

Kombinovaná farmakoterapie symptomů dolních cest močových

MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU

Urocentrum Praha

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Farmakoterapie představuje účinnou léčbu u většiny pacientů se symptomy dolních cest močových (LUTS). Úvodní monoterapie však nemusí vést k dostatečnému ovlivnění LUTS, a tím zlepšení kvality života. K dispozici máme přípravky z více lékových skupin, které lze k dosažení co nejlepšího léčebného efektu účinně kombinovat. Text nabízí přehled aktuální farmakoterapie LUTS se zaměřením na kombinovanou léčbu.

Klíčová slova: symptomy dolních cest močových, LUTS, farmakoterapie, kombinovaná léčba.

Combination pharmacotherapy of lower urinary tract symptoms

Pharmacotherapy represents an effective treatment for most patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). However, initial monotherapy may not lead to sufficient impact on LUTS and thus improvement in quality of life. We have medications from different drug groups, which can be effectively combined to achieve the best possible treatment effect. This text offers an overview of current pharmacotherapy of LUTS with focus on combination therapy.

Key words: lower urinary tract symptoms, LUTS, pharmacotherapy, combination treatment.

Jako symptomy dolních cest močových (lower urinary tract symptoms, LUTS) označujeme souhrnný název pro obtíže spojené s plněním a vyprazdňováním močového měchýře. Prevalence LUTS je vysoká a narůstá s věkem. Vzhledem k demografickému vývoji populace lze do budoucna předpokládat nárůst nákladů na léčbu LUTS (1).

LUTS bývají u mužů tradičně spojovány se subvezikální obstrukcí (bladder outlet obstruction, BOO) nejčastěji benigním zvětšením prostaty (benign prostatic obstruction, BPO). Pojem benigní hyperplazie prostaty (benign prostatic hyperplasia, BPH) popisuje histologické změny žlázy – proliferaci žlázek přechodné a periuretrální zóny, bez korelátu s klinickými obtížemi. Diferenciální diagnostika vzniku LUTS je široká, mnohdy s prostatou nesouvisí a jejich vznik je podmíněn řadou dalších příčin – např. dysfunkcí močového měchýře, jinými funkční-

mi či anatomickými abnormitami urogenitálního traktu. LUTS ovlivňuje medikace (např. užívání diuretik) či souběžná interní onemocnění (např. podíl interních komorbidit na nočním močení). Léčba a diagnostika LUTS patří do rukou specialisty, urologa.

Současná medicína disponuje širokou škálou léčebných možností ovlivnění LUTS – od pozorného sledování, přes farmakologickou až po chirurgickou léčbu. U řady mužů nejsou příznaky natolik závažné, aby vyžadovaly léčbu. V případě obtěžujících symptomů, které nejsou zvládnutelné režimovými opatřeními, je indikována farmakoterapie, ve které se uplatňují přípravky z více lékových skupin (Tab. 1) (1, 2). Léčba je typicky dlouhodobá.

Alfa-1 blokátory

Lékem první volby jsou u většiny mužů alfa-1 blokátory. Výhodou je jejich rychlý

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(1):16-21
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.012>
Článek přijat redakcí: 6. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 1. 2024

MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU
marcela.fontana@fnmotol.cz

Tab. 1. Přehled farmakoterapie symptomů dolních cest močových (LUTS); upraveno dle EAU guidelines (1) a SmPC jednotlivých přípravků (2)

Zástupci	Mechanismus účinku	Nežádoucí účinky	Klinické poznámky
Alfa-1 blokátory			
Doxazosin Alfuzosin Terazosin Tamsulosin Silodosin	Relaxace hladké svaloviny prostaty, uretry a hrdla měchýře blokádou α -1 adrenergických receptorů	Hypotenze ■ hl. ortostatická při zahájení léčby (hl. neselektivní přípravky – doxazosin, terazosin) Tachykardie Poruchy ejakulace ■ pokles množství až úplná absence ejakulace (hl. uroselektivní přípravky – tamsulosin, silodosin) Peroperační syndrom vlající duhovky ■ popsáno u tamsulosinu, platí pro všechny zástupce	Velimí rychlý nástup účinku (dny až týdny) Neovlivňují další progresi onemocnění Alfuzosin vhodný při přání zachování ejakulace Vhodné užívat navečer ke snížení rizika hypotenze
Inhibitory 5-alfa-reduktázy			
Dutasterid Finasterid	Inhibice přeměny testosteronu na dihydrotestosteron, snížením proteosyntézy a indukci apoptózy dochází ke zmenšení objemu žlázy	Snížení libida Poruchy erekce a ejakulace Gynekomastie	Nástup účinku za 6–12 měsíců Zpomalení progresu onemocnění Finasterid snižuje hypervaskularizaci prostaty Pokles PSA až o 50 % Nevhodné u dárců krve a mužů plánujících s partnerkou graviditu
Anticholinergika			
1. Generace: Oxybutinin Trospium Propiverin 2. Generace: Tolterodin Fesoterodin Solifenacin Darifenacin	Snížení kontraktility detruzoru blokádou M2 a M3 muskarinových receptorů	Sucho v ústech Suché oči Nauzea Obstipace	Pomalý nástup účinku (týdny až měsíce) Riziko zhoršení evakuace měchýře Riziko zhoršení kognitivních funkcí ■ bezpečnější přípravky – trospium, tolterodin, darifenacin KI – glaukom s uzavřeným úhlem, myastenia gravis Léčbu nutně zahájit přípravkem 1. generace
Beta-3-mimetika			
Mirabegron	Přímá relaxace hladké svaloviny detruzoru stimulací beta-3 adrenergických receptorů, snížení kontrakcí detruzoru v průběhu plnicí fáze, bez ovlivnění kontraktility při mikci	Tachykardie Bolesti hlavy Hypertenze	Pomalý nástup účinku (týdny až měsíce) KI – nekorigovaná hypertenze Není variantou první volby
Inhibitory fosfodiesterázy typu 5			
Tadalafil	Snížení tonu hladké svaloviny močového měchýře, prostaty a uretry vlivem zvýšení cGMP; zlepšení prokrvení pánevní oblasti	Flush Bolesti hlavy Nauzea Bolesti zad a svalů	Bez negativního vlivu na ejakulaci Současné zlepšení erekce Bez úhrady z veřejného zdravotního pojištění

nástup účinku, ke zlepšení mikčních i urgentních symptomů dochází již v řádu několika dní (3). Alfa-1 blokátory zlepšují skóre IPSS (International Prostatic Symptom Score) o 30–40 % a $Q_{\max}$ o 20–25 %. Účinnější jsou u mužů s menší prostatou (<40 ml). Tyto léky nemají vliv na další průběh onemocnění (1).

Inhibitory 5-alfa-reduktázy

U mužů se středně těžkými až těžkými LUTS a velikostí prostaty >40 ml je výhodná léčba inhibitory 5-alfa-reduktázy (5ARI). Efekt léčby nastupuje nejdříve za 6 měsíců. Při dlouhodobém užívání (2–4 roky) dochází k redukci objemu žlázy, zlepšení IPSS skóre o 15–30 % a $Q_{\max}$ o 1,5–2 ml/s (4, 5). U prostaty <40 ml nebyla prokázána vyšší účinnost finasteridu

oproti placebo, ovšem příznivý efekt dutasteridu byl zjištěn i u menších žláz (30–40 ml). Léčba 5ARI účinně zpomaluje progresi onemocnění – snižuje riziko akutní retence moči a nutnost operační léčby (1).

Kombinovaná léčba

Alfa-1 blokátor a inhibitor 5-alfa-reduktázy

Tato kombinace účinně spojuje výhody obou lékových skupin – rychlou úlevu od obtíží (alfa-1 blokátory) a snížení rizika progresu onemocnění (5ARI).

Dlouhodobé výsledky (4 roky) studií MTOPS a CombAT ukazují, že kombinovaná léčba je účinnější oproti monoterapii ve zlep-

šení LUTS a $Q_{\max}$. Je rovněž superiorní oproti monoterapii alfa-1 blokátorem ve snížení rizika akutní retence moči i nutnosti chirurgického výkonu (4, 6). Studie MTOPS prokázala u dlouhodobé kombinované léčby finasterid + doxazosin snížení rizika progresu onemocnění až o 66 % v porovnání s placebem a finasteridem/doxazosinem v monoterapii. Finasterid (v kombinaci či monoterapii) oproti doxazosinu účinně snižoval riziko akutní retence moči či nutnost operace (6). Výsledky studie CombAT ukazují na snížení rizika retence moči až o 68 % a nutnosti operačního zákroku o 71 % u kombinované terapie dutasteridem + tamsulosinem v porovnání s tamsulosinem v monoterapii (4, 5). Rovněž studie CONDUCT (tamsulosin + dutasterid vs.

placebo/tamsulosin) prokázala zlepšení LUTS při podání kombinované léčby a shodně i snížení rizika progresu onemocnění (7).

Léčba ovšem bývá spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Typické nežádoucí účinky obou lékových skupin se sdružují. Ve srovnání s jednotlivou monoterapií bývají poruchy ejakulace u kombinované léčby až 3× častější (8).

Hodnocen byl i vliv ukončení podávání alfa-1 blokátoru po minimálně 6měsíčním podávání v kombinaci s 5ARI. Barkin et al. došli k závěru, že ukončení podávání tamsulosinu po 6 měsících kombinované léčby s dutasteridem nebylo u téměř tří čtvrtin sledovaných mužů spojeno se zhoršením LUTS (9). Novější studie rovněž dokládá, že ukončení léčby tamsulosinem po devíti měsících kombinované léčby (tamsulosin + finasterid) nevedlo ke zhoršení LUTS (10).

Praktické poznámky. Kombinovaná léčba je vhodná především u mužů se středně těžkými až těžkými LUTS na podkladě BPO s rizikem progresu onemocnění (např. prostata > 40 ml, vyšší postmikční reziduum, pokročilý věk, vyšší hodnota PSA a další). Tato léčba je účinnější oproti monoterapii ve zlepšení LUTS a parametrů uroflowmetrie (zejména Q_{max}) a prevenci progresu onemocnění. Nevýhodou je vyšší výskyt nežádoucích účinků. Léčba je vždy dlouhodobá. U mužů se středně těžkými LUTS je na zvážení vysazení alfa-1 blokátoru po minimálně šesti měsících kombinované léčby (1).

Alfa-1 blokátor a anticholinergikum

Inhibicí kontrakce detruzoru anticholinergika účinně zmírňují urgentní symptomy, které často bývají pro nemocné nejvíce obtěžující (1, 11). Původně byla vyvinuta k ovlivnění urgentních příznaků (dráždivý močový měchýř, overactive bladder, OAB) u žen, ukázaly se účinné i u mužů, především u těch s malým objemem prostaty bez přítomnosti BOO. U starších mužů by anticholinergika v monoterapii měla být užívána obezřetně pro riziko zhoršení evakuace měchýře (1).

Léčba alfa-1 blokátorem a močovým spazmolytikem je vhodná u mužů, kteří udávají obtěžující jak mikční, tak urgentní příznaky. Efekt léčby alfa-1 blokátorem v kombinaci s anticholinergikem u mužů s BPO v kombinaci

s OAB hodnotila řada studií – a to jak v rámci iniciální kombinované léčby, tak při adjustaci léčby anticholinergikem u těch, u kterých při monoterapii alfa-1 blokátory přetrvávaly urgentní symptomy. Přidání anticholinergika do kombinace účinněji snižuje urgence, urgentní úniky, frekvenci močení a počet nykturií, zlepšuje IPSS skóre i kvalitu života v porovnání s monoterapií alfa-1 blokátorem (1, 12, 13). Vyšší profit kombinované léčby byl prokázán u mužů s delší dobou trvání urgentních příznaků a malým objemem prostatické žlázy (1).

Obávanou komplikací léčby anticholinergiky je zhoršení evakuace močového měchýře a nárůst postmikčního rezidua při BPO. Výsledky dostupných studií ukazují, že při užívání anticholinergika v kombinaci alfa-1 blokátorem je zvýšení rezidua nesignifikantní, riziko retence moči je malé a léčba není spojena se zhoršením Q_{max} (1, 13, 14). Rozsáhlá metaanalýza 16 studií hodnotící 3 548 mužů s BPO/LUTS potvrdila pozitivní efekt kombinované léčby na zmírnění urgentní symptomatologie, aniž by došlo k výraznému zhoršení mikčních parametrů (15). Většina studií však byla provedena u mužů s malým postmikčním reziduem a Evropská urologická společnost (EAU) ve svých doporučeních uvádí vhodnost častější kontroly rezidua (1). Při kombinované léčbě se setkáváme s typickými nežádoucími účinky obou lékových skupin, nejčastěji je uváděna suchost v ústech. Při kombinované léčbě je četnost poruch ejakulace vyšší v porovnání s monoterapií alfa-1 blokátory (1).

Praktické poznámky. Kombinovaná léčba je vhodná u mužů se středními až závažnými LUTS, je účinnější ve zmírnění urgentní symptomatologie (urgence, urgentní úniky, polakisurie, nykturie) v porovnání s alfa-1 blokátory v monoterapii. Pro kombinovanou léčbu lze použít jakékoli zástupce obou léčebných skupin. Fixní kombinace je dostupná s tamsulosinem 0,4 mg a solifenacinem 6 mg, kterou je možné předepsat u mužů s BPO a urgentními symptomy již v případě nedostatečného léčebného efektu alfa-1 blokátoru v monoterapii bez nutnosti předchozí léčby přípravkem z první generace anticholinergik. Anticholinergika ani v kombinaci s alfa-1 blokátory nejsou vhodná u pacientů s nedostatečnou evakuací močového měchýře (postmikční reziduum > 150 ml) (1).

Alfa-1 blokátor a beta-3 mimetikum

Mirabegron, vysoce selektivní agonista beta-3 adrenergických receptorů, je nejnovějším lékem s k ovlivnění symptomů OAB. Přímo relaxací hladké svaloviny močového měchýře uvolňuje detruzor v průběhu plnění, zvyšuje jímající kapacitu měchýře a prodlužuje interval mezi mikcemi. Na rozdíl od anticholinergik neovlivňuje kontraktilitu detruzoru při mikci a léčba není spojena s nárůstem postmikčního rezidua. Dlouhodobé studie o účinnosti a bezpečnosti u mužů nejsou k dispozici, ale dostupné výsledky ukazují, že se jedná o slibný lék (1). U mužů se častěji uplatňuje v kombinované léčbě.

Vliv přidání mirabegronu při přetrvávajících urgentních symptomech u nemocných léčených tamsulosinem byl předmětem studie MATCH. Navýšení léčby vedlo ke statisticky významnému snížení frekvence mikce, rovněž došlo ke zlepšení IPSS (16). Studie PLUS hodnotila vliv přidání mirabegronu ke stávající léčbě tamsulosinem u 676 mužů s BPO/OAB. Adjustace léčby byla spojena se snížením frekvence močení a urgencí. Efekt na zlepšení IPSS skóre rovněž nebyl statisticky významný (17). Komparativní studie hodnotící efekt přidání mirabegronu vs. fesoterodinu ke stávající léčbě silodosinem prokázala superioritu fesoterodinu na zlepšení urgentní symptomatologie (18). Další komparativní studie mirabegron vs. solifenacin ukázala srovnatelnou účinnost obou přípravků při lepší snášenlivosti mirabegronu (19).

Tolerabilita mirabegronu je obecně dobrá, zmíněné studie uvádí nežádoucí účinky pro mirabegron typické (tachykardie, bolesti hlavy, nazální kongesce) (2). Zhoršení Q_{max} ani nárůst postmikčního rezidua nebyl pozorován (1).

Praktické poznámky: Mirabegron představuje nejnovější alternativu k ovlivnění symptomů OAB. K dispozici jsou zatím pouze krátkodobé studie, které prokázaly snížení frekvence mikce a zlepšení urgencí. Mirabegron je vždy až možností další volby při nesnášenlivosti (nutnost přerušování léčby pro významné vedlejší účinky) nebo nedostatečné účinnosti (snížení urgentních nebo inkontinentních epizod o méně než 50 % a počet mikcí o méně než 20 %) anticholinergik v neretardovaných lékových formách.

INZERCE

Inhibitor fosfodiesterázy typu 5 ev. s alfa-1 blokátorem či inhibitorem 5-alfa-reduktázy

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i) jsou pro svou bezpečnost, účinnost a dobrou tolerabilitu lékem prvním volby u poruch erekce. Inhibicí enzymu fosfodiesteráza typu 5 dochází ke zvýšení koncentrace cyklického guanosinmonofosfátu, který zprostředkovává relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles a nástup erekce. Rovněž snižuje tonus hladké svaloviny močového měchýře, prostaty a uretry a zlepšuje prokrvení oblasti pánve. Tadalafil 5 mg je jako jediný zástupce této lékové skupiny schválen k dennímu užívání i v léčbě LUTS. Jeho pravidelné užívání vede ke zlepšení IPSS skóre, ovšem bez vlivu na Q_{max} (20). U sexuálně aktivních mužů je pravidelné podávání tadalafilu 5 mg spojeno se zlepšením LUTS i erektilní funkce. Zdá se, že z léčby profitují nejvíce mladší muži (1, 21). Dlouhodobá data jsou však omezena pouze na jednu studii s ročním sledováním (22).

Ve studiích byla hodnocena i kombinovaná léčba PDE5i a alfa-1 blokátorem, kde bylo prokázáno zlepšení skóre IPSS i IIEF (International Index of Erectile Function) a Q_{max} v porovnání s alfa-1 blokátorem v monoterapii (1, 23).

K dispozici je i studie zkoumající efekt kombinované léčby tadalafil 5 mg s 5ARI, konkrétně finasteridem. U tohoto lékového spojení v časných fázích bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení LUTS, ale i kvality života za současného zlepšení erektilní funkce (24).

Praktické poznámky. K léčbě LUTS je schválen pouze tadalafil 5 mg určený k dennímu podávání. Léčba je vhodná u mužů se středními až závažnými symptomy LUTS s/bez erektilní dysfunkce. Dlouhodobá data o účinnosti tohoto typu léčby ale chybí. Léčba PDE5i ani v indikaci LUTS není hrazena z veřejného

zdravotního pojištění. S příchodem generik náklady na léčbu poklesly, nadále však nejsou nezanedbatelné.

Vzhledem k častému výskytu LUTS a ED je třeba zmínit bezpečnost současného podání PDE5i s alfa-1 blokátory. Přesto, že obě lékové skupiny působí vazodilatačně, současné podání nezvyšuje riziko nežádoucích účinků spojených s hypotenzí. Bezpečné je zvolit uroselektivní alfa-1 blokátor (silodosin, tamsulosin) a redukovat počáteční dávku PDE5i (1).

Kombinovaná léčba s desmopresinem

Noční polyurie je definována jako nadměrná produkce moči v průběhu spánku. S věkem narůstá podíl nočního močení k celkové diuréze během 24 hodin. Vedle interních komorbidit bývá nejčastější příčinou snížení sekrece antidiuretického hormonu (ADH). Podání desmopresinu, analoga ADH, před spaním snižuje tvorbu moči v průběhu noci až o 40 %, snižuje tak nucení na močení a počet nykturií (25, 26). Klinický efekt trvá 8–12 hod. Předpokladem léčby je omezení příjmu tekutin 1 hodinu před a 8 hodin po podání přípravku, příjem tekutin v tomto období nesmí přesáhnout 200 ml. K dispozici je perorální přípravek k sublinguálnímu podání.

Při dodržování tekutinové restrikce je léčba dobře tolerovaná a relativně bezpečná. Nejnebezpečnější komplikací je hyponatremie s iontovou dysbalancí, ke které jsou náchylnější starší pacienti (25, 26).

U nemocných s LUTS a noční polyurií je možná kombinace vazopresinu s dalšími přípravky, zejména alfa-1 blokátory (11).

Praktické poznámky. Desmopresin, ať již v kombinaci, či samostatně, představuje účinnou léčbu noční polyurie po vyloučení kardiologické etiologie, dekompenzace

diabetu, poruch spánku a po urologickém vyšetření, které vyloučilo sníženou funkční kapacitu močového měchýře a obstrukci močových cest s postmiktickým reziduem. Pacienty je třeba poučit o nutnosti tekutinové restrikce. Doporučená denní dávka je 60 µg před spaním. Při nedostatečné účinnosti lze dávku v týdenních intervalech navýšit na 120 µg a následně až na 240 µg. Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů starších 65 let. Před případným zahájením léčby je nutné změřit natreremii, měření pak zkontrolovat 3 dny po zahájení léčby či po zvýšení dávky. Léčba desmopresinem je kontraindikována při srdeční insuficienci či jiných onemocněních vyžadujících léčbu diuretiky, dále u nemocných s renální insuficiencí, známou hyponatremií či syndromem nepřiměřené sekrece ADH (SIADH) (2). Největší efekt léčby lze očekávat u pacientů s normální kapacitou močového měchýře a významnou noční polyurií (25).

Závěr

Jednotlivé LUTS se velmi často kombinují a úvodní farmakologická léčba nemusí být spojena s dostatečnou úlevou od obtěžujících symptomů. Často až kombinovaná léčba vede ke zmírnění symptomatologie a zlepšení kvality života. Nejčastější kombinací je spojení alfa-1 blokátoru s inhibitorem 5-alfa-reduktázy, které výhodně kombinuje jejich doplňující se vlastnosti – rychlý nástup účinku a ovlivnění progresu onemocnění. Přetrvávající symptomy OAB bývají často opomíjené, přitom i zde máme k dispozici účinné alternativy jejich ovlivnění. Na druhou stranu je potřeba připomenout, že ne všechny symptomy jsou zvládnutelné pouze farmakoterapií a opakovaná neúspěšná adjustace léčby může vést k zameškání vhodného období k provedení operačního výkonu.

LITERATURA

1. Cornu J-NL, Gravas S, Hashim H, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. Arnheim: EAU Guidelines Office; 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>.
2. SPC jednotlivých léků, dostupné z Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. SÚKL: ©2010 [cit. 12.12.2023]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
3. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourology and Urodyn.* 2008;27(3):226-230.

4. 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 CombAT study. *Eur Urol.* 2010;57(1):123-131.
5. Roehrborn CG, Lukkariinen O, Mark S, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int.* 2005;96(4):572-577.
6. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, 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(25):2387-2398.
7. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int.* 2015;116(3):450-459.

8. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6):1554-1566.
9. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol.* 2003;44(4):461-466.
10. Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J.* 2008;2(1):16-21.
11. Matoušková M, Hanuš T. Kombinovaná léčba u symptomů dolních močových cest a benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi.* 2011;12(1):7-11.
12. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, et al. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. *Curr Urol Rep.* 2015;16(9):60.
13. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013;64(6):1003-1012.
14. Drake MJ, Oelke M, Snijder R, et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS™ for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170726.
15. Kim HJ, Sun HY, Choi H, et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169248.
16. Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, et al. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). *Eur Urol Focus.* 2020;6(4):729-737.
17. Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron versus Placebo Add-On Therapy in Men with Overactive Bladder Symptoms Receiving Tamsulosin for Underlying Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Phase 4 Study (PLUS). *J Urol.* 2020;203(6):1163-1171.
18. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol.* 2017;35(5):827-838.
19. Soliman MG, El-Abd SA, Tawfik AM, et al. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol.* 2021;39(6):2049-2054.
20. Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, et al. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int.* 2020;125(5):718-724.
21. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, 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(3):667-673.
22. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, 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(7):1110-1116.
23. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61(5):994-1003.
24. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(3):727-733.
25. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2007;52(1):221-229.
26. Drlík P. Nykturie – současné možnosti terapie. *Urol. praxi.* 2010;11(4):176-179.