

Role alfa-blokátorů v rámci terapie obstrukční uropatie

MUDr. Roman Staněk

Urologické oddělení, Slezská nemocnice Opava

Obstrukční uropatie je pojem, který můžeme použít pro klinické a objektivní stavy, jako obstrukce horních močových cest nebo jako subvezikální obstrukce, tedy obstrukce dolních močových cest. V obou případech ve farmakoterapii používáme alfa-blokátory. V této práci se zmíním o roli alfa-blokátorů při terapii subvezikální obstrukce vyvolávající symptomy dolních močových cest (ve zkratce LUTS) a dále pak použití alfa-blokátorů při terapii obstrukce horních močových cest urolitiázou.

Klíčová slova: alfa-blokátory, obstrukční uropatie horních močových cest, symptomy dolních močových cest – LUTS.

Role of alpha blockers in treating obstructive uropathy

Obstructive uropathy is a term that can be used for clinical and objective conditions, such as upper urinary tract obstructions or subvesical obstructions, i.e. lower urinary tract obstructions. In both cases, alpha blockers are used in pharmacotherapy. This article discusses the role of alpha blockers in treating subvesical obstructions causing lower urinary tract symptoms (commonly abbreviated as LUTS) as well as the use of alpha blockers in treating upper urinary tract obstructions due to urolithiasis.

Key words: alpha blockers, upper urinary tract obstruction, lower urinary tract symptoms.

Úvod

Alfa-blokátory jsou blokátory postsynaptických receptorů alfa 1, které jsou především rozmístěny v urotraktu v oblasti proximální uretry, v močovém měchýři (1) a ureteru. Alfa receptory ovlivňují tonus hladké svaloviny. Výsledkem jejich aktivace je zvýšení tonu vnitřního svěračního mechanismu hrdla močového měchýře a stah svaloviny v ureteru. Jejich blokádou dochází naopak k relaxaci svaloviny v místech významné koncentrace alfa 1 receptorů. Alfa 1 receptory v urotraktu dělíme na další subtypy jako jsou: alfa 1A, které dominují v hrdle močového měchýře a v prostatické uretře respektive v prostatě. Dále to jsou alfa 1B receptory v cévách a alfa 1D receptory v oblasti detruzoru a především v distálním močovodu. Postsynaptické alfa 1 receptory hrají významnou úlohu i v cévním systému a ve svalovině oční čočky. Dále se vyskytují v pilomotorických svalech a v neposlední řadě

v srdečním svalu. Jejich aktivací pak dochází ke zvýšení periferní rezistence cév, zvýšení krevního tlaku a mydriáze, a zvýšení kontraktility srdečního svalu. Z tohoto důvodu farmakologie zaměřená na blokádu funkce alfa 1 receptorů vede k uvolnění hrdla močového měchýře a zlepšení průtokových parametrů, včetně klinického zlepšení symptomatologie dolních močových cest. Díky relaxaci hladké svaloviny v oblasti distálního ureteru působením alfa-blokátorů zvyšujeme pravděpodobnost spontánního odchodu konkrementů. Obecná charakteristika rozložení alfa 1 receptorů v ostatních orgánech vysvětluje nežádoucí účinky farmakoterapie. Ty jsou závislé na farmakologické dávce a na selektivitě daného preparátu. Rozlišujeme tak neselektivní alfa-blokátory, které dnes nejsou v urologii používány, ale daly základ k dalšímu výzkumu. Později došlo k vývoji selektivních alfa-blokátorů, které jsou již využívány pro terapii symptomatologie

dolních močových cest (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms). Další významnou indikací alfa-blokátorů je dosažení spontánního odchodu konkrementu za použití farmakoterapie. Jejich užití současně s NSAD a spasmolytiky jako tzv. MET (Medical Expulsion Therapy). Je třeba připomenout, že mezi alfa-blokátory patří také celá řada antipsychotik.

Historie alfa-blokátorů

Již v roce 1976 byl k léčbě symptomů BPH doporučen fenoxibenzamin (neselektivní alfa-blokátor). V roce 1979 M. Caine v placebem kontrolované studii potvrdil efektivitu fenoxibenzaminu pro léčbu BPH (2).

V roce 1987 bylo publikováno několik malých studií o prazosinu a jeho využití v terapii BPH. Prazosin se však na trhu neuchytil pro časté vedlejší účinky (3), byť se jednalo o první selektivní, krátkodobě působící alfa-blokátor.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Roman Staněk, roman.stanek@snopava.cz

Slezská nemocnice Opava, Olomoucká 470/86, 746 01 Opava

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(4): 150–154

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2020

Tab. 1. Míra vypuzení konkrementů z distálního ureteru u pacientů léčených alfa-1 blokátorem ve srovnání s pacienty léčenými standardní medikamentózní expulzní terapií bez alfa-1 blokátoru

Studie	Míra vypuzení konkrementů z distálního ureteru (%)		
	Pomocí alfa-1 blokátoru	Bez alfa-1 blokátoru	Hodnota P
Cervenakov I et al. ¹⁷	80,4	62,8	N/A
Dellabella M et al. ¹⁸	100	70	0,001
Resim S et al. ¹⁹	86,6	73,3	0,196
De Sio M et al. ²⁰	90	58,7	0,01
Yilmaz E et al. ²¹	79,31 (tamsolusin) 78,57 (terazosin) 75,86 (doxazosin)	53,57 53,57 53,57	0,03 0,03 0,04
Porpiglia F et al. ²²	85	43	< 0,01
Dellabella M et al. ²³	97,1	64,3	< 0,0001

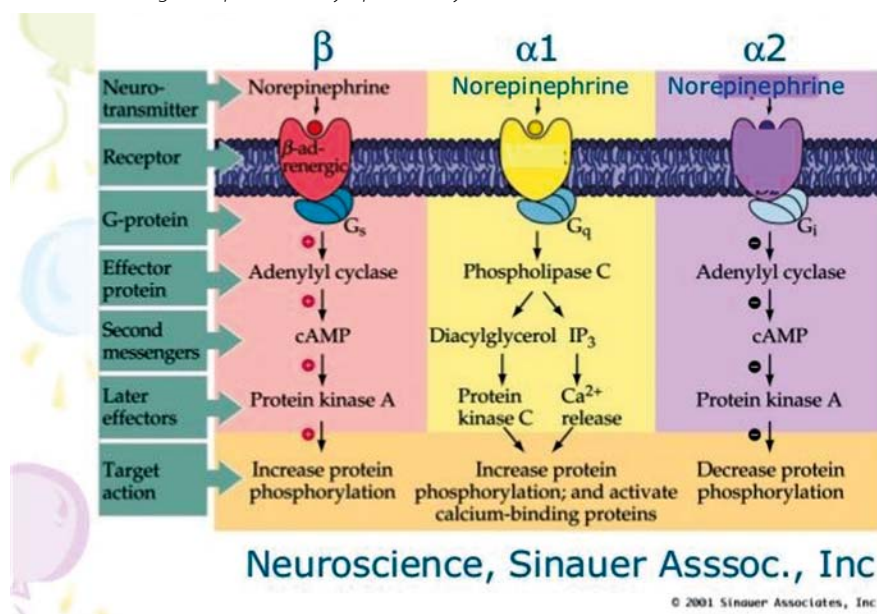
N/A – není k dispozici

Tab. 2. Čas do vypuzení konkrementů z distálního ureteru u pacientů léčených alfa-1 blokátorem ve srovnání s pacienty léčenými standardní medikamentózní expulzní terapií bez alfa-1 blokátoru

Studie	Čas do vypuzení konkrementů z distálního ureteru		
	Pomocí alfa-1 blokátoru	Bez alfa-1 blokátoru	Hodnota P
Dellabella M et al. ¹⁸	65,7 d	111,1 h	0,02
De Sio M et al. ²⁰	4,4 d	7,5 d	0,005
Yilmaz E et al. ²¹	6,31 d (tamsolusin) 5,75 d (terazosin) 5,93 d (doxazosin)	10,54 d 10,54 d 10,54 d	0,04 0,03 0,03
Porpiglia F et al. ²²	7,9 d	12 d	< 0,02
Dellabella M et al. ²³	72 h	120 d	< 0,0001

Tab. 3. Srovnání vedlejších účinků alfa-blokátorů

Vedlejší účinek	Terazosin (24)	Doxazosin (25)	Alfuzosin (26)	Tamsulosin (27)	Silodosin (28)
Závratě	5,9%	15–20 %	2%	5%	0,6–2,1 %
Únava	4,6%	8–10%	-	2–3%	-
Periferní otoky	3,1 %	-	-	-	-
Periferní otoky	1,4%	8%	0,7%	-	1,1 %
Retrográdní ejakulace	1,2 %	-	-	6–11 %	22–27%

Obr. 1. Adrenergic receptors in the sympathetic system

Prvním selektivním dlouhodobě působícím alfablokátorem je terazosin, o jehož účincích byla publikována první data v roce 1992 Leporem (4). Dalším preparátem na trhu byl

doxazosin, o kterém byla publikována první data v roce 1995 (5).

Obě tato léčiva výrazně snižovala krevní tlak, zvláště u pacientů s méně korigovaným krevním

tlakem, ale studie ALLAHAT (6) neprokázala jejich efektivitu v terapii hypertenzní nemoci. Z dostupných dat s ohledem na terapii hypertenze jsou alfa-blokátory indikovány až jako čtvrtý krok v léčbě torpidní hypertenze v kombinované terapii.

Leporova skupina byla také u vývoje tamsulosinu, nyní jednoho z nejrozšířenějších alfa-blokátorů (přínejmenším na českém farmakologickém trhu). První klinická data byla publikována jako III. fáze multicentrické studie již v roce 1998 (7).

V roce 1996 byla publikována první in vivo studie s Alfuzosinem (8).

A v roce 2001 byla popsána efektivita Alfuzosinu v SR formě (srovnání 2,5 mg versus 10 mg) (9). Mimo jiné byl prokázán nižší výskyt retrográdní ejakulace oproti tamsulosinu.

Poslední z obvykle užívaných selektivních alfa 1 blokátorů je silodosin, který byl FDA (10) schválen k použití v roce 2008, nicméně již v roce 2006 bylo jeho použití schváleno v Japonsku.

Existenci alfa receptorů v distálním močovodu popsal Malin (11) v roce 1970. Sigala pak popsal maximální koncentraci alfa 1D receptorů v distálním močovodu (12).

Mechanismus působení

Jak již bylo řečeno, alfa-blokátory blokují postsynaptické receptory odpovědné za kontrikci hladké svaloviny a jejich bloádou dochází k relaxaci hladké svaloviny. S ohledem na rozložení subtypů receptorů pak dochází ke klinickému efektu. Z hlediska subvezikální obstrukce se jedná především o alfa-receptory umístěné v oblasti prostatické uretry a hrdla močového měchýře, které jsou odpovědné za obstrukční symptomatologii LUTS, tedy především selektivní alfa 1A receptory. Blokátory alfa 1 receptorů působí na postsynaptické alfa 1 receptory v adrenergických synapsích sympatiku. Mediace efektu sympatiku je zajištěna norepinefrinem a následně cestou postsynaptických alfa 1 receptorů je aktivován systém fosfolipázy vedoucí k fosforylaci proteinů a aktivaci kontrakce svalových vláken. Navázáním alfablokátorů na alfa 1 receptor je zastaven proces fosforylace, a tím kontrakce, a dochází tak k relaxaci (13) (obr. 1).

Klinika

Blokátory alfa receptorů, především Alfa 1A, 1D díky své maximální koncentraci v oblasti prostatické uretry, hrdla močového měchýře a distálního močovodu jsou důležité pro zajištění relaxace těch-

Tab. 4. Forest plot grafy srovnávající výsledky mezi skupinou s alfa-1 blokátorem a skupinou s placebem; mezi hodnocené výsledky patří skóre příznaků močových cest (A), maximální průtok (B), reziduální objem moči (C) a nežádoucí příhody (D) (29)
SD – směrodatná odchylka; CI – interval spolehlivosti; df – stupeň volnosti

Skóre příznaků močových cest

Studie nebo podskupina	Alfa-blokátor			Placebo			Váha	Rozdíl průměru M-H, Random, 95 % CI	Poměr šancí	
	Údálosti	SD	Celkem	Údálosti	SD	Celkem			M-H, Random, 95 % CI	
Lee, 2018	-8,1	8,3	79	-7,6	3	75	17,6 %	-0,50 (-2,45; 1,45)		
Lepor, 1995	-2,7	1,5	15	-2	1,4	14	29,4 %	-0,70 (-1,76; 0,36)		
Low, 2008	-11,7	1,3	40	-9,48	1,2	40	36,9 %	-2,22 (-2,77; -1,67)		
Pummangura, 2007	-5,6	6,3	65	-2,6	6,1	68	16,1 %	-3,00 (-5,11; -0,89)		
Celkem (95 % CI)			199			197	100 %	-1,60 (-2,68; -0,51)		

Heterogenita: $\tau^2 = 0,75$; $\chi^2 = 9,28$; $df = 3$ ($P = 0,03$); $I^2 = 68 \%$

Test celkového vlivu: $Z = 2,88$ ($P = 0,004$)

Maximální průtok

Studie nebo podskupina	Alfa-blokátor			Placebo			Váha	Rozdíl průměru M-H, Random, 95 % CI	Poměr šancí	
	Údálosti	SD	Celkem	Údálosti	SD	Celkem			M-H, Random, 95 % CI	
Lee, 2018	3,7	6,6	79	5,2	8,6	75	10,4 %	-1,50 (-3,93; 0,93)		
Lepor, 1995	-1	3	15	-2	2,9	14	13,4 %	1,00 (-1,15; 3,15)		
Low, 2008	3,98	2,4	40	3,85	2,1	40	63,2 %	0,13 (-0,86; 1,12)		
Pummangura, 2007	1	4,2	65	1,1	8,1	68	13,0 %	-0,10 (-2,28; 2,08)		
Celkem (95 % CI)			199			197	100 %	0,05 (-0,74; 0,83)		

Heterogenita: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 2,36$; $df = 3$ ($P = 0,50$); $I^2 = 0 \%$

Test celkového vlivu: $Z = 0,12$ ($P = 0,91$)

Postmikční reziduum

Studie nebo podskupina	Alfa-blokátor			Placebo			Váha	Rozdíl průměru M-H, Random, 95 % CI	Poměr šancí	
	Údálosti	SD	Celkem	Údálosti	SD	Celkem			M-H, Random, 95 % CI	
Lee, 2018	-18,46	42,29	79	-23,25	46,86	75	46,0 %	4,79 (-9,33; 18,91)		
Lepor, 1995	-28,65	9,06	40	-9,11	10,18	40	54,0 %	1,00 (-23,76; 3-15,32)		
Celkem (95 % CI)			199			115	100 %	-8,32 (-32,11; 15,42)		

Heterogenita: $\tau^2 = 267,69$; $\chi^2 = 10,47$; $df = 1$ ($P = 0,001$); $I^2 = 90 \%$

Test celkového vlivu: $Z = 0,69$ ($P = 0,49$)

Nežádoucí příhody

Studie nebo podskupina	Alfa-blokátor		Placebo		Váha	Poměr šancí M-H, Random, 95 % CI	Poměr šancí	
	Údálosti	Celkem	Údálosti	Celkem			M-H, Random, 95 % CI	
Lee, 2018	39	79	26	75	37,1 %	1,84 (0,96; 3,51)		
Lepor, 1995	7	15	2	15	19,7 %	6,50 (1,05; 40,13)		
Low, 2008	16	40	23	40	33,3 %	0,49 (0,20; 1,20)		
Pummangura, 2007	2	70	0	70	10,0 %	5,15 (0,24; 109,15)		
Celkem (95 % CI)		203		200	100 %	1,69 (0,56; 5,08)		
Údálosti celkem	64		51					

Heterogenita: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 2,36$; $df = 3$ ($P = 0,50$); $I^2 = 0 \%$

Test celkového vlivu: $Z = 0,12$ ($P = 0,91$)

to anatomických struktur, a tím zajištění lepšího průtoku respektive průchodu. Klinicky tedy využíváme alfa-blokátory v terapii LUTS (14), především při etiologii způsobené BPH, zvětšením prostaty, kde se alfa-blokátory podílejí na ovlivnění LUTS v tzv. dynamické složce léčby (15). (Statická složka, tj. velikost prostaty je ovlivňována blokátory 5alfa reduktázy.) Z dostupných studií vyplývá, že ovlivňují především symptomatologii, kterou hodnotíme především za pomoci dotazníků (IPSS). Kromě sub-

jektivního efektu ovlivňují i průtokové parametry, především Q_{max} jakožto objektivní veličinu. Při PQ studiích však nebyl prokázán efekt na změny v obstrukční křivce, tedy tam, kde již parametry tlakově průtokových studií vykazují obstrukční parametr (16), nedošlo ke zlepšení (17). Proto alfablokátory v případě obstrukce již nemají významný efekt a je lépe zvažovat v léčbě chirurgický přístup.

Pokud se týká použití alfablokátorů v řešení spontánního odchodu konkrementů z distální-

ho močového, pak existují data, která podporují jejich užití v rámci kombinované terapie MET (Medical Expulsion Therapy). Díky relaxačnímu účinku na hladkou svalovinu distálního močového, díky významné koncentraci receptorů alfa 1, v něm dochází ke zvýšení pravděpodobnosti spontánního odchodu konkrementu. Použití alfa 1 blokátorů je jednou ze součástí terapie obstrukční uropatie vyvolané odchodem konkrementu. Z pohledu ureterální obstrukce, vy-

volané odchodem konkrementu a spasmem ureterální hladké svaloviny nás zajímají především receptory umístěné v oblasti distálního močovodu. Použití alfa 1 blokátorů zvyšuje o 65 % pravděpodobnost odchodu konkrementu proti kontrolní skupině, která léky nedostala (18).

Vzhledem k nejvyšší koncentraci alfa 1D receptorů v distálním močovodu se jeví MET a použití alfablokátorů jako výhodné především v případě distální ureterolitíazy. Tamsulosin (19) patří mezi nejčastěji studované alfa-blokátory v případě MET.

Spontánní odchod konkrementu po podání tamsulosinu byl zaznamenán ve studii Lipkina a kolektivu 80,4 %, oproti placebo 62,8 % a zkracuje dobu odchodu konkrementu (tabulka 1, 2 – převzato z Lipkin M, Shah O. The Use of Alpha-Blockers for the Treatment of Nephrolithiasis 2006; 8(4): S35).

Použití alfa blokátorů zkracuje dobu expulze, a zvyšuje pravděpodobnost odchodu ureterálních konkrementů. Je zajímavé, že metaanalýza Hollingswortha prokázala, že vyšší efektivitu má použití expulzní terapie u větších konkrementů > 5 mm bez rozdílu na poloze (proximální versus distální ureter). I když jsou výsledky z metaanalýzy jednoznačné, připouští autoři možné ovlivnění výsledků nedostupností rtg vyšetření (CT) v některých klinických studiích (20).

Efektivita

Z komparativních studií nevyplývá, že by měl některý z léků vyšší efektivitu v terapii při

posuzování IPSS a Qm. V zásadě jsou si účinky selektivních i superselektivních preparátů velmi blízké. Liší ale ve výskytu nežádoucích účinků, které následně ovlivňují volbu daného preparátu s ohledem na komorbiditu případně výskyt nežádoucích účinků při samotné terapii (21).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky alfa-blokátorů vyplývají z jejich koncentrace v různých tkáních (22), především v cévách. Jedná se především o vazodilataci, která může vyvolat následně ortostatické kolapsové stavy, bolesti hlavy, pokles tlaku, dále pak peroperační syndrom plovoucí čočky po operaci katarakty (floppy iris syndrom).

Přehledná tabulka dodává informace o jednotlivých lécích (23) (tabulka 3).

Souhrnně lze říci, že z běžných selektivních alfa-blokátorů je nejmenší výskyt nežádoucích účinků zaznamenán u tamsulosinu a jeho retardované formy. Při použití této molekuly dominuje ve výskytu nežádoucích účinků především retrográdní ejakulace. Tento nevýznamný nežádoucí účinek má vliv na sexuální život a vzhledem k tomu, že indikace k terapii LUTS je obvykle ve věkové kategorii, kde se již vyskytují poruchy sexuálních funkcí, je třeba při indikaci k léčbě LUTS, která je obvykle dlouhodobá, brát ohled na tuto komplikaci. Jinak je tomu v případě indikace při ureterální, kde očekáváme kratší dobu medikace a kde vzhledem k dys-

komfortu a bolestem neočekáváme sexuální aktivitu muže. Dalším významně používaným preparátem na našem trhu je alfuzosin a doxazosin, jejichž spektrum nežádoucích účinků je uvedeno v tabulce 3.

Použití alfa-blokátorů u žen

Pro použití alfa blokátorů u žen při symptomech dolních močových cest není mnoho klinických dat. Také v současnosti ani pojišťovací systém České republiky léčbu alfablokátory u žen nehradí. Nicméně existují práce, které potvrzují účinnost alfablokátorů na symptomy dolních močových cest u žen. Výsledky těchto prací a především metaanalýzy přesvědčují, že efekt alfablokátorů na symptomy močových cest u žen je signifikantní. Nicméně z dat vyplývá, že jejich užití neovlivňuje Qm ani postmikční reziduum. Dle forrest plotu převzatého z první metaanalýzy – viz obr., z čehož je zřetelné, že nejvýznamnější ovlivnění ve sledovaných parametrech se týká IPSS (29).

Souhrn

Alfa-blokátory mají významnou úlohu v léčbě LUTS nejen u mužů. Významnou úlohu sehrávají při konzervativní terapii ureterálních konkrementů, především v případě jejich lokalizace v distálním močovodu.

Autor prohlašuje, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Fitzpatrick D, Purves D, Augustine G. Table 20: 2. Neuroscience (3rd ed.). Sunderland, Mass: Sinauer. Chou EC, Capello SA, Levin RM, Longhurst PA (2003). Excitatory α 1-adrenergic receptors predominate over inhibitory β -receptors in rabbit dorsal detrusor. J. Urol 2004; 170(6 Pt 1): 2503–2507.
2. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Br J Urol. 1978; 50(7): 551–554.
3. Kirby RS, Coppinger SW, Corcoran MO, Chapple CR, Flannigan M, Milroy EJ. Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo-controlled study. Br J Urol 1987; 60(2): 136–142.
4. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, Moon T, Leifer G, Madsen P. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992; 148(5): 1467–1474.
5. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. J Urol 1995; 154(1): 105–109.
6. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2000; 283(15): 1967–1975.
7. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology 1998; 51(6): 892–900.
8. Kenny BA, Miller AM, Williamson IJ, O'Connell J, Chalmers DH, Naylor AM. Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha 1 adrenoceptor antagonists at prostatic alpha 1 adrenoceptors: binding, functional and in vivo studies. Br J Pharmacol 1996; 118(4): 871–878.
9. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. Eur Urol 2000; 37(3): 306–313.
10. Drugs.com, Watson Announces Silodosin NDA Accepted for Filing by FDA for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Retrieved 2008–02–13.
11. Malin JM, Deane RF, Boyarsky S. Characterisation of adrenergic receptors in human ureter. Br J Urol 1970; 42: 171–174.
12. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. NeuroUrol Urodynamics 2005; 24: 142–148.
13. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
14. Dvořáček J. Kombinovaná léčba benigní hyperplazie prostaty. Urol. praxi 2012; 13(4): 148–153.
15. Žemličková B, Čechová M. Benigní hyperplazie prostaty – aktuální možnosti farmakoterapie, rizika a limity spojené s léčbou. Urol. praxi 2019; 20(4): 161–165.
16. Barendrecht MM, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? NeuroUrol Urodyn 2008; 27: 226.
17. Kortmann BB, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. Urology 2003; 62: 1.
18. Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet 2006; 368: 1171–1179.
19. Lipkin M, Shah O. The Use of Alpha-Blockers for the Treatment of Nephrolithiasis 2006; 8(4): S35.
20. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MAM, Sukuma S, Yan P, Kuntz GM, Dahm P. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 355: i6112. doi: 10.1136/bmj.i6112.
21. Novák K. Terapie non-neurogenních poruch mikce u mužů. Urol. praxi 2011; 12(3):
22. Veselský Z, Višňovský, Jurášková B, Macek P, Förstl M, Prošvic P. Volba inhibitoru alfa1 adrenergického receptoru v současné terapii benigní hyperplazie prostaty a hypertenze. Urol. praxi 2004; 3: 108–111.

23. Unnikrishnan R, Nima Almassi MD, Khaled Fareed MD. Benign prostatic hyperplasia: Evaluation and medical management in primary care Cleveland Clinic. *Journal of Medicine* January 2017; 84(1) 53–64.
24. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1467–1474.
25. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995; 154: 110–115.
26. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634–2640.
27. Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93–01 Study Group. *J Urol* 1998; 160: 1701–1706.
28. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634–2640.
29. Do Kyung Kim, Joo Yong Lee, Jae Hung Jung, Jae Heon Kim, Yoon Soo Hah, Chang Hee Hong, Kang Su. Alpha-1 Adrenergic Receptor Blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis Cho5 *Int Neurourol J* 2019; 23(1): 56–68.