

УРОСЕЛЕКТИВНЫЕ АЛЬФА-БЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-295-300

УДК: 616-08-039.73

Кривобородов Г.Г.^{1,2}, Ефремов Н.С.^{1,2}, Ширин Д.А.², Гонтарь А.А.², Ткачева О.Н.²

¹ Кафедра урологии и андрологии л/ф ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) часто встречаются у пожилых мужчин. Стандартная и медленно высвобождающая формы тамсулозина (ОКАС), являющиеся блокаторами уроселективных альфа_{1A}-адренорецепторов, – наиболее часто назначаемые лекарственные препараты для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ. Как стандартный тамсулозин, так и тамсулозин ОКАС улучшают качество жизни пациентов, снижают средний балл IPSS на 30–40% и увеличивают максимальную скорость потока мочи на 20–25%. Уроселективность тамсулозина и система медленного высвобождения ОКАС обеспечивают минимальный вазодилатирующий эффект и, соответственно, низкий риск падений в результате ортостатической гипотензии. Таким образом, тамсулозин является препаратом выбора для лечения СНМП у пожилых мужчин с ДГПЖ с точки зрения эффективности и максимальной безопасности.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевыводящих путей; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; уроселективные альфа-1а адrenoблокаторы; ортостатическая гипотензия.

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С., Ширин Д.А., Гонтарь А.А., Ткачева О.Н. Уроселективные альфа-блокаторы в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023; 4(16): 295–300. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-295-300

UROSELECTIVE α_{1A} -ADRENOCEPTOR ANTAGONIST TAMSULOSIN IN TREATMENT LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Krivoborodov G.G.^{1,2}, Efremov N.S.^{1,2}, Shirin D.A.², Gontar A.A.², Tkacheva O.N.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) is a common condition in older man. Uroselective α_{1A} -adrenoceptor (AR) antagonists tamsulosin and tamsulosin modified release (OCAS) are the most frequently prescribed medications for the men with LUTS due to BPH. Both tamsulosin and tamsulosin OCAS improve the patients disease-specific quality of life, reduce IPSS by approximately 30–40% and increase Qmax by approximately 20–25%. The high selectivity of tamsulosin to α_{1A} -adrenoceptor and slow release system OCAS provide a minimal vasodilating effect and correspondingly low risks of falls. These benefits are important in the treatment of LUTS in older men.

Keywords: lower urinary tract symptoms; benign prostatic hyperplasia; uroselective α_{1A} -adrenoceptor antagonist; orthostatic hypotension.

For citation: Krivoborodov G.G., Efremov N.S., Shirin D.A., Gontar A.A., Tkacheva O.N. Uroselective α_{1A} -Adrenoceptor Antagonist Tamsulosin in Treatment Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 4(16): 295–300. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-295-300

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из наиболее распространённых заболеваний мужчин пожилого возраста. До недавнего времени широко использовался термин «аденома предстательной железы», однако сегодня подавляющее большинство специалистов признают определение «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» как наиболее полно отражающее сущность заболевания и его гистологическую картину. В возрасте моложе 30 лет гистологические признаки ДГПЖ обычно отсутствуют, тогда как она имеет место примерно у 30% мужчин старше 50 лет и у 90% мужчин после 80 лет [4]. При этом у значительного числа мужчин старше 50 лет имеет место увеличение размера простаты за счет ДГПЖ [4,2]. Существует точка зрения, что во многом здоровье и качество жизни мужчин старше 50 лет зависят от сердечно-сосудистых заболеваний, ДГПЖ, эректильной дисфункции и депрессии [3].

ДГПЖ — полиэтиологическое заболевание. В его патогенезе играют роль гормональные (андрогенно / эстрогенный сигнальный путь) и генетические факторы, стромально-эпителиальные взаимодействия и факторы роста, простатическая конгестия, тканевая гипоксия, оксидативный стресс, хроническое воспаление ткани предстательной железы и др. [4]. Совокупность действия указанных факторов приводит к сдвигу тканевого равновесия в предстательной железе (ПЖ) в сторону пролиферации. Морфологически это проявляется неопролиферацией стромальной и железистой ткани с формированием новых железистых структур и представляет собой местный процесс, характеризующийся узлообразованием.

Исследования показали, что рост ДГПЖ начинается в периуретральной и транзитной зонах ПЖ, где образуются первичные узелки гиперплазии. Это может быть связано с тем, что периферическая зона ПЖ развивается и регулируется под контролем андрогенов, тогда как центральная зона более чувствительна к влиянию эстрогенов. Проплиферация железистого эпителия вторична и индуцируется предшествующими стромальными изменениями [4].

По мере своего развития ДГПЖ приводит к увеличению в размерах предстательной железы, сдавливает собственную ткань простаты и нередко простатический отдел уретры, приводя к его сужению и деформации. Последнее обстоятельство вызывает инфравезикальную обструкцию (ИВО), что в свою очередь вызывает каскад последовательных изменений функции и анатомии нижних мочевыводящих путей и проявляется различными видами нарушений акта мочеиспускания.

Статический компонент ИВО обусловлен механическим сдавливанием простатического отдела уретры гиперплазированной тканью. При этом происходит ответная реакция гладкомышечных волокон пузырно-уретрального сегмента в виде

их гипертрофии и сокращения, что обуславливает динамический компонент ИВО. Оба варианта ИВО вызывают обструктивные симптомы нарушения акта мочеиспускания [5].

ИВО также вызывает последовательные структурные изменения в стенке мочевого пузыря. На ранних сроках имеет место гипертрофия мышечных волокон и снижение порога возбуждения рецепторов мочевого пузыря. Гипертрофия мышечных волокон детрузора вызывает значительное повышение внутридетрузорного давления во время мочеиспускания. Это обеспечивает полное опорожнение мочевого пузыря, несмотря на сужение и деформацию простатического отдела уретры. Повышенная возбудимость рецепторов приводит к появлению выраженного позыва к акту мочеиспускания даже при небольших объёмах наполнения мочевого пузыря и является причиной так называемых urgentных симптомов нарушения акта мочеиспускания.

По мере прогрессирования ИВО происходят фиброзно-склеротические процессы и значимое уменьшение числа рецепторов в стенке мочевого пузыря. Это сопровождается снижением выраженности позыва к акту мочеиспускания и сократительной способности детрузора. Силы сокращения детрузора недостаточно для преодоления ИВО, что приводит к появлению остаточной мочи (более 50 мл после мочеиспускания).

В дальнейшем возможна полная декомпенсация сократительной способности детрузора, что сопровождается появлением большого объёма остаточной мочи (хроническая задержка мочи). При объёме последней более 2/3 (175–200 мл) цистометрической ёмкости мочевого пузыря возможно нарушение опорожнения верхних мочевыводящих путей и их расширение (уретрогидронефроз), а также почечная недостаточность. Нередко при большом объёме остаточной мочи имеет место парадоксальная ишурия (недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря) — выделение мочи по каплям в промежутках между актами самостоятельного мочеиспускания, которое происходит небольшими порциями и не приводит к полному опорожнению мочевого пузыря.

Вышеописанные анатомо-функциональные изменения мочевыводящих путей при ДГПЖ соответствуют классификации, предложенной Гюйоном ещё в XIX веке: 1 стадия — симптомы нарушения акта мочеиспускания и отсутствие остаточной мочи; 2 стадия — появление остаточной мочи; 3 стадия — парадоксальная ишурия, хроническая задержка мочи, почечная недостаточность.

Клиническими проявлениями ДГПЖ являются различные варианты нарушения акта мочеиспускания. В последние годы предложен термин симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП), включающий различные расстройства акта мочеиспускания, вызванные нарушением функции накопления и / или опорожнения мочевого пузыря.

Выделяют симптомы нарушения накопления мочи в мочевом пузыре (ургентные), симптомы нарушения опорожнения мочевого пузыря (обструктивные) и симптомы после мочеиспускания (постмикционные).

Нарушение фазы накопления мочи в мочевом пузыре включает частое (ранее, чем через 2 часа после последнего) мочеиспускание, ургентное (трудно воздержаться при позыве) мочеиспускание вплоть до ургентного недержания мочи и ноктурию (пробуждение для мочеиспускания во время сна).

Под обструктивными симптомами понимают прерывистое мочеиспускание, слабую струю мочи и необходимость натуживаться, чтобы начать мочеиспускание.

Симптомы после мочеиспускания включают ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и подкапывание мочи после акта мочеиспускания (6).

СНМП встречаются примерно у 30–50% мужчин с увеличением предстательной железы вследствие доброкачественной гиперплазии. В таких случаях используют термин клиническая форма ДГПЖ. Это свидетельствует о том, что отсутствует четкая корреляция между объемом гиперплазированной простаты и наличием СНМП (7). Скорее

всего, вероятность развития СНМП зависит от формы роста гиперплазированной ткани ПЖ. В тех случаях, когда ДГПЖ значительно сдавливает простатический отдел уретры, она вызывает ИВО и СНМП.

Диагностика при клинической форме ДГПЖ предполагает достаточно простой перечень амбулаторных методов обследования, которые могут быть проведены, в случае отсутствия уролога, врачом общей практики или гериатром. Вначале необходимо выявить наличие и вид СНМП, определить их тяжесть и влияние на качество жизни. Для оценки СНМП используют Международную шкалу оценки симптомов со стороны простаты (International Prostatic Symptom Score — I-PSS). Её заполнение при оценке жалоб мужчины на нарушения акта мочеиспускания является обязательным и строго рекомендовано урологическими сообществами. В стандартном варианте опросник I-PSS состоит из 8 вопросов. 7 вопросов включают СНМП (4 обструктивных и 3 ургентных) и оценку степени их выраженности от 0 до 5 и один вопрос касается влияния СНМП на качество жизни пациента (8).

Общая сумма баллов IPSS отражает тяжесть выраженности симптомов: от 0 до 7 — легкая, от 8 до 19 — умеренная и более 20 — тяжелая (рис. 1).

| Шкала I-PSS | Никогда | Реже, чем 1 раз из пяти | Реже, чем в половине случаев | Примерно в половине случаев | Чаше, чем в половине случаев | Почти всегда |
|--|-----------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Симптомы опорожнения | | | | | | |
| 1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания? | | | | | | |
| 2. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание? | | | | | | |
| 3. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи. | | | | | | |
| 4. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание? | | | | | | |
| Симптомы накопления | | | | | | |
| 5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания? | | | | | | |
| 6. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания? | | | | | | |
| 7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться? | Нет | 1 раз | 2 раза | 3 раза | 4 раза | или более раз |
| Суммарный балл по I-PSS = | | | | | | |
| Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания | | | | | | |
| 8. Как бы вы отнеслись к тому, что Вам пришлось бы жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни? | Прекрасно | Хорошо | Удовлетворительно | Смешанное чувство | Неудовлетворительно | Плохо |
| Индекс оценки качества жизни L= | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | | | | | Очень плохо |

Рисунок 1. Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (I-PSS)

На следующем этапе оценивают наличие и степень нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей и при необходимости определяют объём предстательной железы. Ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема остаточной мочи является простым и неинвазивным способом выявления ДГПЖ (характерные ультразвуковые признаки гиперплазии, вызывающие увеличение объёма простаты, — норма 24–28 мл). Отсутствие остаточной мочи свидетельствует о сохранённой эвакуаторной способности мочевого пузыря даже при наличии обструкции (сдавления) уретры. Аппаратами для ультразвукового исследования в настоящее время обеспечены практически все медицинские учреждения. Методика вышеуказанного ультразвукового исследования проста и ею владеют все врачи ультразвуковой диагностики. Эти обстоятельства позволяют рекомендовать данный метод для обязательного использования в клинической практике, как на этапе первичного обследования, так и при динамическом контроле эффективности назначенного и проводимого лечения.

Анализ мочи (тест-полоска или микроскопия осадка) необходим во всех случаях для исключения инфекции мочевыводящих путей как причины нарушений акта мочеиспускания. Простатспецифический антиген плазмы крови следует определять у мужчин со средними и тяжёлыми СНМП, так как при уровне общего ПСА более 1,4 нг/мл имеют место хорошие результаты применения ингибиторов 5 альфа-редуктазы. В каждом случае, когда уровень общего ПСА составляет более 4 нг/мл, необходима консультация уролога для исключения рака простаты. Уже этого простого первичного обследования, которое может быть выполнено врачом общей практики на этапе амбулаторного обследования, в большинстве случаев достаточно для определения тактики лечения пожилого мужчины с СНМП.

Лечение пожилых мужчин с жалобами на СНМП в последние годы претерпело значительные изменения. Ещё в конце двадцатого века каждый раз, когда пожилой мужчина предъявлял жалобы на нарушения акта мочеиспускания, считали, что это вызвано ДГПЖ. Таким пациентам выполняли оперативное вмешательство по удалению ДГПЖ. Сегодня, согласно рекомендациям урологических сообществ, оперативное вмешательство, направленное на устранение ДГПЖ, выполняется только при отсутствии эффекта медикаментозного лечения или по абсолютным показаниям, таким как: камни мочевого пузыря, хроническая задержка мочи и почечная недостаточность, кровотечение из расширенных вен шейки мочевого пузыря и клинически значимая рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. Это вызвано тем, что в последние годы были созданы лекарственные

препараты с различным механизмом действия, которые позволяют устранять не только urgentные и обструктивные СНМП, но и уменьшать ИВО, расслабляя гладкомышечные волокна пузырно-уретрального сегмента и даже уменьшить в размерах ДГПЖ. Более того, накопленный опыт длительного применения различных по механизму действия медицинских препаратов в рамках широкомасштабных и плацебо контролируемых клинических исследований свидетельствует о хороших отдалённых результатах медикаментозного лечения СНМП. Также достоверно доказано снижение риска развития острой задержки мочеиспускания и опасности подвергнуться оперативному вмешательству по причине ДГПЖ.

У пожилых мужчин с лёгкими СНМП (I-PSS меньше 8) и при отсутствии остаточной мочи возможно динамическое наблюдение. Оно предполагает периодическое мониторирование (I-PSS и остаточная моча) и рекомендации по образу жизни. Динамическое наблюдение считается возможным вариантом для многих мужчин с лёгкими СНМП. Примерно у 85% таких мужчин нет отрицательной динамики в течение года наблюдения и низкий риск иметь острую задержку мочеиспускания. При сроке наблюдения в 5 лет необходимость в лечении отмечена только у 21% больных [9].

При умеренных и тяжёлых СНМП, снижающих качество жизни мужчины с ДГПЖ, показано медикаментозное лечение, выбор которого зависит от вида симптомов. При изолированных обструктивных и сочетанных (обструктивных и ирритативных) симптомах с преобладанием обструктивных при любых размерах простаты и объёме остаточной мочи менее 100 мл препаратами первой линии лечения являются альфа1-адреноблокаторы.

Настоящим революционным достижением в лечении СНМП у пожилых мужчин с ДГПЖ явились данные клинических исследований успешного применения альфа1-адреноблокаторов. Механизм действия альфа-адреноблокаторов заключается в блокаде альфа1А-адренорецепторов, расположенных в пузырно-уретральном сегменте. Это препятствует воздействию эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки предстательной железы, что приводит к снижению их тонуса и уменьшению динамического (спастического) компонента ИВО [10]. Клиническим проявлением такого механизма действия является улучшение уродинамики и симптомов нижних мочевыводящих путей.

Выделяют два вида альфа1-адреноблокаторов, а именно уроселективные и неуроселективные. Уроселективные действуют преимущественно только на альфа1А-адренорецепторы пузырноуретрального сегмента и не связываются с альфа1В-адренорецепторами сосудов, блокада которых приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления. Неуроселективные

альфа1-адреноблокаторы действуют на оба подтипа адренорецепторов. Длительное время в клинической практике использовали как неуроселективные, так и уроселективные альфа1-адреноблокаторы. Многие врачи даже назначали неуроселективные альфа1-адреноблокаторы для одновременного лечения СНМП и артериальной гипертензии. Однако значимые побочные эффекты и осложнения показали пагубность такого подхода, а в последующем заставили полностью отказаться от нейроселективных и перейти к использованию только уроселективных альфа1А-адреноблокаторов, так как артериальная гипотензия в том числе и при перемене положения тела (ортостатическая) — основная причина падений пожилых мужчин с возможными тяжёлыми и потенциально смертельно опасными осложнениями (11, 12). В крупном когортном анализе мужчин в возрасте старше 66 лет приём альфа-адреноблокаторов сопровождался риском падений и переломов, вероятнее всего, вследствие артериальной гипотензии. В связи с этим гериатрические сообщества рекомендуют использовать только уроселективные альфа-адреноблокаторы для лечения обструктивных СНМП у мужчин пожилого возраста.

Помимо артериальной гипотензии, наиболее частыми побочными эффектами альфа-блокаторов являются астения и головокружение [13].

Тамсулозин является первым уроселективным альфа-адреноблокатором для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ, и поэтому он наиболее изучен. Опыт его применения по этим показаниям составляет более 25 лет.

Он выпускается в виде препарата ОМНИК и ОМНИК ОКАС. ОКАС — уникальная технология доставки лекарственного препарата. Она позволяет создать непрерывное высвобождение тамсулозина на протяжении всего желудочно-кишечного тракта и обеспечивает медленное поступление препарата в сосудистое русло, независимо от времени приема пищи и содержания воды в различных отделах ЖКТ. Это позволяет равномерно распределить концентрацию тамсулозина в течение суток, избегая пика концентрации, что обеспечивает длительную эффективность, в том числе и ночью, и снижение возможных побочных явлений. Вышеуказанные свойства гарантируют благоприятный профиль безопасности, в том числе и в отношении сердечно-сосудистой системы.

Существует ряд работ, свидетельствующих о сохранении эффекта лечения тамсулозином при непрерывном использовании в течение 8–10 лет [13,14]. Это говорит о его хорошей переносимости и отсутствии эффекта «привыкания». Альфа-адреноблокаторы по праву считаются препаратами «скорой медицинской помощи» при лечении обструктивных СНМП, так как они обеспечивают быстрое улучшение симптомов, а именно в течение первых 4 недель после их назначения. Именно это свойство позволяет рассматривать данные

лекарственные средства как препараты первой помощи при СНМП. В настоящее время известно, что они снижают СНМП в среднем 35–40% и увеличивают максимальную скорость потока мочи в среднем на 20–25%. Альфа-блокаторы одинаково эффективны при легких, средних и тяжелых СНМП, и их эффективность не зависит объема простаты и возраста больного [15]. Необходимо помнить, что положительное действие альфа-блокаторов прекращается после их отмены. Поэтому их необходимо принимать постоянно. В тоже время отсутствие эффекта на протяжении 12 недель лечения свидетельствует о необходимости использования альтернативных методов лечения.

Среди всех альфа-блокаторов только уроселективный альфа-блокатор ОМНИК ОКАС показывает статистически достоверное уменьшение эпизодов ноктурии по сравнению с плацебо [16].

Принимая во внимание уроселективность тамсулозина, доказана возможность его применения в качестве препарата для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ и артериальной гипертензией, поскольку сочетанное применение тамсулозина не влияет на фармакокинетику нифедипина, эналаприла или атенолола (часто используются в лечении артериальной гипертензии) и имеет благоприятный профиль безопасности. В частности, клинически значимых межгрупповых различий в показателях АД, частоте пульса, ЭКГ, Холтеровского мониторирования и побочных эффектов выявлено не было [17].

Очень часто альфа-адреноблокаторы используют с другими лекарственными средствами для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ. Так, при объеме простаты более 40 мл и уровне общего ПСА более 1,5 нг/мл целесообразно назначение ингибиторов 5 альфа редуктазы (для снижения риска прогрессии ДГПЖ) в комбинации с тамсулозином [18].

У пожилых мужчин с сочетанием ургентных и обструктивных СНМП хороший эффект может быть получен от медикаментозного лечения агонистами бета3-адренорецепторов мочевого пузыря в сочетании с тамсулозином [19].

Таким образом, у пожилых мужчин с ДГПЖ без значимого нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей необходимо использовать уроселективные альфа-адреноблокаторы (тамсулозин) в качестве монотерапии при обструктивных СНМП или в комбинации с агонистами бета 3-адренорецепторов мочевого пузыря при сочетании обструктивных и ургентных нарушений акта мочеиспускания. В результате увеличения средней продолжительности жизни и, соответственно, числа мужчин с ДГПЖ и СНМП врачи различных специальностей, включая гериатров, могут принимать самое активное участие в лечении такой категории больных. При отсутствии положительного эффекта лекарственной терапии показано дальнейшее обследование у уролога с возможным выполнением оперативного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; № 132 (3): 474-479
2. Jacobsen S.J., Girman C.J., Lieber M.M. Natural history hyperplasia. *Urology*. 2001;58 (6 Suppl 1):5-16
3. Raymond Rosen, Jens Altwein, Peter Boyle, Roger S. Kirby, B. Lukacs, Eric Meuleman, Michael P. O'Leary, Paolo Puppo, Chris Robertson, Francois Giuliano, Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7), *European Urology*, Volume 44, Issue 6, 2003, Pages 637-649
4. Аденома простаты. Урология. Национальное руководство. Ред. Н.А. Лопаткин. М.: Гэотар-Медиа, 2009; с. 852-889
5. Abrams P., de la Rosette J., Griffiths D., Koyanagi T., Nordling J., Park Y-C., Schafer W., Zimmern P. The diagnosis of bladder outlet obstruction: Urodynamics. In: Cockett AT, Khouri S, Aso Y, Chatelain C., Denis L., Griffiths K., Murphy G. (eds). *Proceedings of the 3rd International Consultation on BPH*. Paris, SCI, 1995, с. 299-356
6. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. – 2003 Jan; 61(4):37-49
7. Gravas J.N., Cornu M., Gacci C. et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS EAU guidelines. – 2021
8. Barry M.J., Fowler F.J. Jr., O'Leary M.P., Bruskewitz R.C., Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; № 148 (5):549-57
9. Kirby R.S. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. – 2000;56:3
10. Michel M.C. et al. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate // *Br J Pharmacol*. – 2006;147 Suppl 2:88
11. Barendrecht M.M. et al. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system // *BJU Int*. – 2005.95 Suppl 4:19
12. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*. – 2008 Oct;62(10):1547-1549
13. Efficacy and safety of adrenergic α -1 receptor antagonists in older adults: a systematic review and meta-analysis supporting the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing Felix Mansbart^{1*}, Gerda Kienberger¹, Andreas Sönnichsen² and Eva Mann³. *BMC Geriatrics* (2022) 22:771
14. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N Engl J Med*. – 2003 Dec;349(25):3287-2398
15. Djavan B., Chapple C., Milani S. et al. State of the art on the efficacy and tolerability of α 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // *Urology*. – 2004 Dec;64(6):1081-1088
16. The Impact of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) on Nocturia and the Quality of Sleep: Preliminary Results of a Pilot Study Djavan B., Shirin M., Davies J., Bolodeokub J. *European Urology Supplements* 4 (2005) 61-68
17. Lowe F.C., Clin Ther. Coadministration of tamsulosin and three antihypertensive agents in patients with benign prostatic hyperplasia: pharmacodynamic effect. – 1997;19(4):730-742
18. Roehrborn C.G., 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. Urology*. – 2010 Jan;57(1):123-131
19. Kakizaki H., Lee K.S., Yamamoto O., Jong J.J., Katou D., Sumarsono B., Uno S., Yamaguchi O. 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 Jul 15;6(4):729-737. DOI: 10.1016/j.euf.2019.10.019. Epub 2019 Nov 11.