania tych leków do leczenia LUTS/BPH. Wykazano, że każdy z inhibitorów PDE5 powoduje poprawę zarówno subiektywnych (I-PSS), jak i obiektywnych (np. Qmax) mierników mikcji (46, 47, 48). Podjęto także obiecujące próby jednoczesnego stosowania inhibitora PDE5 i α -adrenolityku do leczenia LUTS/BPH (49, 50).

Na podstawie skromnych, dostępnych danych można stwierdzić, że stosowanie inhibitorów PDE5 wywiera korzystny wpływ na LUTS/BPH oraz, że może znaleźć w przyszłości zastosowanie zwłaszcza u chorych, u których BPH i dolegliwościom od niego zależnym towarzyszy ED.

PODSUMOWANIE

Rolę α -1 adrenolityków w leczeniu LUTS/BPH poznano bardzo dobrze. Przydatność kliniczna tych leków została w pełni potwierdzona przez wiele dużych, kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją. Leki te charakteryzują się skutecznością i są obciążone niewielkim ryzykiem działań niepożądanych. Korzyść z leczenia α -1 adrenolitykami odnosi 60-80% chorych. Poprawa w zakresie LUTS dotyczy objawów i dolegliwości związanych z zarówno fazą gromadzenia moczu w pęcherzu, jak i fazą wydalania moczu z pęcherza, przy czym korzystniejszych wyników leczenia można się spodziewać u chorych, u których stercz jest powiększony nieznacz-

nie lub umiarkowanie. Zaletą tych leków jest wystąpienie wyraźnego efektu terapeutycznego w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się go przez cały czas leczenia.

Równie dobrze udokumentowano skuteczność leczenia chorych na BPH inhibitorami 5α -reduktazy. Leki te powodują nie tylko poprawę mierników subiektywnych i obiektywnych mikcji, ale także prowadzą do zmniejszenia objętości stercza i tym samym przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i wystąpienia potrzeby chirurgicznego leczenia BPH. Najkorzystniej jest zatem stosować je u chorych, u których w następstwie BPH doszło do co najmniej umiarkowanego powiększenia stercza, przy czym efekt działania tych leków ujawnia się po upływie nie mniej niż 3 miesięcy od rozpoczęcia ich stosowania.

Leczenie skojarzone α -1 adrenolitykiem i inhibitorem 5α -reduktazy jest postępowaniem korzystnym jedynie

u chorych, u których stercz jest znacznie powiększony i LUTS mają duże nasilenie.

Stosowanie leków antymuskarynowych wydaje się obiecujące jednak tylko u chorych, u których wśród LUTS/BPH występują także nasilone objawy nadaktywności pęcherza. Szczególnie interesujące jest kojarzenie stosowania tych leków z podawaniem α -1 adrenolityku.

Koncepcja leczenia LUTS/BPH lekami hamującymi aktywność enzymatyczną fosfodiesterazy typu 5, stosowanych klasycznie do leczenia dysfunkcji erekcyjnej, jest oryginalna i interesująca, w tym także w ujęciu leczenia skojarzonego z α -1 adrenolitykiem. Jednak liczba danych i wyników prób klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 u wybranych chorych na BPH jest jeszcze zbyt mała, aby na ich podstawie formułować wniośki ostateczne.

PIŚMIENNICTWO

- McNeal JE: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978; 15: 340-345.
- Roehrborn CG: Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008; 20 (Suppl 3): 11-18.
- Mark J, Speakman MJ: Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): More Than Treating Symptoms? *Eur Urol Supplements* 2008; 7: 680-689.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al.: The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynec* 2002; 187: 116-126.
- Maruschke M, Protzel C, Hakenberg OW: How to make diagnosis of benign prostatic disease. *Eur Urol Supplements* 2009; 8: 490-495.
- Franks LM: Benign prostatic hypertrophy: gross and microscopic anatomy. US Dept. of Health Education and Welfare. NIH Publications 1996; 63-76.
- Madersbacher S, Marberger M: Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999; 83: 227-237.
- Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al.: The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005; 174: 1887-1891.
- Neal DE, Ramsden PD, Sharples L et al.: Outcome of elective prostatectomy. *Brit Med J* 1989; 299: 762-767
- Shahin O: When to treat the prostate, the bladder, or both? *Eur Urol Supplements* 2008; 7: 690-695.
- Chute CG, Panser LA, Girman CJ et al.: The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150(1): 85-89.
- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ: High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469-471
- Pająk A, Borówka A: Częstość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn w wieku 50-79 lat. Wyniki pierwszych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce. *Urol Pol* 1998; 51 (supl. 1a); 10-11, abstr. 5.
- Kwias Z, Borówka A: Łagodny rozrost stercza – podstawowe wiadomości dla lekarza rodzinnego. *Przewodnik Lekarza* 2001; 10: 116-126.
- Chapple CR, Roehrborn CG: A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006; 49: 651-658.
- Dobruć J, Borówka A, Chłosta P et al.: Znaczenie efektu placebo i efektu nocebo w badaniach nad skutecznością leczenia farmakologicznego chorych na łagodny rozrost stercza. *Urol Pol* 2004; 57 (4): 21-31.
- Vela-Navarrete R, Gonzalez-Enguita C, Garcia-Cardoso JV et al.: The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992-2002). *BJU Int* 2005; 96: 1045-1048.
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R: Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006; 50: 969-980.
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R: Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006; 50: 969-80.
- Madersbacher S: Urodynamics prior to prostatectomy: pro. *Eur Urol* 2004; 45: 557-600.
- Michel M, Rosette J: Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Supplements* 2009; 8: 496-503.
- Marks L, Gittelmann MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G: Rapid efficacy of the highly selective alpha 1A-adrenoceptor antagonists silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634-2640.
- Montorsi F: Profile of silodosin. *Eur Urol Supplements* 2010; 9: 491-495.
- Chang DF, Campbell JR: Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.
- Avisar R, Weinberger D: Intraoperative floppy iris syndrome: possible relationship with alpha-1 adrenergic receptor antagonists. *IMAJ* 2009; 11: 42-44.
- Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN et al.: Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 814-819.
- Dorsam J, Altwein J: 5 alpha-reductase inhibitor treatment of prostatic diseases: background and practical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12: 130-136.
- Nickel JC: Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Reviews in Urology* 2004; 6 Suppl 9: 31-39.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O et al.: Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-2398.

30. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P et al.: Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119-126.
31. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J 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 CombATstudy. *Eur Urol* 2010; 57: 123-131.
32. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P 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: 557-563.
33. Naslund MJ, Miner M: A review of the clinical efficacy and safety of 5-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29: 17-25.
34. Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al.: Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2005; 74(1): 51-53.
35. Donohue JF, Sharma H, Abraham R et al.: Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002; 168: 2024-2026.
36. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 215-224.
37. Lopor H, Williford WO, Barry MJ et al.: The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hypertrophy. *N Engl J Med* 1996; 335: 533-539.
38. Borkowski A, Sosnowski M, Wolski Z et al.: Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. *Przegląd Urologiczny* 2011; 2(66) suplement: 1-12.
39. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R et al.: Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 68: 328-332.
40. KS, Choo MS, Kim DY et al.: Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005; 174: 1334-1338.
41. Kaplan SA: Update on the American Urological Association guidelines for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2006; 8(Suppl. 4): S10-S17.
42. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ et al.: Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989; 320: 1120-1144.
43. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA et al.: Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol* 1996; 155: 595-600.
44. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ et al.: Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000; 163: 107-113.
45. Kohler T, McVary K: The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 2009; 55: 38-48.
46. McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL et al.: Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177(3): 1071-1077.
47. Stief CG, Porst H, Neuser D et al.: A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53: 1236-1244.
48. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mbousa A et al.: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228-1234.
49. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-1723.
50. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G et al.: Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009; 6: 544-552.

otrzymano/received: 25.01.2012

zaakceptowano/accepted: 29.02.2012

Adres/address:

*Tomasz Szopiński

ul. Zdrojowa 58, 02-927 Warszawa

tel.: +48 604-552-764

e-mail: tomasz@urologia.waw.pl