

# Meeste mitte-neurogeensete alumiste kusetee sümptomite konservatiivse ravi juhised

M. Oelke (esimees), A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton,  
S. Gravas, M. C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J. J. de la Rosette

*Tõlge on toimetatud ja üle vaadatud Eesti  
Uroloogide Seltsi poolt  
Euroopa Uroloogide Assotsiatsioon ei võta  
endale vastutust tõlke korrektsuse eest*

<b>1. SISSEJUHATUS</b> .....	<b>4</b>
<b>2. MEESTE ALUMISTE KUSETEEDE SÜMPTOMITE KONSERVATIIVNE RAVI</b> .....	<b>5</b>
2.1 AKTIIVNE JÄLGIMINE – KÄITUMUSLIK RAVI.....	5
2.2 PATSIENTIDE VALIK .....	5
2.3 INFORMEERIMINE, TOETAVATE NÕUANNETE ANDMINE (RAHUSTAMINE) NING PERIOODILINE JÄLGIMINE .....	5
2.4 ELUVIISINÕUANDED .....	5
2.5 PRAKTILISED KAALUTLUSED .....	6
2.6 SOOVITUSED .....	6
<b>3. MEDIKAMENTOOSNE RAVI</b> .....	<b>7</b>
3.1 A-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID (A-ADRENOBLOKAATORID).....	7
3.1.1 Toimemehhanism.....	7
3.1.2 Olemasolevad ravimid.....	7
3.1.3 Tõhusus .....	8
3.1.4 Talutavus ja ohutus .....	9
3.1.5 Praktilised kaalutlused.....	9
3.1.6 Soovitused .....	9
3.2 5A-REDUKTAASI INHIBIITORID .....	10
3.2.1 Toimemehhanism.....	10
3.2.2 Olemasolevad ravimid.....	10
3.2.3 Tõhusus .....	10
3.2.4 Talutavus ja ohutus .....	11
3.2.5 Praktilised kaalutlused.....	11
3.2.6 Soovitused .....	12
3.3 MUSKARIINIRETSEPTORITE ANTAGONISTID .....	12
3.3.1 Toimemehhanism.....	12
3.3.2 Olemasolevad ravimid.....	12
3.3.3 Tõhusus .....	13
3.3.4 Talutavus ja ohutus .....	14
3.3.5 Praktilised kaalutlused.....	14
3.3.6 Soovitused .....	14
3.4 TAIMSED EKSTRAKTID – FÜTOTERAAPIA .....	14
3.4.1 Toimemehhanism.....	14
3.4.2 Olemasolevad ravimid.....	15
3.4.3 Tõhusus .....	15
3.4.4 Talutavus ja ohutus .....	17
3.4.5 Praktilised kaalutlused.....	17
3.4.6 Soovitused .....	17
3.5 VASOPRESSIINI ANALOOG – DESMOPRESSIIN .....	17
3.5.1 Toimemehhanism.....	17
3.5.2 Olemasolevad ravimid.....	18
3.5.3 Tõhusus .....	18
3.5.4 Talutavus.....	19
3.5.5 Praktilised kaalutlused.....	19
3.5.6 Soovitused .....	19
3.6 KOMBINATSIOONRAVI .....	19
3.6.1 $\alpha$ -adrenoblokaatorid + 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid.....	19
3.6.1.1 Toimemehhanism .....	19
3.6.1.2 Olemasolevad ravimid.....	20
3.6.1.3 Tõhusus .....	20
3.6.1.4 Talutavus ja ohutus.....	22
3.6.1.5 Praktilised kaalutlused.....	22
3.6.1.6 Soovitused .....	22
3.6.2 $\alpha$ -adrenoblokaatorid + muskariinretseptorite antagonistid.....	22
3.6.2.1 Toimemehhanism .....	22
3.6.2.2 Olemasolevad ravimid.....	22
3.6.2.3 Tõhusus .....	22

3.6.2.4	Talutavus ja ohutus.....	23
3.6.2.5	Praktilised kaalutlused.....	23
3.6.2.6	Soovitused.....	23
3.7	UUED ARENDAMISJÄRGUS OLEVAD RAVIMID.....	24
3.7.1	<i>Fosfodiesteras (PDE) 5 inhibiitorid (koos või ilma <math>\alpha</math>-adrenoblokaatori(ga)ta)</i> .....	24
3.7.2	<i>Toimemehhanism</i> .....	24
3.7.3	<i>Olemasolevad ravimid</i> .....	24
3.7.4	<i>Tõhusus</i> .....	24
3.7.5	<i>Talutavus ja ohutus</i> .....	26
3.7.6	<i>Praktilised kaalutlused</i> .....	26
3.7.7	<i>Soovitused</i> .....	26
3.8	TEISED UUED RAVIMID.....	26
3.9	KOKKUVÕTE KONSERVATIIVSEST RAVIST.....	26
<b>4.</b>	<b>PATSIENTIDE JÄLGIMINE.....</b>	<b>27</b>
4.1	AKTIIVNE JÄLGIMINE – KÄITUMUSLIK RAVI.....	27
4.2	MEDIKAMENTOOSNE RAVI.....	28
4.3	SOOVITUSED.....	28
<b>5.</b>	<b>TEKSTIS ESINEVAD LÜHENDID.....</b>	<b>29</b>

# 1. SISSEJUHATUS

Varem arvati, et eakatel meestel esinevad alumiste kuseteede sümptomid (ingl *lower urinary tract symptoms* – LUTS) on alati otseselt või kaudselt seotud eesnäärme healoomulise hüperplaasia, eesnäärme healoomulise suurenemise või eesnäärme healoomulise obstruktsiooniga. Ometi on kohati raske või lausa võimatu leida otsest seost sümptomite ning eesnäärme healoomulise hüperplaasia vahel. Viimasel ajal saadud teadmised ning uued andmed viitavad sellele, et kõik eakatel meestel esinevad põiesümptomid ei pruugi olla seotud eesnäärme (eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud alumiste kuseteede sümptomitega), vaid võivad olla põhjustatud põiest (põie detruusorliihase üliaktiivsusest ehk üliaktiivse kusepõie sündroomist [ingl *overactive bladder syndrome* – OAB] või põie detruusorliihase vähesest aktiivsusest) või neerudest (õisest polüuuriast) (1). Eesnäärme healoomulise hüperplaasia laialdase leviku tõttu eakatel meestel, mis võib küündida kuni 40 protsendini viiekümnendates eluaastates meestel ning 90 protsendini üheksakümnendates eluaastates meestel (2), näib, et mikroskoopilised muutused eesnäärmes esinevad mõnedel meestel varjatult samaaegselt koos muude põie ning neerude talitlushäiretega. See varasemast täpsem lähenemisviis alumiste kuseteede sümptomitele on tekitanud vajaduse muuta nii Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (EAU) ravijuhiste komisjoni koosseisu kui ka ravijuhiste sisu, kusjuures varasem nimetus „EAU eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravijuhised“ (3) asendati nimetusega „EAU meeste mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite ravijuhised“. Kuna patsiendid otsivad abi just alumiste kuseteede sümptomite, mitte eesnäärme healoomulise hüperplaasia tõttu, eeldatakse, et sümptomitele orienteeritud ravijuhised annavad selle kliinilise probleemi käsitlemiseks realistlikumaid ning praktilisemaid juhiseid kui haigusspetsiifilised juhised. Neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite diagnostikat ja ravi on käsitletud eraldi ravijuhistes ning need on ette nähtud kasutamiseks ainult nende meeste ja naiste korral, kelle põiesümptomid on tingitud neuroloogilistest haigustest (4).

Uus ravijuhiste komisjon koosneb uroloogidest, ühest farmakoloogist, epidemioloogist ja statistikust ning nad on selle teemaga tegelenud viimased 3 aastat ilma isikliku majandusliku huvita. Uute ravijuhiste eesmärgiks on anda soovitusi erinevate mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite patofüsioloogia, definitsiooni, diagnostika, ravi ning jälgimise kohta meestel vanuses 40 eluaastat või enam. Need juhised hõlmavad enamasti eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomeid, üliaktiivse kusepõie sündroomi ning õist polüuuriat. Alumiste kuseteede sümptomeid, millel on muud põhjused (näiteks neuroloogilised haigused, uroloogilised kasvaja alumistes kuseteedes, neerukivid või kusepidamatus) ning alumiste kuseteede sümptomeid lastel või naistel, hõlmavad EAU eraldi ravijuhised. Uued ravijuhised on mõeldud eeskätt uroloogidele, kuid neid võivad oma töös kasutada ka esmatasandi arstid.

EAU ravijuhiste soovitusel meeste mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite raviks põhinevad kirjanduse struktureerimata otsingul, kusjuures kasutatud andmebaaside hulka kuulusid Pubmed-Medline, Web of Science ning Cochrane ajavahemikus 1966 kuni 31. detsember 2009; otsing hõlmas kõiki keeli ning kasutatud otsisõnadeks olid „(randomiseeritud) kliinilised uuringud“, „meta-analüüsid“ ning „täiskasvanud mehed“. Igat päringu kriteeriumidele vastavat artiklit analüüsiti eraldi, artikkel klassifitseeriti ning omistati sellele tõenduspõhisuse tase (*Level of Evidence*) vastavalt Oxfordi Tõenduspõhise Meditsiini Keskuse (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*) tõenduspõhisuse tasemete modifitseeritud klassifitseerimissüsteemile, mille kohaselt võib tõenduspõhisuse tase ulatuda meta-analüüsist (tase 1a, kõrgeim tõenduspõhisuse tase) kuni ekspertarvamuseni (tase 4, madalaim tõenduspõhisuse tase) (5). Iga ravijuhiste punkti jaoks on vastavatest artiklitest tehtud järeldusi ning omakorda hinnatud nende tõenduspõhisuse tasemeid, lisades neile veel soovitus taseme (*Grade of Recommendation*), mis võib varieeruda tugevast (tase A) nõrgani (tase C).

Uus ravijuhiste komisjon on nüüdseks lõpetanud töö meeste mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite konservatiivse ravi osas, mida tutvustatakse esmakordselt siin. Patofüsioloogia, definitsioonide, diagnostika ning mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite kirurgilise ravi osa on endiselt arutluste järgus ning avaldatakse seetõttu hiljem (arvatavasti 2010. aasta sügisel). Mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite komisjon kavatseb seejärel uuendada juhiseid vastavalt antud struktuurile ning klassifikatsioonisüsteemidele iga kahe aasta tagant.

## 2. MEESTE ALUMISTE KUSETEEDE SÜMPTOMITE KONSERVATIIVNE RAVI

### 2.1 Aktiivne jälgimine – käitumuslik ravi

Paljude alumiste kuseteede sümptomitega meeste kaebused ei ole väga häirivad, mistõttu saab neil kasutada mittemedikamentooset ning mittekirurgilist ravi – kõnealust lähenemisviisi tuntakse nimetuse all „aktiivne jälgimine“ (ingl *watchful waiting* – WW). Tavaliselt hõlmab see järgmisi tegevusi: informeerimine, toetavate nõuannete andmine (rahustamine), perioodiline jälgimine ning eluviisinõuanded. Paljude patsientide korral peetakse seda raviprotsessi esimeseks astmeks ning enamikule meestest on mingil ajal pakutud aktiivset jälgimise võimalust. Paljude meeste puhul on aktiivne jälgimine otstarbekas lähenemisviis, sest ravimata jäänuna võivad alumiste kuseteede sümptomid harvadel juhtudel areneda ägedaks kusepeetuseks ning tüsistusteks nagu neerupuudulikkus või neerukivid (1, 2). Samuti võivad mõnedel meestel sümptomid iseeneslikult taandareneda, samas kui teistel püsivad need stabiilsena mitu aastat (3).

### 2.2 Patsientide valik

Kõik alumiste kuseteede sümptomitega mehed peaksid olema formaalselt diagnoositud enne kui alustatakse mis tahes liiki ravi, et eristada need, kellel esineb tüsistusi ja kes seetõttu võiksid saada kasu kirurgilisest ravist. Kergete ja mõõdukate kaebustega ilma tüsistusteta alumiste kuseteede sümptomitega meestel (kellel puudub tõsine oht tervisele), kellele sümptomid ei põhjusta suuri vaevusi, võib soovitada aktiivset jälgimist. Ulatuslik uuring, milles võrreldi aktiivset jälgimist eesnäärme transuretraalse resektsiooniga (TURP) mõõdukate sümptomitega meestel, näitas, et põie funktsioon (uriinivool ning urineerimisjärgse jääkuriini kogus) paranes rohkem opereeritud meeste grupil kui aktiivse jälgimise grupil, kusjuures parimad tulemused ilmsesid meestel, kellel oli kõrge vaevuste tase. Kolmkümmend kuus protsenti patsientidest oli sunnitud 5 aasta jooksul minema operatsioonile, mis näitab, et 64 protsendil piisas täielikult aktiivsest jälgimisest (4). Aktiivse jälgimise grupis on ligikaudu 85% meestest aasta vältel stabiilsed, kuid viienda aasta lõpuks vähenes see arv progresseeruvalt 65 protsendini (5, 6). Põhjus, miks mõnede meeste seisund aktiivse jälgimise all halveneb, on teadmata, kuid sümptomitest põhjustatud vaevuste suurenemine ning suurenev urineerimisjärgse jääkuriini hulk osutusid kõige olulisemateks ravitoime kadumist ennustavateks näitajateks.

### 2.3 Informeerimine, toetavate nõuannete andmine (rahustamine) ning perioodiline jälgimine

Käesoleval ajal on olemas 1b taseme tõenduspõhisus, et enesekontroll kui aktiivse jälgimise osa vähendab nii sümptomeid kui ka haiguse progresseerumist (7, 8) (tabel 1). Nimetatud uuringus täheldati meestel, kes olid lisaks standardravile randomiseeritud ka kolmele enesekontrolliperioodile, kolm ja kuus kuud pärast ravi alustamist suuremat sümptomite ning elukvaliteedi paranemist võrreldes meestega, kes olid saanud ainult standardravi. Need muutused püsisid ka pärast 12-kuulist ravi. Keegi ei julge kindlalt väita, millised enesekontrolli komponendid on efektiivsed, kuid enamik eksperte usub, et võtmekomponentideks on:

- patsiendi informeerimine tema haiguse osas;
- patsiendi rahustamine, et urineerimisega seotud sümptomeid ei põhjusta vähk;
- perioodilise jälgimise plaan.

Tabel 1. Enesekontrolli kui aktiivse jälgimise osa vähendab sümptomeid ning haiguse süvenemist (7).

Uuring	Kestus (nädalates)	Ravi	Patsiente	IPSS	Q <sub>max</sub> (ml/s)	PVR (ml)	Tõendus-põhisuse tase
Brown (2007) (7)	jt 52	Standardravi	67	-1,3	-	-	1b
		Standardravi koos enesekontrolliga	73	-5,7 * †	-	-	

\* statistiliselt oluline erinevus võrreldes standardraviga ( $p < 0,05$ ); † statistiliselt oluline erinevus võrreldes lähtetasemega ( $p < 0,05$ )

IPSS = Rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor (International Prostate Symptom Score);

Q<sub>max</sub> = maksimaalne uriini vooluhulk (urovolumetrisel uuringul);

PVR = urineerimisjärgne jääkuriini kogus.

### 2.4 Eluviisinõuanded

Senistes uuringutes on eluviisinõuannete täpne roll ja nendest saadud kasu jäänud selgusetuks. Väikesed muutused eluviisis ja käitumises võivad mõjutada sümptomeid soodsas suunas ning aidata vältida sümptomite süvenemist olukorran, kus on vaja alustada

medikamentoosset või kirurgilist ravi. Eluviisinõuandeid on võimalik anda formaalselt ja mitteformaalselt. Kui meestele antakse eluviisinõuandeid, siis peaksid need hõlmama järgmist:

- Piirata vedeliku tarbimist teatud kellaaegadel, et vähendada urineerimise sagedust kõige ebamugavamates olukordades, näiteks öösel või avalikus kohas. Soovitavat ööpäevast vedelikukogust (1500 ml) ei tohiks siiski vähendada.
- Kofeiini ja alkoholi tarbimise piiramine või nendest loobumine, sest need võivad avaldada diureetilist ning ärritavat toimet, suurendades seega uriini kogust ja urineerimise sagedust, urineerimistungi ja noktuuriat (öist urineerimist).
- Lõõgastunud ning topelturineerimise tehnika kasutamine.
- Kusiti „tühjaks lüpsmine“, et vältida uriini nirisemist pärast põie tühjendamist.
- Tähelepanu kõrvalejuhtimise tehnikad, näiteks peenise pigistamine, hingamisharjutused, perineaalne surve ja vaimsed „nipid“, mis aitavad viia mõtted põiest ning tualetist kõrvale ning aidata kontrollida ärritavaid sümptomeid.
- Põie „ümberõpetamine“: meestel soovitatakse urineerimisvajaduse tekkimisel urineerimist edasi lükata (kust „kinni hoida“), et suurendada põie mahtu (kuni umbes 400 ml-ni) ning ajavahemikke põie tühjendamiste vahel.
- Mehe poolt kasutatavate ravimivalikute analüüsimine, ravimite võtmise kellaaaja muutmine või ravimite asendamine teistega, millel on väiksem mõju urineerimisele.
- Vajaliku abi pakkumine, kui esineb enesevalitsemise, liikuvuse või vaimse seisundi häireid.
- Kõhukinnisuse ravi.

## 2.5 Praktilised kaalutlused

Enesekontrolli komponente pole individuaalselt uuritud. Eespool nimetatud eluviisinõuanded on tuletatud formaalse konsensuse saavutamise meetoodika järgi (9). Selles vallas on vaja teha edasist uurimistööd.

<b>2.6 Soovitused</b>	<b>Tõenduspõhisuse tase</b>	<b>Soovituse tase</b>
Kergeste sümptomitega meestel võib kasutada aktiivset jälgimist.	1b	A
Alumiste kuseteede sümptomitega meestele tuleks anda eluviisinõuandeid enne ravi või raviga samaaegselt.	1b	A

### 3. MEDIKAMENTOOSNE RAVI

#### 3.1 $\alpha$ -adrenoretseptorite antagonistid ( $\alpha$ -adrenoblokaatorid)

##### 3.1.1 Toimemehhanism

Ajalooliselt arvati, et  $\alpha$ -adrenoblokaatorid pärsivad endogeenselt vabastatud noradrenaliini toimet eesnäärme silelihaste rakkudes, vähendades seeläbi eesnäärme toonust ning põie väljalaskeosa obstruktsiooni. Inimese eesnäärme kontraktsiooni kontrollivad valdavalt – kui mitte täielikult –  $\alpha$ 1A-adrenoretseptorid (1). Samas on näidatud, et  $\alpha$ -adrenoblokaatoritel on vähene toime urodünaamiliselt kindlaks tehtud põie väljavoolu takistusele (2) ning raviga saavutatud paranemine alumiste kuseteede sümptomitega patsientidel on vaid vähesel määral vastavuses neil esineva obstruktsiooniga (3). Seetõttu on olnud palju arutelusid väljaspool eesnääret (näiteks põies ja/või seljaajus) asuvate  $\alpha$ 1-adrenoretseptorite ja teiste  $\alpha$ -adrenoretseptorite alatüüpide ( $\alpha$ 1B- või  $\alpha$ 1D-adrenoretseptorid) rollist  $\alpha$ -adrenoblokaatorite soodsate toimete mediaatoritena.  $\alpha$ 1-adrenoretseptoreid, mis asuvad veresoontes, teistes väljaspool eesnääret asuvates silelihastes või kesknärvisüsteemis, peetakse kõrvaltoimete vahendajaks  $\alpha$ -adrenoblokaator-ravi vältel ning kõik kolm retseptorite alatüüpi tunduvad olevat sellega seotud. Just sellel kaalutlusel on kasutusele võetud ka  $\alpha$ 1A-selektiivsed adrenoretseptorite antagonistid. Ometi vajab veel kindlakstegemist see, kas  $\alpha$ 1A-selektiivsus on ainus ja põhiline faktor, mis määrab ravimite hea talutavuse.

##### 3.1.2 Olemasolevad ravimid

Varem kasutatud fenoksübensamiini ja prasosiini asemel kasutatakse tänapäeval eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomite ravis peamiselt nelja  $\alpha$ -adrenoblokaatorit:

- alfusosiinvesinikkloriid (alfusosiin);
- doksasosiinmesülaat (doksasosiin);
- tamsulosiinvesinikkloriid (tamsulosiin);
- terasosiinvesinikkloriid (terasosiin).

Küllalt pika aja vältel on alfusosiin olnud Euroopas saadaval kolmes ravimvormis, doksasosiin ning tamsulosiin kumbki kahes ravimvormis ning terasosiin ühes ravimvormis (tabel 2). Kuigi erinevatel ravimvormidel on erinev farmakokineetika ning võib-olla ka erinev talutavus, on erinevate ravimvormide toime erinevused kliinilisest aspektist lähtudes tagasihoidlikud. Ehkki mõnedes riikides on saadaval ka indoramiin, naftopidiil ja viimasel ajal ka silodosiin, on kliinilised andmed nende ravimite kohta piiratud ning seetõttu neid käesolevates ravijuhistes ei käsitleta.

**Tabel 2.  $\alpha$ -adrenoblokaatorite peamised farmakokineetilised omadused ning standardannused Euroopas eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomite raviks.**

Ravim	$t_{max}$ (tundi)	$t_{1/2}$ (tundi)	Soovitav ööpäevane annus
Alfusosiin IR	1,5	4–6	3 × 2,5 mg
Alfusosiin SR	3	8	2 × 5 mg
Alfusosiin XL	9	11	1 × 10 mg
Doksasosiin IR	2–3	20	1 × 2–8 mg
Doksasosiin GITS	8–12	20	1 × 4–8 mg
Tamsulosiin MR	6	10–13	1 × 0,4 mg
Tamsulosiin OCAS	4–6	14–15	1 × 0,4 mg
Terasosiin	1–2	8–14	1 × 5–10 mg

$t_{max}$  = maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg;  $t_{1/2}$  = eliminatsiooni poolväärtusaeg; IR = kiire vabanemisega ravimvorm; SR = püsiva vabanemisega ravimvorm; GITS = gastrointestinaalne terapeutiline süsteem; MR = modifitseeritud vabanemisega ravimvorm; OCAS = suukaudne kontrollitud imendumise süsteem.

### 3.1.3 Tõhusus

Kaudsed ning otsesed võrdlused  $\alpha$ -adrenoblokaatorite vahel on näidanud, et kõikidel  $\alpha$ -adrenoblokaatoritel on sobivate annuste korral sarnane efektiivsus (4). Kontrollitud uuringud on näidanud, et  $\alpha$ -adrenoblokaatorid vähendavad rahvusvahelist eesnäärme sümptomite skoori (IPSS) pärast sissejuhatavat perioodi ligikaudu 35–40% võrra ning suurendavad maksimaalset uriini vooluhulka ( $Q_{max}$ ) ligikaudu 20–25% võrra (tabel 3). Samas täheldati sümptomite märkimisväärset paranemist ka vastavates platseeborühmades (4, 5). Avatud uuringutes (ilma sissejuhatava perioodita) täheldati IPSS paranemist kuni 50% võrra ning  $Q_{max}$  suurenemist kuni 40% võrra (4, 6). Kuigi sümptomite täieliku paranemise saavutamiseni kulub tavaliselt kuni mõni nädal, täheldati statistiliselt olulist paremust võrreldes platseebogrupiga juba tundide ja päevadega.  $\alpha$ -adrenoblokaatoritel tundub olevat sarnane tõhusus, mis avaldub protsendiliselt IPSS paranemises kerge, mõõdukate ning tõsiste sümptomitega patsientidel (6).  $\alpha$ -adrenoblokaatorite tõhusus ei sõltu eesnäärme suurusest (7) ning on vanusegruppide lõikes sarnane (6). Samas ei vähendanud  $\alpha$ -adrenoblokaatorid pikaajalistes uuringutes eesnäärme suurust ega hoidnud ära ägeda kusepeetuse teket (8), nii et lõpuks tuleb osa patsiente ka kirurgiliselt ravida. Sellest hoolimata tundub  $\alpha$ -adrenoblokaatorite tõhusus säilivat vähemalt 4 aasta vältel.

**Tabel 3. Randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringud alfa-adrenoblokaatoritega alumiste kuseteede sümptomitega meestel (ravimid on toodud kronoloogilises järjekorras; valitud uuringud).**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi (ööpäevane annus)	Patsiente (n)	Muutused sümptomites (%)	$Q_{max}$ muutus (ml/s)	PVR muutus (%)	Tõendus- põhisuse tase
Jardin jt (1991) [14]	24	Platseebo Alfusosiin 3 × 2,5 mg	267 251	-32 <sup>a</sup>	+1,3 <sup>a</sup> +1,4 <sup>a</sup>	-9 -39 <sup>a,b</sup>	1b
Buzelin jt (1997) [15]	12	Platseebo Alfuzson 2 × 5 mg	196 194	-18 -31 <sup>a,b</sup>	+1,1 +2,4 <sup>a,b</sup>	0 -17 <sup>a,b</sup>	1b
van Kerrebroeck jt (2000) [16]	12	Platseebo Alfusosiin 3 × 2,5 mg Alfusosiin 1 × 10 mg	154 150 143	-27,7 -38,1 <sup>a,b</sup> -39,9 <sup>a,b</sup>	+1,4 +3,2 <sup>a,b</sup> +2,3 <sup>a,b</sup>	- - -	1b
MacDonald ja Wilt (2005) [17]	4–26	Platseebo Alfusosiin: kõik ravimvormid	1039 1928	-0,9 <sup>b</sup> (Boyarski) † -1,8 <sup>b</sup> (IPSS) †	+1,2 <sup>b</sup>	-	1a
Kirby jt (2001) [18]	13	Platseebo Doksasosiin 1 × 1–8 mg IR Doksasosiin 1 × 4–8 mg GITS	155 640 651	-34 <sup>a</sup> -45 <sup>a,b</sup> -45 <sup>a,b</sup>	+1,1 <sup>a</sup> +2,6 <sup>a,b</sup> +2,8 <sup>a,b</sup>	- - -	1b
McConnell jt (2003) [8]	234	Platseebo Doksasosiin 1 × 4–8 mg	737 756	-29 -39 <sup>b</sup>	+1,4 +2,5 <sup>b</sup>	-	1b
Chapple jt (1996) [19]	12	Platseebo Tamsulosiin MR 1 × 0,4 mg	185 364	-25,5 -35,1 <sup>a,b</sup>	+0,6 +1,6 <sup>a,b</sup>	-13,4 -22,4 <sup>a</sup>	1b
Lepor (1998) [20]	13	Platseebo Tamsulosiin MR 1 × 0,4 mg Tamsulosiin MR 1 × 0,8 mg	253 254 247	-28,1 -41,9 <sup>a,b</sup> -48,2 <sup>a,b</sup>	+0,5 +1,8 <sup>a,b</sup> +1,8 <sup>a,b</sup>	- - -	1b
Chapple jt (2005) [21]	12	Platseebo Tamsulosiin MR 1 × 0,4 mg Tamsulosiin OCAS 1 × 0,4 mg Tamsulosiin OCAS 1 × 0,8 mg	350 700 354 707	-32 -43,2 <sup>b</sup> -41,7 <sup>b</sup> -42,4 <sup>b</sup>	- - - -	- - - -	1b
Wilt jt (2002) [22]	4–26	Platseebo Tamsulosiin 1 × 0,4–0,8 mg	4122	-12 <sup>b</sup> (-1.1 Boyarski †) -11 <sup>b</sup> (-2.1 IPSS †)	+1,1 <sup>b</sup>	-	1a
Brawer jt (1993) [23]	24	Platseebo Terasosiin 1 × 1–10 mg	72 69	-11 -42 <sup>a,b</sup>	+1,2 +2,6 <sup>a,b</sup>	- -	1b
Roehrborn jt (1996) [24]	52	Platseebo Terasosiin 1 × 1–10 mg	973 976	-18,4 -37,8 <sup>a,b</sup>	+0,8 <sup>a</sup> +2,2 <sup>a,b</sup>	- -	1b
Wilt jt (2000) [25]	4–52	Platseebo Terasosiin	5151	-37 <sup>b</sup> (-2,9 Boyarski †) -38 <sup>b</sup> (-3,9 IPSS †)	+1,7 <sup>b</sup>	-	1a

$Q_{max}$  = maksimaalne uriini vooluhulk (mõõdetud urovolumetriilisel uuringul); PVR = urineerimisjärge jääkuriini kogus; a = statistiliselt oluline erinevus võrreldes lähtetasemega (indekseeritud kõikjal, kus hinnatud); b = statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga; † = absoluutne väärtus.



### 3.1.4 Talutavus ja ohutus

Kuigi alfososiin, doksasosiin ja terasosiin on molekulaarselt ehituselt sarnased ning neil puudub selektiivsus  $\alpha$ 1-adrenoretseptorite alatüübi suhtes, on alfososiini kõrvaltoimete profiil sarnasem tamsulosiinile kui doksasosiinile või terasosiinile. Erineva talutavuse põhjused ei ole täielikult teada, kuid üheks seletuseks võib olla alfososiini ja tamsulosiini parem jaotumine alumiste kuseteede kudedesse. Erinevate ravimite talutavust võivad mõjutada ka muud faktorid, näiteks selektiivsus  $\alpha$ -adrenoretseptorite alatüüpide suhtes ning eri ravimvormide farmakokineetiline profiil.

Kõige sagedasemad  $\alpha$ -adrenoblokaatorite kõrvaltoimed on asteenia, uimasus ning (ortostaatiline) hüpotensioon. Kuigi vererõhu alanemisest võib olla kasu kõrge vererõhuga patsientidele, võib vähemalt osa täheldatud asteeniast ning uimasusest panna vererõhu alanemise arvele. Veresooni laiendav toime on kõige enam väljendunud doksasosiinil ning terasosiinil, ning on palju vähemärgisem alfososiini ning tamsulosiini korral (tõenäosussuhte veresoontega seotud ebasoodsate toimete tekkeks on neil ravimil vastavalt 3,3, 3,7, 1,7 ning 1,4, kusjuures viimasel kahel ei küüni see statistiliselt olulise tasemeni [5]). Eriti tundlikud  $\alpha$ -adrenoblokaatorite poolt põhjustatud vasodilatsiooni suhtes on kaasuvate südame-veresoonkonna haigustega ja/või veresoonkonda mõjutavaid ravimeid samaaegselt kasutavad patsiendid (9). Viimaste hulka kuuluvad vererõhku alandavad ravimid, näiteks  $\alpha$ -adrenoretseptorite antagonistid, diureetikumid, kaltsiumikanali blokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiini retseptorite antagonistid, aga ka fosfodiesteraasi (PDE) inhibiitorid, mis on välja kirjutatud erektsioonihäiretega või alumiste kuseteede sümptomitega meestele (9).

Vaatamata  $\alpha$ -adrenoblokaatorite pikaajasele ja laialt levinud kasutamisele avastati hiljuti katarakti operatsioonidel  $\alpha$ -adrenoblokaatorite kahjulik toime silmale, mida nimetatakse intraoperatiivseks lõdva iirise sündroomiks (ingl *intraoperative floppy iris syndrome* – IFIS) (10). Ehkki IFIS-t on täheldatud kõikide  $\alpha$ -adrenoblokaatorite korral, on enamik juhtudest olnud siiski seotud tamsulosiiniga. Ei ole selge, kas see peegeldab tamsulosiini suuremat riski teiste  $\alpha$ -blokaatoritega võrreldes või tuleneb see pigem tamsulosiini sagedasemast kasutamisest, seda enam, et suhe nende annuste vahel, mis toovad endaga kaasa toimed silmale, ning annuste vahel, mis toimivad alumistele kuseteedele, on ühesugune kõikidel  $\alpha$ -adrenoblokaatoritel (11). Seetõttu on soovitatav mitte alustada ravi  $\alpha$ -adrenoblokaatoritega enne katarakti operatsiooni, kusjuures käimasolev ravi  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga tuleks operatsiooni ajaks katkestada, kuigi ei ole täpselt teada, kui kaua enne operatsiooni see lõpetada tuleks. Siinkohal on oluline märkida, et IFIS-e olemasolu muudab katarakti operatsiooni komplitseeritumaks ning tehniliselt keerukamaks. Sellele vaatamata puuduvad andmed suurenenud terviseriskide kohta kõnealustel patsientidel.

Et alumiste kuseteede sümptomid ja erektsioonihäired esinevad sageli samaaegselt, ei tohiks eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravi täiendavalt halvendada seksuaalfunktsiooni. Süstemaatiline analüüs näitas, et  $\alpha$ -adrenoblokaatorid ei mõjuta ebasoodsalt libiidot, kusjuures neil on ka väike soodustav toime erektsioonivõimele, samas põhjustavad need vahel ebaloomulikku ejakulatsiooni (12). Algselt arvati, et see ebaloomulik ejakulatsioon on retrograadne, kuid uuemad andmed näitavad, et see tuleneb (suhtelisest) anejakulatsioonist, kusjuures riskigrupiks selle tekkeks näivad olevat nooremad patsiendid. Ehkki ebaloomulikku ejakulatsiooni on tamsulosiini kasutamisel täheldatud sagedamini kui teiste  $\alpha$ -adrenoblokaatorite korral, ei saavutanud see erinevus statistilist olulisust otsestes võrdlevates uuringutes alfososiiniga ning seetõttu ei seostata seda ka üldise seksuaalfunktsiooni langusega (12). See tamsulosiini näiline kõrgendatud risk on huvipakkuv, sest  $\alpha$ 1A-selektiivsetel ravimil, näiteks silodosiinil, on see risk veelgi suurem (13); samas manustatakse kõiki  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid annustes, mis on võimelised  $\alpha$ 1A-adrenoretseptoreid efektiivselt blokeerima. Seega vajavad ebaloomuliku ejakulatsiooni tekkepõhjused endiselt lahtimõtestamist.

### 3.1.5 Praktilised kaalutlused

$\alpha$ -adrenoblokaatorite näol on tegemist meeste alumiste kuseteede sümptomite esmavaliku ravimitega. Kõik  $\alpha$ -adrenoblokaatorid on saadaval ravimvormides, mis võimaldavad manustamist üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimete vähendamiseks soovatakse doksasosiini ning terasosiini korral kasutada ravi algfaasis annuse tiitrimist, kuid alfososiini ning tamsulosiini korral ei ole see vajalik.  $\alpha$ -adrenoblokaatorite kiire toime alguse tõttu võib neid kasutada perioodiliseks raviks patsientidel, kellel esinevad vahelduva intensiivsusega sümptomid ning kes ei vaja pikaajalist ravi.

3.1.6	Soovitused	Tõendus põhise tase	Soovituse tase
	$\alpha$ -adrenoblokaatoreid tuleks kasutada mõõdukate kuni tõsiste alumiste kuseteede sümptomitega meestel.	1a	A

## 3.2 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid

### 3.2.1 Toimemehhanism

Androgeenide toimeid eesnäärmele vahendab peamiselt dihidrotestosteron (DHT), mis konverteeritakse testosteroonist eelkõige eesnäärme strooma rakkudes nende tuumas paikneva steroidensüümi 5 $\alpha$ -reduktaas toimel (1). Sellel ensüümil on olemas kaks isovormi:

- 1. tüüpi 5 $\alpha$ -reduktaas, millel on vähene ekspressioon ja aktiivsus eesnäärmes, kuid valdav aktiivsus eesnäärmevälistes kudedes, näiteks nahas ja maksas;
- 2. tüüpi 5 $\alpha$ -reduktaas, millel on valdav ekspressioon ja aktiivsus eesnäärmes.

Finasteriid inhibeerib vaid 2. tüüpi 5 $\alpha$ -reduktaasi, samas kui dutasteriid inhibeerib võrdse tõhususega 1. ja 2. tüüpi 5 $\alpha$ -reduktaasi (on mõlema 5 $\alpha$ -reduktaasi isovormi inhibiitor). Ometi jääb mõlema ensüümi isovormi inhibeerimise kliiniline tähendus ebaselgeks. 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid toimivad sel teel, et põhjustavad apoptoosi eesnäärme epiteelirakkudes (2), mis omakorda viib eesnäärme mahu vähenemiseni 15–25% ulatuses ning veres ringleva eesnäärmespetsiifilise antigeeni (PSA) taseme vähenemiseni umbes 50% võrra pärast 6–12 kuu pikkust ravi (3). Eesnäärme mahu keskmine vähenemine võib olla veelgi enam väljendunud pärast pikaajalist ravi.

### 3.2.2 Olemasolevad ravimid

Kliinilises kasutuses on kaks 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorit: dutasteriid ja finasteriid (tabel 4). Eliminatsiooni poolväärtusaeg on dutasteriidi puhul pikem (3–5 nädalat). Mõlemad 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid metaboliseerib maks ning mõlemad eritatakse väljaheitega. Pidev ravi vähendab seerumi DHT sisaldust umbes 70% võrra finasteriidi kasutamisel ning 95% võrra dutasteriidi kasutamisel. Samas langeb eesnäärme DHT sisaldus mõlema 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitori kasutamisel umbes sarnasele tasemele (85–90%).

**Tabel 4. Euroopa müügiluba omavad 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid eesnäärme healoomulise suurenemise raviks tingituna eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast; peamised farmakokineetilised omadused ning standardannused.**

Ravim	t <sub>max</sub> (tundi)	t <sub>1/2</sub>	Soovitav ööpäevane annus
Dutasteriid	1–3	3–5 nädalat	1 × 0,5 mg
Finasteriid	2	6–8 tundi	1 × 5 mg

### 3.2.3 Tõhusus

Kliinilisi toimeid võrreldes platseeboga võib märgata pärast vähemalt 6–12 kuud kestnud ravi. Pärast 2–4-aastast ravi vähendavad 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid eesnäärme suurenemisest tingitud alumiste kuseteede sümptomitega patsientidel kõnealuseid sümptomeid IPSS skoori alusel ligikaudu 15–30% võrra ja eesnäärme mahtu 18–28% võrra ning suurendavad maksimaalset uriini vooluhulka (Q<sub>max</sub>) urofloumeetrilisel uuringul keskmiselt 1,5–2,0 ml/s (tabel 5) (4–13).

Sümptomite vähenemine finasteriidi kasutamisel sõltub eesnäärme algsest suurusest ning ei pruugi patsientidel eesnäärme suurusega alla 40 ml olla tõhusam kui platseebo (14).

Siiski paistab dutasteriid vähendavat IPSS-i, eesnäärme mahtu ning ägeda kusepeetuse tekkeriski. Dutasteriid suurendab samuti maksimaalset uriini vooluhulka, seda isegi patsientidel algse eesnäärme mahuga 30–40 ml (15, 16). Kaudsed võrdlused eri uuringute ning ühe avaldamata otsese uuringu vahel näitavad, et dutasteriid ja finasteriid on alumiste kuseteede sümptomite ravis võrdse tõhususega (3). Võrdlevad uuringud  $\alpha$ -adrenoblokaatoritega on näidanud, et 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid vähendavad sümptomeid aeglasemalt ning finasteriidi korral ka väiksema efektiivsusega (5, 10, 17, 18). Üks dutasteriidi pikaajaline uuring sümptomitega meestel, kelle eesnäärme maht oli üle 30 ml (keskmine eesnäärme maht CombAT uuringus oli ligikaudu 55 ml) näitas, et see 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitor vähendas nende patsientide alumiste kuseteede sümptomeid vähemalt sama efektiivselt või isegi efektiivsemalt kui tamsulosiin (11, 12). Mida suurem on algne eesnäärme maht (seerumi PSA kontsentratsioon), seda kiiremini ja selgemalt avaldub dutasteriidi sümptomaatiline kasu (19); IPSS-i vähenemine oli viieteistkümnendal ravikuul või hiljem oluliselt suurem meestel eesnäärme mahuga 58 ml või enam (PSA > 4,4) võrreldes meestega, kelle algsed eesnäärme mahud (PSA kontsentratsioonid) olid väiksemad.

5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid, aga mitte  $\alpha$ -blokaatorid, vähendavad pikaajalist (üle 1 aasta) ägeda kusepeetuse tekkeriski ning kirurgilise ravi vajadust (8, 10, 19, 20). 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite mõju haiguse progresseerumise takistamisel on märgata juba meestel eesnäärme suurusega tunduvalt alla 40 ml (12, 13, 20). 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite täpne toimemehhanism haiguse progresseerumise takistamisel on endiselt ebaselge, kuid see on kõige tõenäolisemalt seotud põie väljavoolu takistuse vähenemisega. Avatud uuringud on näidanud urineerimisega seotud parameetrite olulist vähenemist pärast kompuutereeritud urodünaamilist taashindamist meestel, keda raviti vähemalt 3 aasta vältel finasteriidiga (21, 22).

**Tabel 5. 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite randomiseeritud uuringud eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomite ja eesnäärme healoomulise suurenemisega meestel.**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi (ööpäevane annus)	Patsiendid (n)	Muutused sümptomites (% IPSS)	Muutused (ml/s)	Muutused eesnäärme mahus (%)	Tõendus-põhisuse tase
Lepor jt (1996) [4]	52	Platseebo	305	-16,5 <sup>a</sup>	+1,4	+1,3	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	310	-19,8 <sup>a</sup>	+1,6	-16,9 <sup>b</sup>	
Kirby jt (2003) [5]	52	Platseebo	253	-33,1	+1,4	-	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	239	-38,6	+1,8	-	
Andersen (1995) [6]	104	Platseebo	346	+1,5	-0,3	+11,5 <sup>a</sup>	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	348	-14,9 <sup>a,b</sup>	+1,5 <sup>a,b</sup>	-19,2 <sup>a,b</sup>	
Nickel (1996) [7]	104	Platseebo	226	-4,2	+0,3	+8,4 <sup>a</sup>	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	246	-13,3 <sup>a,b</sup>	+1,4 <sup>a,b</sup>	-21 <sup>a,b</sup>	
McConnell (1998) [8]	208	Platseebo	1503	-8,7	+0,2	+14 <sup>a</sup>	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	1513		+1,9 <sup>a,b</sup>	-18 <sup>a,b</sup>	
Marberger (1998) [9]	104	Platseebo	1452	-9,8 †	0,8	+9	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	1450	-21,4 † <sup>b</sup>	+1,4 <sup>b</sup>	-15 <sup>b</sup>	
McConnell (2003) [10]	234	Platseebo	737	-23,8 <sup>a</sup>	+1,4 <sup>a</sup>	+24 <sup>a</sup>	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	768	-28,4 <sup>a,b</sup>	+2,2 <sup>a,b</sup>	-19 <sup>a,b</sup>	
Roehrborn (2002) [11]	104	Platseebo	2158	-13,5 <sup>a</sup>	+0,6 <sup>a</sup>	+1,5 <sup>a</sup>	1b
		Dutasteriid 1 × 0,5 mg	2167	-26,5 <sup>a,b</sup>	+2,2 <sup>a,b</sup>	-25,7 <sup>a,b</sup>	
Roehrborn (2008) [12]	104	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg	1611	-27,4 <sup>a</sup>	+0,9	0	1b
		Dutasteriid 1 × 0,5 mg	1623	-30,5 <sup>a</sup>	+1,9	-28 <sup>b</sup>	
Roehrborn (2010) [13]	208	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg	1611	-23,2 <sup>a</sup>	+0,7	+4,6	1b
		Dutasteriid 1 × 0,5 mg	1623	-32,3 <sup>a</sup>	+2,0	-28 <sup>b</sup>	

$Q_{max}$  = maksimaalne uriini vooluhulk (urofloumeetrilisel uuringul); IPSS = rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor; † Boyarski skoor; a = statistiliselt oluline erinevus võrreldes alg/lähtetasemega (indekseeritud kõikjal, kus mõõdetud); b = statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga/aktiivse kontrolliga.

### 3.2.4 Talutavus ja ohutus

Kõige olulisemad 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite kõrvaltoimed on seotud seksuaalfunktsiooniga ning hõlmavad vähenenud libiidot, erektsioonihäireid ning harvem ejakulatsioonihäireid, nagu näiteks retrograadne ejakulatsioon, anejakulatsioon **mittetekkimine** või vähenenud seemnevedeliku hulk (3, 10, 13). Seksuaalhäirete ja muude kõrvaltoimete esinemissagedus on harv ning see vähenes veelgi uuringu kestel. Günekomastiast (rindade suurenemine koos rindade või rinnanibude hellusega) esineb ligikaudu 1–2 protsendil patsientidest.

### 3.2.5 Praktilised kaalutlused

Ravi 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitoritega tuleb kaaluda üksnes kuseteede alumiste sümptomite ning suurenenud eesnäärme meedel. Toime aeglase saabumise tõttu sobivad 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid vaid pikaajaliseks raviks (mitu aastat). 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite toimet seerumi PSA kontsentratsioonile tuleks arvestada eesnäärme vähi uuringutel. Siinjuures on veel oluline märkida, et 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid (finasteriid) võivad vähendada verekaotust transuretraalse eesnäärme operatsiooni käigus, arvatavasti tänu nende toimele eesnäärme vaskularisatsioonile (23).

3.2.6	Soovitused	Tõendus põhise tase	Soovituse tase
5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitoreid tuleks kasutada mõõdukate kuni tõsiste alumiste kuseteede sümptomite ning suurenenud eesnäärme meestel. 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid takistavad haiguse progresseerumist ägeda kusepeetuse tekke ning kirurgilise ravi vajaduse näol.		1b	A

### 3.3 Muskariinireseptorite antagonistid

#### 3.3.1 Toimemehhanism

Peamiseks neurotransmitteriks põies on atsetüülkoliin, millel on võime stimuleerida põie detruusorlihase silelihasrakkude pinnal olevaid muskariinireseptoreid (m-koliinoreseptorid). Siiski ei paikne muskariinireseptorid tihedalt mitte üksnes silelihasrakkudes, vaid ka muudes rakutüüpides, näiteks süljenäärmete epiteeli rakkudes, põie limaskestas rakkudes või perifeerse närvisüsteemi ja kesknärvisüsteemi närvirakkudes. Inimesel on kirjeldatud viit muskariinireseptorite alatüüpi (M1–M5), millest alatüübid M2 ja M3 paiknevad peamiselt põie detruusorlihases. Kuigi ligikaudu 80% nendest muskariinireseptoritest kuuluvad M2 alatüüpi ja 20% M3 alatüüpi, on tervetel inimestel vaid M3 alatüüp seotud põie kontraktsiooniga (1, 2). M2 alatüübi roll on siiani ebaselge. Siiski tunduvad M2 retseptorid olevat samuti seotud silelihaste kontraktsioonidega neurogeensete põiehäiretega meestel ning neurogeense põie või põie väljavoolu takistusega katseloomadel (3).

Põie detruusorlihast innerveerivad parasümpaatilised närvid, mis lähtuvad seljaaju sakraalosa lateraalsarvest S2–S4 kõrgusel ning mida omakorda moduleerivad supraspinaalsed urineerimiskeskused. Sakraalne urineerimiskeskus on seotud põiega vaagnanärvide kaudu, mis vabastavad pärast depolariseerumist atsetüülkoliini. Atsetüülkoliin omakorda stimuleerib postsünaptilisi muskariinireseptoreid, mis viib G-proteiini poolt vahendatud kaltsiumi vabanemisele sakroplasmaatilises retiikulis ja kaltsiumikanalite avanemisele rakumembraanis ning lõpuks silelihase kontraktsioonini. Muskariinireseptorite inhibeerimine muskariinireseptorite antagonistide poolt inhibeerib/vähendab muskariinireseptorite stimulatsiooni ja seeläbi põie silelihaste kontraktsiooni. Antimuskariniinseid toimeid võivad veel esile kutsuda või moduleerida põie limaskest ja/või kesknärvisüsteem (4, 5).

#### 3.3.2 Olemasolevad ravimid

Üliktiivse põie või põie reservuaarifunktsiooniga seotud sümptomite raviks meestel ja naistel on müügiluba järgmistel muskariinireseptorite antagonistidel (tabel 6):

- darifentsatsiin (darifentsatsiin);
- fesoterodiin (fesoterodiin);
- oksübutüüniin (oksübutüüniin);
- propiveriin (propiveriin);
- solifenatsiin (solifenatsiin);
- tolterodiin (tolterodiin) ja
- trospiumkloriid.

Antud ravimite klass on mittetäieliku põietühjenduse või kusepeetuse arenemise riski tõttu endiselt vastunäidustatud eesnäärme healoomulise hüperplaasia/põie väljavoolu takistusega meestel.

**Tabel 6. Üliktiivse põie/põie mahuga seotud sümptomite raviks Euroopas müügiluba omavad antimuskariinid; peamised farmakokineetilised omadused ning standardannused.**

Ravim	$t_{max}$ (tundi)	$t_{1/2}$ (tundi)	Soovitav ööpäevane annus
Darifentsatsiin	7	13–19	1 × 7,5–15 mg
Fesoterodiin	5	7	1 × 4–8 mg
Oksübutüüniin IR	0,5–1	2–4	3–4 × 2,5–5 mg
Oksübutüüniin ER	5	16	2–3 × 5 mg
Propiveriin	2,5	13–20	2–3 × 15 mg
Propiveriin ER	7	20	1 × 30 mg
Solifenatsiin	4–6	45–68	1 × 5–10 mg
Tolterodiin IR	1–3	2–10	2 × 1–2 mg
Tolterodiin ER	4	6–10	1 × 4 mg
Trospiumkloriid	4–6	5–15	3 × 10–15 mg 2 × 10–20 mg

IR = kiire vabanemisega ravimvorm; ER = pikendatud vabanemisega ravimvorm;  $t_{max}$  = maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg;  $t_{1/2}$  = elimineerimise poolväärtusaeg; \* eelravimi suukaudne biosaadavus suurenes umbes 50%, sellal kui aktiivse

metaboliidi biosaadavus vähenes umbes 30%; f absoluutne biosaadavus sõltub CPY 2D6 genotüübist ulatudes 17 protsendist kiiretel metaboliseerijatel kuni 65 protsendini aeglastel metaboliseerijatel.

### 3.3.3 Tõhusus

Muskariinireseptorite antagoniste on minevikus uuritud peamiselt naistel, sest usuti, et naistel on alumiste kuseteede sümptomid tingitud põiest ning seega tuleks neid ravida põiespetsiifiliste ravimitega. Ühtlasi usuti, et meestel on alumiste kuseteede sümptomid tingitud eesnäärrest ning et neid peaks ravima eesnäärrespetsiifiliste ravimitega. Ometi puuduvad selle oletuse kinnituseks teaduslikud andmed (6). 2250 üliaktiivse põie sümptomitega mees- ja naispatsiendil tolterodiiniga läbi viidud avatud uuringu alamgrupi analüüs näitas, et oluline mõju urineerimistungile, urineerimise sagedusele või urineerimistungiga seotud kusepidamatusele on küll vanusel, aga mitte sool (7).

Põie mahuga seotud sümptomitega (üliaktiivse põie sümptomitega), kuid ilma põie väljavoolu takistuseta täiskasvanud meestel uuriti antikoliinergilise ravimi tolterodiini – ning hiljuti ka fesoterodiini – tõhusust ainukese ravimina (tabel 7). Maksimaalne uuringu kestus oli 25 nädalat, kuid enamik uuringutest kestis üksnes 12 nädalat. Võrreldes algtasemega vähenesid tolterodiiniga läbi viidud avatud uuringutes pärast 12–25 nädalat kestnud ravi oluliselt päevase urineerimise sagedus, noktuuria, urineerimistungiga seotud kusepidamatus ning IPSS (8, 9). Avatud uuringus osalenud patsientidel, kes ei reageerinud ravile  $\alpha$ -adrenoblokaatoritega, paranes tolterodiinravi käigus vastus igale IPSS küsimusele sõltumata põie mahuga seotud sümptomitest või urineerimise sümptomitest (8). Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringud näitasid, et tolterodiin võib oluliselt vähendada urineerimistungiga seotud kusepidamatust ning päevast või ööpäevast urineerimise sagedust võrreldes platseeboga. Samuti näitas uuring, et tolterodiinraviga vähenes oluliselt urineerimistungiga seotud urineerimine (10–12). Ehkki noktuuria, urineerimistung ning IPSS vähenesid enamikul patsientidel, ei saavutanud need parameetrid enamikus uuringutes siiski statistiliselt olulist vähenemist. Kui aga ravitulemused stratifitseeriti PSA kontsentratsiooni (eesnäärme mahu) alusel, siis vähendas tolterodiin oluliselt päevast urineerimise sagedust, ööpäevast urineerimise sagedust ning IPSS-i reservuaarisümptomeid meestel PSA kontsentratsiooniga alla 1,3 ng/ml, mida aga ei täheldatud meestel PSA kontsentratsiooniga üle 1,3 ng/ml. See võib viidata sellele, et väiksema eesnäärme mehed võivad saada antimuskariinsetest ravimitest rohkem kasu (13).

**Tabel 7. Uuringud antimuskariinsete ravimitega alumiste kuseteede sümptomitega eakatel meestel, kellel esinesid valdavalt üliaktiivse põie sümptomid (uuringud on järjestatud kronoloogiliselt).**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi	Patsiente	Urineerimise sagedus (%)	Noktuuria (%)	Urineerimistungiga seotud kusepidamatus (%)	IPSS (%)	Tõendus-põhisuse tase
Kaplan (2005) [8]	jt 25	Tolterodiin 1x4 mg/p (pärast $\alpha$ -adrenoblokaatori toime puudumist)	43	-35,7 <sup>a</sup>	-29,3 <sup>a</sup>		-35,3 <sup>a</sup>	2b
Roehrborn (2006) [16]	jt 12	Platseebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Tolterodiin 1x4 mg/p	77	-12	-	-71 <sup>b</sup>	-	
Kaplan (2006) [11]	jt 12	Platseebo	374	-7,9	-17,6	-	-	1b
		Tolterodiin 1x4 mg/p	371	-10,8 <sup>b</sup>	-18,8	-	-	
Kaplan (2006) [17]	jt 12	Platseebo	215	-13,5	-23,9	-13	-44,9	1b
		Tolterodiin 1x4 mg/p	210	-16,5	-20,1	-85 <sup>b</sup>	-54	
Dmochowski (2007) [12]	jt 12	Platseebo	374	-5,6	-17,6	-	-	1b
		Tolterodiin 1x4 mg/p	371	-8,7 <sup>b</sup>	-18,8	-	-	
Hofner (2007) [9]	jt 12	Tolterodiin 1x4 mg/p	741	-20 <sup>a</sup>	-42,9 <sup>a</sup>	-100 <sup>a</sup>	-37,9 <sup>a</sup>	2b
Herschorn (2009) [14]	jt 12	Platseebo	124	-10,2	-	-59,3	-	1b

	Fesoterodiin 1×4 mg/p	111	-13,2 <sup>b</sup>	-	-84,5 <sup>b</sup>	-
	Fesoterodiin 1×8 mg/p	109	-15,6 <sup>b</sup>	-	-100 <sup>b c</sup>	-

IPSS = rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor (International Prostate Symptom Score)

a = statistiliselt oluline erinevus algtasemega võrreldes ( $p < 0,01$ ; indekseeritud kõikjal, kus hinnatud)

b = statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga ( $p < 0,05$ )

c = statistiliselt oluline erinevus võrreldes 4 mg fesoterodiiniga ( $p < 0,05$ )

### 3.3.4 Talutavus ja ohutus

Muskariinireseptorite antagonistid on üldiselt hästi talutavad ning kõrvaltoimete tõttu on uuringutes osalemise katkestanud vaid 3–10% patsientidest, mis ei ole enamikes uuringutes olnud oluliselt erinev platseebost. Võrreldes platseeboga esineb sagedamini selliseid raviga seotud kõrvaltoimeid nagu suukuivus (kuni 16%), kõhukinnisus (kuni 4%), urineerimishäired (kuni 2%), nasofarüngiit (kuni 3%) ja uimasus (kuni 5%).

Urineerimisjärgse jääkuriini koguse suurenemine ilma põie väljavoolu takistusega meestel on minimaalne ning ei ole platseeboga võrreldes oluliselt erinev (0 kuni 5 ml vs. -3,6 kuni 0 ml). Sellest hoolimata täheldati uuringus 8 mg fesoterodiiniga suuremaid urineerimisjärgseid jääkuriini koguseid (+20,2 ml) võrreldes platseeboga (-0,6 ml) või 4 mg fesoterodiiniga (+9,6 ml) (14). Tolterodiini kasutamisel oli kusepeetuse esinemine ilma põie väljavoolu takistusega meestel võrreldav platseeboga (0 kuni 1,3% vs. 0 kuni 1,4%). 5,3 protsendil 8 mg fesoterodiinravi saanud meestest esines kusepeetusele viitavaid sümptomeid, mis oli kõrgem näitaja kui platseebo või 4 mg fesoterodiini grupis (kummalgi 0,8%). Nimetatud sümptomid ilmnesisid esimese kahe ravinädala jooksul ning esinesid meestel vanuses 66 aastat või vanemad.

Põie väljavoolu taksitusega meestel ei soovitata antimuskariinseid ravimeid kasutada põielihase tugevuse teoreetilise vähenemise kartuses, mis võib olla seotud urineerimisjärgse jääkuriini tekkega või kusepeetusega. 12-nädalane platseebokontrolliga ohutusuuring meestel, kellel esines kerge kuni mõõdukas põie väljavoolu takistus (keskmine põie väljavoolu taksituse indeks BOOI oli platseebogrupis ja tolterodiini grupis vastavalt 43 ja 49 cm H<sub>2</sub>O) näitas, et tolterodiin suurendas oluliselt urineerimisjärgse jääkuriini kogust (49 ml vs. 16 ml), aga see ei olnud seotud ägeda kusepeetuse tekke juhtudega (3% kummaski uuringus) (15). Tolterodiini urodünaamilisteks toimeteks olid oluliselt suurem põie maht esimese detruusorlihase kontraktsioonini, suurem maksimaalne tsüstomeetriliselt mõõdetud põie maht ning vähenenud põie kontraktilsuse indeks. See üksik uuring näitas, et lühiajaline ravi antimuskariinsete ravimitega põie väljavoolu takistusega meestel on ohutu.

### 3.3.5 Praktilised kaalutlused

Ehkki uuringud alumiste kuseteede sümptomite või üliaktiivse põie sümptomitega eakatel meestel on viidud läbi üksnes tolterodiini või fesoterodiiniga, on tõenäoline, et sarnane tõhusus ning sarnased kõrvaltoimed esinevad ka teiste antimuskariinsete ravimite korral. Pikaajalised muskariinireseptorite antagonistide tõhususe uuringud alumiste kuseteede sümptomitega meestel puuduvad endiselt, seega tuleks olla ettevaatlik nende ravimite väljakirjutamisel ning on soovitatav regulaarselt määrata IPSS-i ja urineerimisjärgse jääkuriini kogust.

3.3.6	Soovitused	Tõendus põhise tase	Soovituse tase
	Muskariinireseptorite antagonistide kasutamist võib kaaluda mõõdukate kuni tõsiste alumiste kuseteede sümptomitega meestel, kellel esinevad eelkõige põie reservuaarifunktsiooniga seotud sümptomid.	1b	B
	Ettevaatus on vajalik põie väljavoolu takistusega meeste korral.	4	C

## 3.4 Taimsed ekstraktid – fütoterapia

### 3.4.1 Toimemehhanism

Fütoterapia hõlmab erinevate taimsete ekstraktide meditsiinilist kasutust. Ei ole päris selge, millised ekstraktide komponendid on seotud sümptomite vähenemisega alumiste kuseteede sümptomitega meestel. Kõige olulisemateks komponentideks taimsetes ekstraktides peetakse fütosteroole,  $\beta$ -sitosterooli, rasvhappeid ning lektiine (1). *In vitro* uuringud on näidanud, et taimeekstraktid:

- on põletikuvastase, anti-androgeense või östrogeense toimega;
- vähendavad suguhormoone siduva globuliini (SHBG) sisaldust;

- pärsivad aromataasi, lipooksügenaasi, kasvufaktori poolt stimuleeritud eesnäärme rakkude proliferatsiooni,  $\alpha$ -adrenoretseptoreid, 5 $\alpha$ -reduktaasi, muskariinseid kolinoretseptoreid, dihidropüridiini retseptoreid või vanilloidretseptoreid;
- parandavad põie detruusorlihase funktsiooni;
- neutraliseerivad vabu radikaale (1–3).

Ometi ei ole enamikku *in vitro* uuringutes täheldatud toimeid *in vivo* uuringutes kinnitatud ning seega on täpsed taimeekstraktide toimemehhanismid jätkuvalt ebaselged.

#### 3.4.2 Olemasolevad ravimid

Taimsete ravimite preparaadid võivad olla valmistatud ühe taime juurtest, seemnetest, õietolmust või viljadest (monopreparaadid) või sisaldada ühes tablettis kahe või enama taime ekstrakti (kombinatsioonipreparaadid). Taimsete ekstraktide preparaatide valmistamiseks kasutatakse arvukalt erinevaid taimi. Enimkasutatud taimedeks on:

- *Cucurbita pepo* (kõrvitsaseemned);
- *Hypoxis rooperi* (Löuna-Aafrika suulutäht);
- *Pygeum africanum* (Aafrika ploomipuu koor);
- *Secale cereale* (rukki õietolm);
- *Serenoa repens* (sünonüüm *Sabal serrulata*; serenoapalmi marjad, serenoapalmi ekstrakt);
- *Urtica dioica* (kõrvenõgese juured).

Erinevad tootjad kasutavad erinevaid ekstraktsioonitehnikaid, mistõttu toimeaine preparaatides on erinevate kvalitatiivsete või kvantitatiivsete omadustega, või kombineerivad ühes tablettis kahte või enam taimset komponenti. Erinevate tootjate ühe kindla taime ekstraktidel ei pruugi olla samasuguseid bioloogilisi või kliinilisi toimeid, mistõttu ühe toote toimeid ei saa üle kanda teistele (4). Asja keerulisemaks ajades võivad isegi ühe tootja kaks erinevat toodangupartiid sisaldada erinevas koguses toimeaineid ja seetõttu põhjustada ka erinevaid bioloogilisi toimeid (5). Seega võivad erinevate taimsete ekstraktide farmakokineetilised omadused oluliselt erineda.

#### 3.4.3 Tõhusus

Eespool nimetatud põhjustel kirjeldatakse iga taimsete ekstraktide rühma eraldi (tabel 8). Kus võimalik, tuuakse ära ka vastavad preparaadi nimetused, et rõhutada võimalikke erinevusi toodete vahel. Üldiselt ei ole mitte ühegi fütoterapilise ravimi korral näidatud olulist eesnäärme mahu vähenemist ning mitte üheski uuringus ei ole tõestatud põie väljavoolu takistuse vähenemist või haiguse progresseerumise takistamist.

- ***Cucurbita pepo***: Kõrvitsaseemnete ekstrakti (Prosta Fink™ forte) tõhusust eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomitega patsientidel on hinnatud vaid ühes uuringus (6). Kokku 476 patsienti said randomiseeritult kas platseebot või Prosta Fink™ forte't. Pärast 12-kuulist raviperioodi vähenesid kõrvitsaseemnete ekstrakti grupis IPSS ja päevane urineerimissagedus oluliselt. Samas ei olnud urofloumeetrilised parameetrid ( $Q_{max}$ ), urineerimisjärgse jääkuriini kogus, eesnäärme maht, PSA kontsentratsioon, noktuuria ega elukvaliteedi (QoL) skoor gruppide vahel statistiliselt olulisel määral erinevad.
- ***Hypoxis rooperi***: Need fütofarmakoloogilised ekstraktid sisaldavad glükosiididega seotud fütosterooli, kusjuures kõige olulisem komponent on  $\beta$ -sitosterool (Harzol™, Azuprostat™). Avaldatud on neli randomiseeritud platseebokontrolliga uuringut kestusega 4 kuni 26 nädalat, mis on kokku võetud Cochrane'i analüüsis (7). Taimsete ekstraktide ööpäevased annused ulatusid 60 mg-st kuni 195 mg-ni. Kahes uuringus hinnati sümptomeid (8, 9) ning kõigis neljas uuringus määrati  $Q_{max}$  ja urineerimisjärgse jääkuriini kogus. Metaanalüüs arvutas kaalutud keskmiseks erinevuseks -4,9 punkti IPSS osas ja +3,9 ml/s  $Q_{max}$ -i osas ning -28,6 ml urineerimisjärgse jääkuriini koguse osas  $\beta$ -sitosterooli kasuks. Eesnäärme suurus jäi muutumatuks kõikides uuringutes. Pärast 2000. aastal avaldatud Cochrane'i analüüsi ei ole enam ühtegi uuringut läbi viidud.
- ***Pygeum africanum***: Cochrane'i analüüs, mis käsitles *Pygeum africanum*'i ekstraktide (mono- või kombinatsioonipreparaadid) kliinilisi tulemusi, võttis kokku 18 randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu andmed (10). Enamikus uuringutes kasutati *Pygeum africanum*'i ekstrakti nimega Tadenan™. Metaanalüüs hõlmas 1562 meest, kuid individuaalsed uuringud olid osalejate arvult väikesed ning kestsid kõigest 30 kuni 122 päeva. Enamik uuringuid oli läbi viidud 1970. ja 1980. aastatel ning nendes ei kasutatud valideeritud küsimustikke nagu näiteks IPSS. Meestel, keda raviti *Pygeum africanum*'iga, täheldati sümptomite paranemist kaks korda suurema tõenäosusega (suhteline risk [RR] 2,07) kui meestel, keda raviti platseeboga. Keskmine kaalutud  $Q_{max}$ -i erinevus oli +2,5 ml/s ja urineerimisjärgse jääkuriini kogus -13,2 ml *Pygeum africanum*'i kasuks. Ühtegi uuringut pole pärast 2002. aasta Cochrane'i analüüsi avaldatud.

- **Secale cereale:** Cochrane'i analüüs käsitles *Secale cereale* peamist toodet Cernilton™, ning hõlmas 444 meest, kes osalesid kahes platseebokontrolliga ja kahes võrdlevas uuringus (Tadenan™, Paraprost™) kestusega 12 kuni 24 nädalat (11). Meestel, keda raviti Cernilton™-iga, oli platseeboga võrreldes kaks korda suurem tõenäosus saada ravist kasu (RR 2,4). Samas ei täheldatud Cernilton™-i ja platseebo vahel olulist erinevust  $Q_{max}$ -i, urineerimisjärgse jääkuriini koguse ja eesnäärme suuruse osas. 2000. aasta Cochrane'i analüüsist saadik ei ole edasisi platseebokontrolliga uuringuid *Secale cereale* monopreparaadiga avaldatud.
- **Sabal serrulata / Serenoa repens:** Hiljuti kaasajastatud Cochrane'i analüüs võttis kokku 30 randomiseeritud uuringu kliinilised tulemused, mis hõlmasid ühtekokku 5222 meest (12). *Serenoa repens*'it (peamiselt Permixon™ või Prostaserene™) võrreldi mono- ja kombinatsioonpreparaadina kas platseeboga, teiste taimsete ekstraktidega (*Pygeum africanum*, *Utica dioica*), 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitori finasteriidiga või  $\alpha$ -adrenoblokaator tamsulosiiniga. Nende uuringute keskmine jälgimisperiood varieerus 4 kuni 60 nädalani. Cochrane'i analüüs järeldas, et *Serenoa repens* ei olnud parem platseebost, finasteriidist või tamsulosiinist ei IPSS-i paranemise,  $Q_{max}$ -i või eesnäärme suuruse vähenemise osas. Samaseid IPSS-i või  $Q_{max}$ -i paranemisi võrdlevates uuringutes finasteriidiga või tamsulosiiniga võib tõlgendada kui ravi ekvivalentsust (13). Noktuuria vähendamisel oli *Serenoa repens* oluliselt parem kui platseebo (keskmine kaalutud erinevus - 0,78).
- **Utica dioica:** Kaks uuringut selgitasid kõrvenõgese monopreparaadi tõhusust võrreldes platseeboga (14, 15). Ühes uuringus hinnati 246 eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomitega meest 52 nädala vältel (14): vaid IPSS skoor vähenes fütoteraapia (Bazoton™ uno) grupis oluliselt, samas kui  $Q_{max}$  ja urineerimisjärgne jääkuriini kogus ei olnud gruppide lõikes uuringu lõpus statistiliselt erinevad. Teine uuring hindas 620 eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomitega patsienti 26 nädala vältel (15): IPSS,  $Q_{max}$  ja urineerimisjärgne jääkuriini kogus paranesid platseeboga võrreldes oluliselt.
- **Kombinatsioonpreparaadid:** Kombinatsioonpreparaatidega on läbi viidud mitmeid uuringuid, peamiselt *Sabal serrulata* ja *Utica dioica* ekstraktide kombinatsiooniga (PRO 160/120, Prostatgutt™ forte). 24-nädalane platseebokontrolliga uuring näitas IPSS-i olulist paranemist fütoteraapia grupis (-2 IPSS punktiline erinevus) (16);  $Q_{max}$  -i vähenemine oli mõlemas grupis sarnane. 24-nädalane avatud jätku-uuring samadel patsientidel, kus kõiki patsiente raviti PRO 160/120-ga, näitas mõlemas grupis 48. nädalal sarnaseid IPSS-i skoori paranemisi (-7 IPSS punkti). Teine uuring, kus PRO 160/120 võrreldi randomiseeritud uuringus finasteriidiga, näitas mõlemas grupis sarnaseid tulemusi IPSS ja  $Q_{max}$  osas (17).

**Tabel 8. Taimsete ekstraktidega läbi viidud uuringud eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomitega patsientidel (valik uuringuid; alfabeetilises järjekorras).**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi	Patsiente (n)	Sümptomite muutus (IPSS) †	$Q_{max}$ muutus (ml/s)	PVR (ml)	Tõendus- põhisuse tase
Bach (2000) [6]	52	Platseebo	243	-5,5	n.s.	n.s.	1b
		<i>Cucurbita pepo</i> (Prosta Fink™ forte)	233	-6,7 a	n.s.	n.s.	
Berges (1995) [8]	24	Platseebo	100	-2,3	+1,1	-16,8	1b
		<i>Hypoxis rooperi</i> (Harzol™)	100	-7,4 a	+5,2 a	-35,4 a	
Klippel (1997) [9]	26	Platseebo	89	-2,8	+4,3	-4,1	1b
		<i>Hypoxis rooperi</i> (Azuprostat™)	88	-8,2 a	+8,8 a	-37,5 a	
Wilt jt (2000) [7]	4–26	Platseebo	475	-4,9 b	+3,9 b	-28,6 b	1a
Wilt jt (2002) [10]	4–18	Platseebo	1562	RR 2,07 b	+2,5 b	-13,2 b	1a
		<i>Pygeum africanum</i> ( $\beta$ -sitosterool)					
Wilt jt (2000) [11]	12–24	Platseebo	444	RR 2,4 b	-1,6	-14,4	1a



		<i>Secale cereale</i> (Cernilton™)					
Wilt jt (2002) [18]	4–48	Platseebo	3139	-1,41 <sup>b</sup>	+1,86 <sup>b</sup>	-23 <sup>b</sup>	1a
		<i>Serenoa repens/Sabal cerrulata</i>					
Bent jt (2006) [19]	52	Platseebo	113	-0,7	-0,01	-19	1b
		<i>Serenoa repens</i>	112	-0,7	+0,42	-14	
Carraro (1996) [20]	jt 26	Finasteriid	545	-6,2	+3,2*	-	1b
		<i>Serenoa repens</i> (Permixon™)	553	-5,8	+2,7	-	
Debruyne (2002) [21]	jt 52	Tamsulosiin	354	-4,4	+1,9	-	1b
		<i>Serenoa repens</i> (Permixon™)	350	-4,4	+1,8	-	
Schneider Rubben (2004) [14]	ja 52	Platseebo	122	-4,7	+2,9	-4	1b
		<i>Urtica dioica</i> (Bazoton uno™)	124	-5,7 <sup>a</sup>	+3,0	-5	
Safarinejad (2005) [15]	26	Platseebo	316	-1,5	+3,4	0	1b
		<i>Urtica dioica</i>	305	-8,0 <sup>a</sup>	+8,2 <sup>a</sup>	-37	
Lopatkin (2005) [16]	jt 24	Platseebo	126	-4	+1,9	-	1b
		<i>Sabal cerrulata + Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte)	127	-6 <sup>b</sup>	+1,8	-	
Sokeland Albrecht (1997) [17]	ja 48	Finasteriid	244	-5,6	+2,8	-17,1	1b
		<i>Sabal cerrulata + Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte)	245	-4,8	+2,0	-10,2	

IPSS = rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor;  $Q_{max}$  = maksimaalne uriini vooluhulk (urofloumeetrilisel uuringul); PVR = urineerimisjärgne jääkuriini kogus; n.s. = statistiliselt mitteoluline erinevus; RR = suhteline risk  
† absoluutväärtused; a = statistiliselt oluline vähenemine võrreldes platseebo/võrdlusraviga ( $p < 0,05$ ); b = taimse ekstrakti kasuks.

#### 3.4.4 Talutavus ja ohutus

Fütoterapia kõrvaltoimed on tavaliselt vähesed ja oma raskusastmelt ning esinemissageduselt võrreldavad platseeboga. Uuringutes täheldatud tõsised kõrvaltoimed ei olnud seotud uuringuraviga. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid seedetraktiga seotud kaebused. *Hypoxis rooperi* it sisaldavate preparaatide kasutamisel täheldati 0,5% patsientidest erektsioonihäireid. Uuringu katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli nii fütoterapia kui ka platseebogruppides praktiliselt võrdne.

#### 3.4.5 Praktilised kaalutlused

Fütoterapeutilised ravimid hõlmavad heterogeenset taimsete ekstraktide gruppi, mida kasutatakse eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud alumiste kuseteede sümptomite korral. Fütoterapia kasutamine on jätkuvalt seotud probleemidega, tulenevalt erinevast toimeaine(te) sisaldusest sama fütoterapeutilist ühendit sisaldavates erinevates preparaatides. Seetõttu ei ole ka sama taimse ekstrakti meta-analüüside kasutamine põhjendatud ja sellistesse meta-analüüside tulemustesse tuleb suhtuda ettevaatusega.

3.4.6	<i>Soovitused</i>
Ravijuhiste komiteel ei ole võimalik esitada spetsiifilisi soovitusi fütoterapia kasutamiseks meeste alumiste kuseteede sümptomite korral, arvestades erinevate ravimite heterogeensust ning nendega läbi viidud uuringute meta-analüüside metodoloogilisi probleeme.	

### 3.5 Vasopressiini analoog – desmopressiin

#### 3.5.1 Toimemehhanism

Antidiureetiline hormoon arginiinvasopressiin (AVP) etendab võtmerolli organismi veesisalduse homöostaasis ja uriini tekkes, seondudes neerude kogumistoruketes V2 retseptoriga. AVP suurendab ühelt poolt vee tagasiimendumist ning uriini osmolaalsust ning teiselt poolt vähendab vee eritumist ning uriini kogust. AVP-d saab küll teoreetiliselt raviotstarbel kasutada, et muuta eritatava uriini kogust, aga kuna AVP-l on veel V1 retseptorite poolt vahendatud vasokonstriktiivne/hüpertensiivne toime ning väga lühike poolväärtusaeg seerumis, ei ole see hormoon noktuuria/öise polüuuria raviks siiski sobilik.

### 3.5.2 Olemasolevad ravimid

Desmopressiinatsetaat (desmopressiin) on AVP sünteetiline analoog, millel on suur afiinsus V2 retseptorite suhtes ning antidiureetilised omadused. Desmopressiin on ainus ravim, millel on müügiluba antidiureetiliseks raviks (tabel 9). Erinevalt AVP-st puudub desmopressiinil afiinsus V1 retseptorite suhtes ning seega ka hüpertensiivne toime. Desmopressiini võib kasutada intravenoosse infusioonina, ninaspreina, tabletina või MELT ravimvormina. Intranasaaalse või suukaudse manustamise järgselt imendub desmopressiin kiiresti, kusjuures 55% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu (1). Desmopressiini on juba enam kui 30 aasta vältel kasutatud magediabeedi ja primaarse *enuresis nocturna* raviks. Mõni aeg tagasi kiideti see enamikus Euroopa riikides heaks ka eelkõige polüuuria tingitud noktuuria raviks mees- ja naissoost patsientidel. Kui ravimit võtta õhtul enne magamaminekut, siis väheneb uriini teke öisel ajal, mis lükkab edasi urineerimisvajaduse teket ning vähendab öiste urineerimiste arvu (2, 3). Ravimi kliiniline toime uriini koguse vähendamise ning uriini osmolaalsuse suurendamise näol kestab umbes 8–12 tundi (2).

**Tabel 9. Euroopas müügiluba omavad ravimid öisest polüuuria tingitud noktuuria raviks; peamised farmakoloogilised omadused ja standardannused.**

Ravim	$t_{max}$ (tundi)	$t_{1/2}$ (tundi)	Soovitav ööpäevane annus
Desmopressiin	1–2	3	1 × 0,1–0,4 mg suukaudselt enne magamaminekut

$t_{max}$  = aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni;  $t_{1/2}$  = eliminatsiooni poolväärtuseaeg

### 3.5.3 Tõhusus

Enamikus kliinilistes uuringutes on kasutatud desmopressiini suukaudset ravimvormi. Annuse leidmise uuring näitas, et desmopressiini 0,2 mg annus vähendas öist uriinikogust/öist diureesi suuremal määral kui 0,1 mg annus; samas uuringus leiti, et enne magamaminekut võetud 0,4 mg annusel ei olnud 0,2 mg annusega võrreldes täiendavat toimet öisele diureesile (4). Kesksetes kliinilistes uuringutes tiitriti ravimi annus vastavalt individuaalsele reageerimisele ravile 0,1 mg-lt 0,4 mg-ni. Desmopressiin vähendas oluliselt öist diureesi umbes 0,6–0,8 ml/min (-40%), öiste urineerimiskordade arvu 0,8–1,3 (-40%) korra võrra (-2 korra võrra pikaaegses avatud uuringus) ja pikendas ajavahemikku esimese öise urineerimiskorrani 1,6 tunni võrra (-2,3 pikaaegses avatud uuringus) (tabel 10). Lisaks sellele vähendas desmopressiin oluliselt öist uriini kogust ning öisel ajal eritatud uriini protsentuaalset osakaalu (5,8).

Desmopressiini kliinilised toimed olid enam väljendunud raskema öise polüuuria patsientidel ning patsientidel, kellel uuringu alguses oli tegemist normaalse põie mahuga. Ravi desmopressiiniga ei mõjutanud 24-tunnist diureesi (6). Kliinilised toimed olid 10–12-kuulise jälgimisperioodi vältel stabiilsed ning esialgsed näitajad taastusid pärast uuringu lõpetamist (12). Oluliselt suurem osa patsientidest tundis ennast desmopressiini kasutamisel hommikul värskena (tõenäosussuhe 2,71) (11).

**Tabel 10. Öise polüuuria täiskasvanud meestel desmopressiiniga läbi viidud kliinilised uuringud.**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi, st suukaudne annus enne magamaminekut kui pole teisiti näidatud	Patsiente (n)	Öise uriini koguse muutus (ml/min)	Öiste urineerimiskordade arvu muutus (n)	Aeg esimese urineerimiseni (tundi)	Tõendus-põhisuse tase
Asplund jt (1998) [4]	3	1 × 0,1 mg	23*	-0,5 (-31%)	-	-	2b
		1 × 0,2 mg	23*	-0,7 (-44%)	-	-	
		2 × 0,2 mg	23*	-0,6 (-38%)	-	-	
Cannon jt (1999) [5]	6	Platseebo	20	-	+0,1 (+3%)	-	1b
		1 × 20 µg intranasaalselt	20	-	-0,3 (-10%)	-	
		1 × 40 µg intranasaalselt	20	-	-0,7 (-23%) <sup>a</sup>	-	
Asplund jt (1999) [6]	2	Platseebo	17*	-0,2 (-11%)	-0,2 (-11%)	+0,2	1b

		1 × 0,1–0,4 mg	17*	-0,8 (-44%) <sup>a</sup>	-0,8 (-42%) <sup>a</sup>	+1,6	
Chancellor (1999) [7]	jt 12	1 × 20–40 µg intranasaalselt	12	-	-1,8 (-50%)	-	2b
Mattiasson (2002) [8]	jt 3	Platseebo	65	-0,2 (-6%)	-0,5 (-12%)	+0,4	1b
		1 × 0,1–0,4 mg	86	-0,6 (-36%) <sup>a</sup>	-1,3 (-43%) <sup>a</sup>	+1,8 <sup>a</sup>	
Kuo 2002 [9]	4	1 × 0,1 mg	30*	-	-2,72 (-48,5)	-	2b
Rembratt (2003) [10]	jt 0.5	1 × 0,2 mg	72*	-0,5	-1,0	+1,9	2b
van Kerrebroeck jt (2007) [11]	3	Platseebo	66	-	-0,4 (-15%)	+0,55	1b
		1 × 0,1–0,4 mg	61	-	-1,25 (-39%) <sup>a</sup>	+1,66 <sup>a</sup>	
Lose [12] t	jt (2004) 52	1 × 0,1–0,4 mg	132	-	-2	+2,3	2b

\* *Enamus uuringus osalejatest olid mehed; † ainult meeste andmed; a = oluline erinevus võrreldes platseeboga.*

### 3.5.4 Talutavus

Kõrvaltoimete absoluutarv desmopressiini kasutamisel oli suurem kui platseebo korral, aga enamik kõrvaltoimeid olid kerged. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lühiajalistes (kestusega kuni 3 nädalat) ja pikaajalistes (12-kuulistes) uuringutes olid peavalu, iiveldus, kõhulahtisus, uimasus, suukuivus ja hüponatreemia. Nimetatud kõrvaltoimed on sarnased desmopressiini kõrvaltoimetele, mida on täheldatud muude seisundite ravi korral. Pikaajalises uuringus täheldati lisaks veel perifeerseid turseid (2% patsientidest) ja hüpertensiooni (5% patsientidest) (12).

Hüponatreemiat (seerumi naatriumisisaldus <130 mmol/l) täheldati eelkõige 65-aastastel ja vanematel patsientidel ning see esines meestel harvemini kui samaealistel naistel (3). Mistahes raskusastmega hüponatreemia, millega alati ei kaasne sümptomeid, tekib ravi alguses ligikaudu 5% (13) kuni 7,6% patsientidest (14). Hüponatreemia tekkerisk suureneb oluliselt koos vanusega (tõenäosussuhe 1,16 iga eluaasta kohta), samuti on see suurem madala algtaseme naatriumisisalduse korral (tõenäosussuhe 0,76) ning suurema 24-tunnise uriini koguse korral kehakaalu kilogrammi kohta (tõenäosussuhe 1,09) (13). Hüponatreemia tekke tõenäosus alla 65-aastastel patsientidel on alla 1%, samas kui normaalse seerumi naatriumisisaldusega vanematel patsientidel on see 8% ning madala algtaseme seerumi naatriumisisaldusega vanematel patsientidel kuni 75% (13).

Seetõttu ei tohi 65-aastastel ja vanematel meestel alustada ravi ilma seerumi naatriumisisaldust jälgimata. Ravi alustamisel või desmopressiini annuse muutmisel tuleb normaalse seerumi naatriumisisaldusega vanematel meestel kontrollida naatriumisisaldust 3. ja 7. ravipäeval ning seejärel 1 kuu möödudes. Kui seerumi naatriumisisaldus on jäänud normi piiresse ning desmopressiini annust ei ole plaanis muuta, siis võib edaspidi seerumi naatriumisisaldust kontrollida iga 3-6 kuu tagant (15). Samuti tuleb patsiente informeerida hüponatreemia võimalikest sümptomitest, nagu näiteks peavalu, iiveldus või unetus.

### 3.5.5 Praktilised kaalutlused

Desmopressiini võetakse üks kord ööpäevas enne magamaminekut. Kuna optimaalne annus eri patsientidel on erinev, alustatakse ravi väikese annusega (0,1 mg/ööpäevas), mida suurendatakse nädalaste intervallide tagant kuni maksimaalse toime saavutamiseni. Maksimaalne soovitatav annus on 0,4 mg/ööpäevas. Vähemalt üks tund enne ja 8 tundi pärast desmopressiini võtmist peaksid patsiendid vältima vedeliku tarbimist. Desmopressiini ei tohi kasutada 65-aastastel ja vanematel meestel, kelle seerumi naatriumisisaldus on alla normi alampiiri. Kõigil ülejäänud 65-aastastel ja vanematel meestel tuleb seerumi naatriumisisaldust kontrollida 3. ja 7. ravipäeval ning 1 kuu möödudes ja juhul kui seerumi naatriumisisaldused on olnud normi piires, edasi iga 3–6 kuu tagant.

3.5.6	Soovitused	Tõendus põhise tase	Soovituse tase
	Desmopressiini võib kasutada polüuuriast tingitud noktuuria raviks	1b	A

## 3.6 Kombinatsioonravi

### 3.6.1 α-adrenoblokaatorid + 5α-reduktaasi inhibiitorid

#### 3.6.1.1 Toimemehhanism

$\alpha$ -adrenoblokaatorite ja 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonravi mõte on kombineerida mõlema ravimklassi erinevaid toimeid saavutamaks sünergilist tõhusust sümptomite paranemisel ja haiguse progresseerumise takistamisel.

### 3.6.1.2 Olemasolevad ravimid

Kombinatsioonravi koosneb  $\alpha$ -adrenoblokaatorist (alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin või terasosiin; farmakokineetilisi omadusi on käsitletud lõigus 3.1.2) ning 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorist (dutasteriid või finasteriid; farmakokineetilisi omadusi on käsitletud lõigus 3.2.2).  $\alpha$ -adrenoblokaatorite kliiniline toime avaldub juba tundide kuni päevade vältel, samas kui 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorite puhul kulub olulise kliinilise toime avaldamiseks mitmeid kuid. Kõikidest võimalikest ravimite kombinatsioonidest on kliinilistes uuringutes seni katsetatud finasteriidi koos alfososiini, doksasosiini või terasosiiniga ning dutasteriidi koos tamsulosiiniga. Kombinatsioonravi mõlema komponendi osas on täheldatud ravimite klassile vastavat tõhusust ja kõrvaltoimeid. Erinevusi farmakokineetilistes või farmakodünaamilistes omadustes ei ole kahe ravimi kombineerimisel monoteeraapiaga võrreldes täheldatud.

### 3.6.1.3 Tõhusus

Mitmetes uuringutes on hinnatud kombinatsioonravi tõhusust võrreldes  $\alpha$ -adrenoblokaatori, 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitori või platseebo monoteeraapiaga (tabel 11). Algsed uuringud jälgimisperioodiga vahemikus 6 kuni 12 kuud kasutasid esmase tulemusnäitajana sümptomite (IPSS) muutust (1–3). Need uuringud näitasid järjekindlalt, et  $\alpha$ -adrenoblokaator on sümptomite vähenemise aspektist parem kui finasteriid, samas kui kombinatsioonravi ei olnud parem kui monoteeraapia  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga. Uuringutes, mis hõlmasid ka platseebogruppi, oli  $\alpha$ -adrenoblokaator järjekindlalt efektiivsem kui platseebo, samas kui finasteriid ei olnud alati platseebost efektiivsem. Samaseid tulemusi täheldati ka hiljuti avaldatud MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*) uuringus esimese ravivaasta järel, mida ei ole küll antud ajahetkeks spetsiaalselt analüüsitud (4).

Hiljuti on avaldatud ka MTOPS uuringu nelja aasta ning CombAT (*Combination of Avodart® and Tamsulosin*) uuringu kahe ja nelja aasta andmete analüüsid (4–6). Viimane uuring hõlmas vanemaid mehi suurema eesnäärme ning kõrgema seerumi PSA kontsentratsiooniga ning seetõttu tundub esindavat suurema haiguse progresseerumise riskiga mehi. Erinevalt 6- kuni 12- kuulise jälgimisperioodiga varasematest uuringutest, näitavad pikaajaliste uuringute andmed, et kombinatsioonravi on parem kui kumbki monoteeraapia nii sümptomite vähenemise kui ka  $Q_{max}$ -i paranemise osas, ning parem kui  $\alpha$ -adrenoblokaator ägeda kusepeetuse tekkeriski ning kirurgilise ravi vajaduse vähendamisel (4–6). CombAT uuring näitas, et kombinatsioonravi on sümptomite vähendamisel ning  $Q_{max}$ -i suurendamisel parem kui kumbki monoteeraapia alates 9. ravikuust ning ägeda kusepeetuse tekkeriski ning kirurgilise ravi vajaduse vähendamisel parem kui  $\alpha$ -adrenoblokaator alates 8. ravikuust (6). Erinevused CombAT ja MTOPS uuringute tulemuste vahel näivad tulenevat pigem erinevatest patsientide uuringusse kaasamise ja väljajätmise kriteeriumitest kui  $\alpha$ -adrenoblokaatori ning 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitori tüübist. Dutasteriid või finasteriid üksinda vähendasid eesnäärme mahtu sama efektiivselt kui kombinatsioonravi (-20 kuni -27%).

Kolmes uuringus on hinnatud  $\alpha$ -adrenoblokaator-ravi lõpetamise mõju (7–9). Ühes uuringus hinnati tamsulosiini ja dutasteriidi kombinatsiooni ning tamsulosiin-ravi lõpetamise mõju pärast 6. ravikuud (7). Pärast ravi lõpetamist  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga ei täheldatud ligemale  $\frac{3}{4}$  patsientidest sümptomite halvenemist. Pikaajalisest kombinatsioonravist võivad kasu saada patsiendid, kellel algtasemel esinevad tõsisemad sümptomid (IPSS >20). Hiljuti avaldatud uuringus hinnati finasteriidi monoteeraapia sümptomaatilist efektiivsust 3. ja 9. ravikuul pärast 9 kuud väldanud kombinatsioonravi (finasteriid pluss  $\alpha$ -adrenoblokaator) lõpetamist (8). Kombinatsioonraviga saavutatud alumiste kuseteede sümptomite paranemine püsis ka 3. (IPSS erinevus 1,24) ning 9. monoteeraapia kuul (IPSS erinevus -0,44).

Retrospektiivses uuringus hinnati  $\alpha$ -adrenoblokaator-ravi lõpetamise tõenäosust, mis põhines patsiendi individuaalsel otsusel, 12-kuulise perioodi vältel >65 aasta vanustel meestel, kes said  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid kombinatsioonis dutasteriidi või finasteriidiga (9). Dutasteriidi saanud patsiendid lõpetasid ravi  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga 64% kiiremini kui finasteriidi saanud patsiendid uuringu mistahes ajahetkel. 12. ravikuul sai 62% patsientidest ainult dutasteriidi võrrelduna 43,7% patsientidest, kes said ainult finasteriidi.

Kombinatsioonravi oli nii MTOPS kui ka CombAT uuringus tõhusam kui monoteeraapia haiguse üldise kliinilise progresseerumise ärahoidmisel, mis oli defineeritud kui IPSS-i suurenemine vähemalt 4 punkti võrra, ägeda kusepeetuse teke, kuseteede infektsioon, uriinipidamatus või >50%-line seerumi kreatiniinisalduse suurenemine algtasemega võrreldes. Kombinatsioonravi uuringutes täheldati järgmisi vähenemisi (MTOPS vs. CombAT):

- haiguse progresseerumise üldine risk: 66% vs. 44%;
- sümptomite progresseerumine: 64% vs. 41%;
- ägeda kusepeetuse teke: 81% vs. 68%;
- kusepidamatus: 65% vs. 26%;
- eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga kirurgilise ravi vajadus: 67% vs. 71%.

Monoteraapia 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitoriga vähendas ägeda kusepeetuse tekkeriski ning eesnäärme healoomulise hüperplaasia kirurgilise ravi vajaduse riski sama efektiivselt kui kombinatsioonravi (erinevused polnud statistiliselt olulised), ehkki profülaktiline toime oli enam väljendunud kombinatsioonravi puhul (4, 6). MTOPS uuringu tulemused viitavad sellele, et monoteraapia  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga võib samuti vähendada sümptomite progresseerumise riski.

**Tabel 11. Randomiseeritud uuringud, milles eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud eesnäärme healoomulise suurenemise ja alumiste kuseteede sümptomitega meestel on kasutatud  $\alpha$ -adrenoblokaatorit, 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorit ning nende kahe ravimi kombinatsiooni. (Märkus: viited 5 ja 6 peegeldavad sama uuringu eri ajahetki.)**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi (ööpäevane annus)	Patsiente (n)	Sümptomite muutus (% IPSS)	Q <sub>max</sub> muutus (ml/s)	Eesnäärme mahu muutus (%)	Tõendus-põhisuse tase
Lepor (1996) [1]	jt 52	Platseebo	305	-16,5 <sup>a</sup>	+1,4	+1,3	1b
		Terasosiin 1 × 10 mg	305	-37,7 <sup>a,b,d</sup>	+2,7 <sup>b,d</sup>	+1,3	
		Finasteriid 1 × 5 mg	310	-19,8 <sup>a</sup>	+1,6	-16,9 <sup>b,c</sup>	
		Terasosiin 1 × 10 mg + finasteriid 1 × 5 mg	309	-39 <sup>a b ,d</sup>	+3,2 <sup>b,d</sup>	-18,8 <sup>b,c</sup>	
Debruyne (1998) [2]	jt 26	Alfusosiin 2 × 5 mg	358	-41,2 <sup>d</sup>	+1,8	-0,5	1b
		Finasteriid 1 × 5 mg	344	-33,5	+1,8	-10,5 <sup>c</sup>	
		Alfusosiin 2 × 5 mg + finasteriid 1 × 5 mg	349	-39,1 <sup>d</sup>	+2,3	-11,9 <sup>c</sup>	
Kirby jt (2003) [3]	jt 52	Platseebo	253	-33,1	+1,4	-	1b
		Doksasosiin 1 × 1–8 mg	250	-49,1 <sup>b,d</sup>	+3,6 <sup>b,d</sup>	-	
		Finasteriid 1 × 5 mg	239	-38,6	+1,8	-	
		Doksasosiin 1 × 1–8 mg + finasteriid 1 × 5 mg	265	-49,7 <sup>b,d</sup>	+3,8 <sup>d</sup>	-	
McConnell (2003) [4]	jt 234	Platseebo	737	-23,8 <sup>a</sup>	+1,4 <sup>a</sup>	+24 <sup>a</sup>	1b
		Doksasosiin 1 × 1–8 mg	756	-35,3 <sup>a,b,d</sup>	+2,5 <sup>a,b</sup>	+24 <sup>a</sup>	
		Finasteriid 1 × 5 mg	768	-28,4 <sup>a,b</sup>	+2,2 <sup>a,b</sup>	-19 <sup>a,b,c</sup>	
		Doksasosiin 1 × 1–8 mg + finasteriid 1 × 5 mg	786	-41,7 <sup>a,b,c,d</sup>	+3,7 <sup>a,b,c,d</sup>	-19 <sup>a,b,c</sup>	
Roehrborn (2008) [5]	jt 104	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg	1611	-27,4	+0,9	0	1b
		Dutasteriid 1 × 0,5 mg	1623	-30,5	+1,9	-28 <sup>c</sup>	
		Tamsulosiin 1 × 0,4 mg + dutasteriid 1 × 0,5 mg	1610	-39,2 <sup>c,d</sup>	+2,4 <sup>c,d</sup>	-26,9 <sup>c</sup>	
Roehrborn (2009) [6]	jt 208	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg	1611	-23,2	+0,7	+4,6	1b
		Dutasteriid 1 × 0,5 mg	1623	-32,3	+2,0	-28 <sup>c</sup>	
		Tamsulosiin 1 × 0,4 mg + dutasteriid 1 × 0,5 mg	1610	-38 <sup>c,d</sup>	+2,4 <sup>c</sup>	-27,3 <sup>c</sup>	

$Q_{max}$  = maksimaalne uriini vooluhulk (urofloomeetrilisel uuringul); IPSS = Rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor; a = statistiliselt oluline erinevus võrreldes lähtetasemega (indekseeritud kõikjal, kus hinnatud); b = statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga; c = statistiliselt oluline erinevus võrreldes  $\alpha$ -adrenoblokaatori monoterapiaga; d = statistiliselt oluline erinevus võrreldes 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitori monoterapiaga.

### 3.6.1.4 Talutavus ja ohutus

Nii CombAT kui ka MTOPS uuringus oli ravimiga seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus kombinatsioonravi korral oluliselt suurem kui kummagi ravimi monoterapiaga kasutamisel. Kombinatsioonravi käigus täheldatud kõrvaltoimed olid tüüpilised  $\alpha$ -adrenoblokaatorile ja 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorile. Enamiku kõrvaltoimete osas oli esinemise sagedus kombinatsioonravi korral oluliselt suurem (4).

### 3.6.1.5 Praktilised kaalutlused

Võrreldes  $\alpha$ -adrenoblokaatori või 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitori monoterapiaga on kombinatsioonravi tulemuseks alumiste kuseteede sümptomite suurem paranemine,  $Q_{max}$ -i suurenemine ning edukam haiguse progresseerumise takistamine. Samas on kombinatsioonravi seotud rohkemate kõrvaltoimetega. Kombinatsioonravi tuleks seetõttu peamiselt kasutada meestel, kellel esinevad mõõdukad kuni tõsised alumiste kuseteede sümptomid, ning kellel on risk haiguse progresseerumiseks (suurem eesnäärme maht, kõrgem PSA kontsentratsioon, kõrgem iga jne). Kombinatsioonravi tuleks kasutada vaid juhul, kui ette on näha pikaajalist ravi (üle 12 kuu), ja seda tuleks patsiendiga enne ravi algust arutada. Mõõdukate alumiste kuseteede sümptomitega meestel võib kaaluda  $\alpha$ -adrenoblokaatori ravi lõpetamist kuue kuu möödudes ravi alustamisest.

3.6.1.6 Soovitused	Tõendus- põhisuse tase	Soovituse tase
Kombinatsioonravi $\alpha$ -adrenoblokaatori ja 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitoriga tuleks kasutada meestel, kellel on tegemist mõõdukate kuni tõsiste alumiste kuseteede sümptomite, suurenenud eesnäärme ja vähenenud $Q_{max}$ -iga (s.o meestel, kellel on risk haiguse progresseerumiseks). Kombinatsioonravi ei soovitata lühiajaliseks raviks (< 1 aasta).	1b	A

## 3.6.2 $\alpha$ -adrenoblokaatorid + muskariinretseptorite antagonistid

### 3.6.2.1 Toimemehhanism

$\alpha$ -adrenoblokaatori ja muskariinretseptori antagonisti kombinatsioonravi eesmärgiks on blokeerida alumistes kuseteedes nii  $\alpha$ 1-adrenoretseptorid kui ka muskariinretseptorid (M2 ja M3), kasutades mõlemat ravimklassi sünergilise toime saavutamiseks.

### 3.6.2.2 Olemasolevad ravimid

Kombinatsioonravi koosneb  $\alpha$ -adrenoblokaatorist (alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin või terasosiin; farmakokineetilisi omadusi on käsitletud peatükis 3.1.2) ja muskariinretseptori antagonistist (darifenatsiin, fesoterodiin, oksübutüniin, propiveriin, solifenatsiin, tolterodiin või tropsiumkloriid; farmakokineetilisi omadusi on käsitletud peatükis 3.3.2). Samas on kliinilistes uuringutes testitud vaid  $\alpha$ -adrenoblokaatori doksasosiini, tamsulosiini või terasosiini ning muskariinretseptori antagonisti oksübutüniini, propiveriini, solifenatsiini või tolterodiini kombinatsiooni. Siiani on kummagi ravimklassi ravimeid võetud eraldi tablettidena, sest ühtegi kombinatsioonitabelti pole hetkel veel saadaval. Võrreldes monoterapiaga ei ole nende ravimite kombineeritud kasutamisel täheldatud erinevusi farmakokineetilistes või farmakodünaamilistes omadustes.

### 3.6.2.3 Tõhusus

On avaldatud vähemalt üheksa uuringut, milles on uuritud  $\alpha$ -adrenoblokaatorite ja muskariinretseptorite antagonistide kombinatsioonravi alumiste kuseteede sümptomitega täiskasvanud meestel (1–8). Lisaks on avaldatud üks uuring, milles on kasutatud  $\alpha$ -adrenoblokaatorit naftopidiili (pole registreeritud enamikes Euroopa riikides) koos või ilma antikoliiniliste ravimitega (9). Vaid ühes neist uuringutest kasutati platseebogrupperi (tõenduspõhisuse tase 1b) ning lisaks võrreldi ravimite kombinatsiooni veel nii  $\alpha$ -adrenoblokaatori kui ka muskariinretseptori antagonisti monoterapiaga (4); kõik ülejäänud uuringud võrdlesid kombinatsioonravi tõhusust  $\alpha$ -adrenoblokaatori monoterapiaga (tõenduspõhisuse tase 2b; tabel 12). Maksimaalne uuringu kestvus oli 25 nädalat, kuid enamus uuringutest kestsid vaid 4–12 nädalat.

Nende ravimite kombinatsioon oli  $\alpha$ -adrenoblokaatori monoterapiaga võrreldes üldiselt tõhusam nii urineerimissageduse, noktuuria kui IPSS vähendamise osas. Lisaks sellele vähendas kombinatsioonravi oluliselt nii urineerimistungiga seotud kusepidamatuse episoodide kui ka kusepakitsust ning suurendas oluliselt elukvaliteeti (4).

Üldine sümptomite paranemine kombinatsioonravi grupis oli oluliselt suurem kui platseebogrupperis sõltumata PSA seerumikontsentratsioonist, samas kui ka tolterodiini monoterapiaga parandas oluliselt sümptomeid eelkõige meestel seerumi PSA

kontsentratsiooniga alla 1,3 ng/ml (10). Kolm uuringut käsitlesid kombinatsioonravi tõhusust püsivate alumiste kuseteede sümptomitega patsientidel vaatamata ravile  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga: uuringus lisati muskariinretseptori antagonistiga olemasolevale  $\alpha$ -adrenoblokaator-ravile (nn. täiendava ravi lähenemine) (6–8). Need uuringud näitasid, et püsivaid alumiste kuseteede sümptome saab oluliselt vähendada muskariinretseptori antagonistiga (tolterodiin) täiendaval kasutamisel, eriti kui patsientidel on täheldatud põie detrusorlihase üliaktiivsust (tabel 12). Kombinatsioonravi grupis täheldati patsientidel elukvaliteedi ja ravist saadava kasu olulist paranemist, sümptomitest põhjustatud vaevuste olulist vähenemist ning põie seisundi subjektiivset paranemist.

**Tabel 12. Muskariinretseptorite antagonistide ja  $\alpha$ -adrenoblokaatori kombinatsioonravi tõhusus.**

Uuringud	Kestus (nädalat)	Ravi	Patsiendid	Urineerimise sagedus (%)	Noktuuria (%)	IPSS	Tõendus-põhisuse tase
Saito jt (1999) [1]	4	Tamsulosiin 1 × 0,2 mg/p	59	-29,6	-22,5	-	1b
		Tamsulosiin 1 × 0,2 mg/p + propiveriin 1 × 20 mg/p	75	-44,7	-44,4 <sup>a</sup>	-	
Lee jt (2005) [3]	8	Doksasosiin 1 × 4 mg/p	67	-11,8	-37,5	-54,9	1b
		Doksasosiin 1 × 4 mg/p + propiveriin 1 × 20 mg/p	131	-27,5 <sup>a</sup>	-46,7	-50,7	
Kaplan jt (2006) [4]	12	Platseebo	215	-13,5	-23,9	-44,9	1b
		Tolterodiin 1 × 4 mg/p	210	-16,5	-20,1	-54	
		Tamsulosiin 1 × 0,4 mg/p	209	-16,9	-40,3	-64,9 <sup>b</sup>	
		Tolterodiin 1 × 4 mg/p + tamsulosiin 1 × 0,4 mg/p	217	-27,1 <sup>b</sup>	-39,9 <sup>b</sup>	-66,4 <sup>b</sup>	
MacDiarmid jt (2008) [5]	12	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg/p + platseebo	209	-	-	-34,9	1b
		Tamsulosiin 1 × 0,4 mg/p + oksübutüniin 1 × 10 mg/p	209	-	-	-51,9 <sup>b</sup>	
Kaplan jt (2005) [7] %	25	Tolterodiin 1 × 4 mg/p	43	-35,7 <sup>a</sup>	-29,3 <sup>a</sup>	-35,3	2b
Yang jt (2007) [8] %	6	Tolterodiin 2 × 2 mg/p	33	-	-	-35,7 <sup>a</sup>	2b
Kaplan jt (2009) [11] %	12	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg/p + platseebo	195	-6,2 <sup>a</sup>	-	-29	1b
		Tamsulosiin 1 × 0,4 mg/p + solifenatsiin 5 mg/p	202	-9,1 <sup>a</sup>	-	-31,8	

IPSS = Rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor

t püsivad alumiste kuseteede sümptomid  $\alpha$ -adrenoblokaator-ravi ajal (nn täiendava ravi lähenemine)

a = statistiliselt oluline erinevus võrreldes lähtetasega ( $p < 0,05$ , indekseeritud kõikjal, kus hinnatud)

b = statistiliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga ( $p < 0,05$ )

#### 3.6.2.4 Talutavus ja ohutus

$\alpha$ -adrenoblokaatorite ja muskariinretseptorite antagonistide kombinatsioonravi ajal esinevad kummagi ravimiklassi kõrvaltoimed. Kõikide uuringute lõikes kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks on suukuivus. Mõned kõrvaltoimed (nt suukuivus või ejakulatsioonihäired) esinevad sagedamini kui monoterapia korral ning seda ei saa seletada lihtsalt kummagi ravimi kõrvaltoimete summeerimisega. Urineerimisjärgne jääkuriini kogus suurenes enamikes uuringutes. Ehkki keskmine urineerimisjärgse jääkuriini koguse suurenemine oli väike (+6 kuni +24 ml), täheldati mõnedel meestel ka suuremaid urineerimisjärgse jääkuriini koguseid või isegi kusepeetust (0,9 kuni 3,3%). See, millistel meestel on kombinatsioonravi käigus risk urineerimisjärgse jääkuriini suurenemise või kusepeetuse tekkeks, ei ole teada.

#### 3.6.2.5 Praktilised kaalutlused

Kombinatsioonravi korral täheldatud suurenenud tõhusus ja elukvaliteedi paranemine on tõenäoliselt seotud  $\alpha$ -adrenoblokaatorite ja muskariinretseptori antagonistide kui ravimiklassi toimetega. Kombinatsioonravi ajal on soovitatav regulaarselt mõõta urineerimisjärgse jääkuriini kogust, et hinnata selle suurenemist või kusepeetuse teket.

3.6.2.6	Soovitused	Tõendus-põhisuse	Soovituse tase
---------	------------	------------------	----------------

	<b>tase</b>	
$\alpha$ -adrenoblokaatori ja muskariinireseptori antagonisti kombinatsioonravi võib kaaluda meestel, kellel esinevad mõõdukad kuni tõsised alumiste kuseteede sümptomid ja kui sümptomite paranemine on kummagi ravimi monoteeraapia korral olnud ebapiisav	1b	B
Kombinatsioonravi määramisel tuleks olla ettevaatlik meeste puhul, kellel võib kahtlustada põie väljavoolu takistust.	2b	B

### 3.7 Uued arendamisjärgus olevad ravimid

#### 3.7.1 Fosfodiesteraas (PDE) 5 inhibiitorid (koos või ilma $\alpha$ -adrenoblokaatori(ga)ta)

#### 3.7.2 Toimemehhanism

Lämmastikoksiid (NO) on inimese organismis oluline mitte-adrenergiline ja mitte-koliinergiline neurotransmitter, mis on seotud närviimpulsside edastamisega inimese kuseteedes. NO sünteesitakse aminohape L-arginiinist ensüümide NO süntaaside (NOS) vahendusel, mis klassifitseeritakse vastavalt nende leidumisele lähtekudedes neuronaalseteks (nNOS), endoteliaalseteks (eNOS) ja immuunrakkudes leiduvateks indutseeritavateks (iNOS) süntaasideks. Pärast sünteesimist difundeerub NO rakkudesse ja stimuleerib ensüüm guanüültsüklaasi vahendusel tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) sünteesi. cGMP võib aktiveerida proteiini kinaase, ioonkanaleid või cGMP-d siduvaid fosfodiesteraase (PDE), mis viib intratsellulaarse Ca<sup>2+</sup> vähenemise ja kontraktilsete proteiinide desensitisatsiooni tõttu silelihasraku lõõgastumisele (1). cGMP toime katkestavad PDE isoensüümid, mis katalüüsivad cGMP hüdrolüüsist inaktiivseks vormiks. PDE inhibiitorid suurendavad intratsellulaarse cGMP kontsentratsiooni ja pikendavad selle toimet, vähendades seeläbi põie detruusorlihase, eesnäärme ja ureetra silelihaste toonust. Käesoleval ajal on teada 11 erinevat PDE-d, millest inimese eesnäärme, põie ja ureetra üleminekutsoonis esinevad peamiselt PDE 4 ja PDE5 (2, 3). NO võib olla seotud ka urineerimise tsükliga, pärssides seljaajus reflektorset juhteteid ning neurotransmissiooni uretras, eesnäärmes ning põies (4).

#### 3.7.3 Olemasolevad ravimid

Kolmel selektiivsel suukaudselt manustataval PDE5 inhibiitoril (sildenafilitsitraat [sildenafilii], tadalafiil ja vardenafiilvesinikkloriid [vardeafiil]) on Euroopas müügiluba erektsioonihäirete või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (sildenafilii ja tadalafiil), samas pole neid ravimeid veel ametlikult heaks kiidetud meeste alumiste kuseteede sümptomite raviks (tabel 13). Olemasolevad PDE5 inhibiitorid erinevad peamiselt oma farmakokineetiliste omaduste poolest (5). Kõik PDE5 inhibiitorid imenduvad seedetraktist kiiresti ja seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, nad metaboliseeruvad peamiselt maksas ja eritatakse valdavalt koos väljaheitega. Ometi erinevad nende eliminatsiooni poolväärtusajad märgatavalt. Ereksioonihäirete korral võetakse PDE5 inhibiitoreid tavaliselt vastavalt vajadusele, kuid tadalafiil on lisaks registreeritud ka igapäevaseks kasutamiseks väiksemas annuses (5 mg) kui vastavalt vajadusele kasutamise korral.

**Tabel 13. Euroopas erektsioonihäirete raviks müügiluba omavad PDE5 inhibiitorid; peamised farmakokineetilised omadused ning kliinilistes uuringutes kasutatud annused.**

Ravimid	t <sub>max</sub> (tundi)	t <sub>1/2</sub> (tundi)	Ööpäevased annused alumiste kuseteede sümptomitega meestel läbi viidud kliinilistes uuringutes
Sildenafilii	1* (0,5–2)	3–5	1 × 25–100 mg
Tadalafiil	2 (0,5–12)	17,5	1 × 2,5–20 mg
Vardenafiil	1* (0,5–2)	4–5	2 × 10 mg

t<sub>max</sub> = maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg; t<sub>1/2</sub> = eliminatsiooni poolväärtuseaeg; \* sõltub võtmisest koos toiduga (rasvarikka toidu söömise järgselt aeglustab ravimi imendumine ja t<sub>max</sub>-i saavutamise aeg pikeneb ligikaudu 1 tunni võrra)

#### 3.7.4 Tõhusus

Post-hoc analüüs erektsioonihäiretega patsientidel, keda raviti sildenafiliiga, näitas esialgu, et PDE5 inhibiitorid võivad oluliselt vähendada erektsioonihäiretega kaasnevaid alumiste kuseteede sümptomeid ning parandada IPSS küsimustiku alusel mõõdetud põiesümptomitega seotud elukvaliteeti (QoL) (6, 7), kusjuures alumiste kuseteede sümptomite paranemine leiti olevat sõltumatu erektsioonihäirete paranemisest. Viimaste aastate vältel on avaldatud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute tulemused kõigi kolme olemasoleva suukaudse PDE5 inhibiitori tõhususe kohta, milles on uuritud muutusi sümptomite (IPSS), urofloumeetria parameetrite (Q<sub>max</sub>) ning urineerimisjärgse jääkuriini koguse osas (6–16). Maksimaalne uuringu kestvus oli 12 nädalat. Need uuringud



näitasid, et kõik PDE5 inhibiitorid vähendasid oluliselt ja järjekindlalt IPSS-i ligikaudu 17–35% ulatuses (tabel 2). Nii põie mahu kui ka urineerimisega seotud sümptomid vähenesid PDE5 inhibiitor-ravi vältel ühtviisi. Urineerimisjärgse jääkuriini kogus jäi enamikes uuringutes muutumatuks. Urofluomeetrilisel uuringul suurenes  $Q_{max}$  sõltuvalt annusest (tadalafiil [16]), kuid ei olnud oluliselt erinev platseebost (sildenafilil, tadalafiil ja vardenafiil). Erinevalt tabelis 14 välja toodud 1b tõendus põhise tasemega uuringutest näitasid kaks ühes keskuses läbi viidud urofluomeetria uuringut  $Q_{max}$ -i ja  $Q_{ave}$ -i paranemist pärast 50 mg või 100 mg sildenafili suukaudset manustamist ligikaudu 76% meestest (keskmise  $Q_{max}$ -i paranemine 3,7-4,3 ml/s või 24–38%) (17,18). PDE5 inhibiitorid parandasid platseeboga võrreldes oluliselt ka patsientide elukvaliteeti (QoL).

Kolm uuringut võrdlesid PDE5 inhibiitorite (sildenafilil või tadalafiil) tõhusust koos  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga või ilma selleta (alfusosiin või tamsulosiin) (9, 12, 13). Need uuringud viidi läbi väiksel arvil patsientidel ning lühikese jälgimisperioodiga (6 kuni 12 nädalat). Antud ravimite kombinatsioon parandas IPSS-i, suurendas  $Q_{max}$ -i ning vähendas urineerimisjärgse jääkuriini kogust suuremal määral kui monoterapiaga kummagi klassi ravimiga (tabel 14), ehkki muutused võrreldes PDE5 inhibiitori või  $\alpha$ -adrenoblokaatori monoterapiaga olid statistiliselt olulised vaid ühes uuringus kolmest (12).

**Tabel 14. PDE5 inhibiitorite tõhusus alumiste kuseteede sümptomitega täiskasvanud meestel, kes osalesid 1b tõendus põhise tasemega kliinilistes uuringutes.**

Uuringud	Kestvus (nädalat)	Ravi	Patsiente	IPSS	$Q_{max}$ (ml/s)	PVR (ml)	Tõendus põhise tase
McVary jt 2007 [8] ‡	12	Platseebo	180	-1,93	+0,16	-	1b
		Sildenafilil 1 × 50–100 mg päevas või 1 × 50–100 mg enne sugulist vahekorda	189	-6,32 *	+0,32		
Kaplan jt 2007 [9] ‡	12	Alfusiin 1 × 10 mg päevas	20	-2,7 (-15,5%) †	+1,1 t	-23 t	1b
		Sildenafilil 1 × 25 mg päevas	21	-2,0 (-16,9%) †	+0,6	-12	
		Alfusiin 1 × 10 mg päevas + sildenafilil 1 × 25 mg päevas	21	-4,3 (-24,1%) †	+4,3 t	-21 t	
McVary jt 2007 [10]	12	Platseebo	143	-1,7 (-9,3%)	+0,9	-2,6	1b
		Tadalafiil 1 × 5–20 mg päevas	138	-3,8 (-21,7%) *	+0,5	+1,4	
Roehrborn jt 2008 [11]	12	Platseebo	212	-2,3 (-13,3%)	+1,2	+4,81	1b
		Tadalafiil 1 × 2,5 mg päevas	209	-2,7 (-22,2%) *	+1,4	+12,1	
		Tadalafiil 1 × 5 mg päevas	212	-4,9 (-28,2%) *	+1,6	+6,6	
		Tadalafiil 1 × 10 mg päevas	216	-5,2 (-29,1%) *	+1,6	+10,6	
		Tadalafiil 1 × 20 mg päevas	209	-5,2 (-30,5%) *	+2,0	-4	
Bechara jt 2008 [12]	6	Tamsulosiin 1 × 0,4 mg päevas	15	-6,7 † (-34,5%)	+2,1 †	-35,2 †	1b
		Tamsulosiin 1 × 0,4 mg päevas + tadalafiil 1 × 20 mg päevas	15	-9,2 † <sup>a</sup> (-47,4%)	+3,0 †	-38,7 †	
Liguori jt 2009 [13] ‡	12	Alfusiin 1 × 10 mg päevas	22	-5,2 † (-27,2%)	+1,7 †	-	1b
		Tadalafiil 1 × 20 mg üle päeva	21	-1,3 (-8,4%)	+1,2 †	-	
		Alfusiin 1 × 10 mg päevas + tadalafiil 1 × 20 mg üle päeva	23	-6,3 † (-41,6%)	+3,1 †		
Porst jt 2009 [14] ‡	12	Platseebo	115	-2,1	+1,9	-6,8	1b
		Tadalafiil 1 × 2,5 mg päevas	113	-3,6 *	+1,4	+8,6 *	
		Tadalafiil 1 × 5 mg päevas	117	-4,2 *	+1,7	-1,8	
		Tadalafiil 1 × 10 mg päevas	120	-4,7 *	+1,3	+3,8	
		Tadalafiil 1 × 20 mg päevas	116	-4,7 *	+2,0	-14	

Stief jt 2008 [15]	8	Platseebo	113	-3,6 (-20%)	+1,0	+1,92	1b
		Vardenafiil 2 × 10 mg	109	-5,8 (-34,5%)*	+1,6	-1,0	

IPSS = rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor;  $Q_{max}$  = maksimaalne uriini vooluhulk urofluomeetrilisel uuringul; PVR = urineerimisjärgse jääkuriini kogus; ‡ uuring hõlmas nii erektsioonihäirete kui ka alumiste kuseteede sümptomitega patsiente; \* statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga ( $p \leq 0,05$ ); f statistiliselt oluline erinevus võrreldes lähtetasemega ( $p \leq 0,05$ ) (indekseeritud kõikjal, kus hinnatud); a statistiliselt oluline erinevus võrreldes  $\alpha$ -adrenoblokaatoriga (tamsulosiin,  $p < 0,05$ ).

### 3.7.5 Talutavus ja ohutus

PDE5 inhibiitorid võivad põhjustada peavalu, kuumahooge, uimasust, seedehäireid, nina kinnisust, lihasvalu, madalat vererõhku, minestamist, kõrvade kumismist, konjunktiiviti või muutusi nägemises (ähmane nägemine, värvinägemise häired). Siiski on kõrvaltoimete esinemissagedus erinevatel PDE5 inhibiitoritel erinev. Priapismi või ägede kusepeetuse tekke tõenäosust peetakse minimaalseks.

PDE5 inhibiitorid on vastunäidustatud patsientidel, kes kasutavad nitraate või kaaliumkanalite aktivaatorit nikorandili, mis laiendab veresoone ning võib põhjustada hüpotensiooni, südamelihase isheemiat südame isheemiatõvega patsientidel või ajuinsulti (5). Lisaks ei tohiks PDE5 inhibiitoreid kasutada patsiendid, kes võtavad  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid doksasosiini või terasosiini, ebastabiilse stenokardiaga patsiendid, samuti patsiendid, kellel hiljuti olnud südamelihase infarkt (viimase 3 kuu jooksul) või ajuinsult (viimase 6 kuu jooksul), ning patsiendid, kellel esineb NYHA  $\geq 2$  klassi südamepuudulikkus, madal vererõhk, ravile halvasti alluv vererõhk, tõsine maksa- või neerupuudulikkus, või patsiendid, kellel esineb mitte-arteriaalne eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION) koos järsu nägemise kaotusega või kellel on see esinenud varasema ravi käigus PDE5 inhibiitoriga. Sildenafilil ja vardenafiil on lisaks vastunäidustatud *retinitis pigmentosa* ga patsientidel. Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui PDE5 inhibiitoreid kasutatakse koos teiste ravimitega, mida metaboliseerib sama maksa metaboolne rada (CYP3A4), mida seostatakse PDE5 inhibiitori suurenenud seerumikontsentratsiooniga.

### 3.7.6 Praktilised kaalutlused

Hetkel on PDE5 inhibiitorid ametikult heaks kiidetud vaid erektsioonihäirete ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Kasutamine väljaspool nimetatud näidustusi (nt meeste alumiste kuseteede sümptomite raviks) on endiselt uuringute järgus ning seda ei tohiks kliinilises tavapraktikas kasutada. Nende ravimite pikaajalise kasutamise kogemus alumiste kuseteede sümptomitega patsientidel puudub. PDE5 inhibiitorite väärtus teiste olemasolevate tõhusate ravimite (nt  $\alpha$ -adrenoblokaatorid, 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid või muskariinretseptorite antagonistid) kõrval tuleb veel kindlaks määrata. Andmed PDE5 inhibiitorite ja teiste alumiste kuseteede sümptomite ravimite kombinatsioonide kohta on ebapiisavad.

3.7.7 Soovitused	Tõendus- põhisuse tase	Soovituse tase
PDE5 inhibiitorid vähendavad mõõdukaid kuni tõsiseid meeste alumiste kuseteede sümptomeid.	1b	
PDE5 inhibiitoreid võib käesoleval ajal kasutada erektsioonihäirete ja pulmonaarse arteriaalse hüpertensiooni raviks ning meestel, kes osalevad alumiste kuseteede sümptomite ravi kliinilistes uuringutes.		A

## 3.8 Teised uued ravimid

Mitmed uued ravimid on hetkel kliinilise arenduse järgus (II–III faasi uuringute järgus), aga mitte ühelegi neist ravimist pole siiani meeste alumiste kuseteede sümptomite raviks müügiluba väljastatud. Nende uute ravimite toimekohtadeks on:

- eesnäärre, nt. gonadotropiini vabastava hormooni antagonistid, östrogeenretseptorite antagonistid, apoptoosi esile kutsuvad ravimid, vaktsiinid, D-vitamiin antagonistid või androgeenide asendusravi;
- põis, nt p3-adrenoretseptorite agonistid;
- närvisüsteem, nt. neuromuskulaarsed blokaatorid, tahhükiniinireseptorite antagonistid. Nende ravimite kohta senini avaldatud tulemused on esialgsed ning vähesed. Seetõttu jäeti kõik need uued ravimid edasistest analüüsides välja, kuid neid hinnatakse uuesti järgmises meeste alumiste kuseteede sümptomite ravijuhiste versioonis.

## 3.9 Kokkuvõtte konservatiivsest ravist

Ravi valik sõltub:

- patsiendi seisundi hindamise ajal leitud asjaoludest;
- patsiendi individuaalsest ravieelistusest;
- raviviisi võimest muuta hindamisel leitud asjaolusid;
- patsiendi ootustest ravimi toime alguse, tõhususe, kõrvaltoimete, elukvaliteedi ja haiguse progresseerumise pidurdamise osas. Tabelis 15 on esitatud kokkuvõtlik informatsioon käesolevates EAU ravijuhistes kirjeldatud meeste mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite konservatiivse ravi võimalustest. Siinjuures on oluline märkida, et eri raviviiside kombineerimisel võidakse saavutada erinev efektiivsus.

**Tabel 15. Meeste mitte-neurogeensete alumiste kuseteede sümptomite konservatiivsed ravivõimalused.**

Ravi	Toime algus	LUTS	Urofloumeetria (Q <sub>max</sub> )	Eesnäärme suurus	PVR	Haiguse progresseerumine
<b>Konservatiivne ravi</b>						
Aktiivne jälgimine, käitumuslik ravi	(+)	+	(+)	-	(+)	?
α-adrenoretseptorite antagonistid	+++		++	-	(+)	+++ (sümptomid)
5α-reduktaasi inhibiitorid	(+)	+	++	+ - ++	(+)	+++ (kusepeetus)
Muskariinretseptorite antagonistid	++	++ (põie täitumise sümptomid)			++ (suurenemine)	?
Taimsed ekstraktid	++	+	(+)	-	- / (+)	+
α -adrenoretseptorite antagonistid + 5α-reduktaasi inhibiitorid	++	++	++	+ - ++	(+)	+++ (sümptomid + kusepeetus)
α -adrenoretseptorite antagonistid + muskariinretseptorite antagonistid	+++	++	++			?
PDE5-inhibiitorid	++	+	-	-	-	?

#### Tabeli tähistete selgitus

Toime algus:

- (+) väga aeglane (mitmeid kuid)
- + aeglane (mõned kuud)
- ++ keskmine (nädalaid)
- +++ kiire (päevi)
- ++++ väga kiire (tunde)

Toime:

- toime puudub
- (+) diskreetne toime
- + vähene toime
- ++ mõõdukas toime
- +++ tugev toime
- ++++ väga tugev toime
- ? teadmata

#### Lühendid

LUTS = alumiste kuseteede sümptomid; Q<sub>max</sub> = maksimaalne uriini vooluhulk; PVR = urineerimisjärgne jääkuriini kogus

## 4. PATSIENTIDE JÄLGIMINE

### 4.1 Aktiivne jälgimine – käitumuslik ravi

Patsiente, kes otsustavad aktiivse jälgimise kasuks, tuleks hinnata iga 6 kuu tagant ning seejärel üks kord aastas, eeldusel, et sümptomite halvenemine ning absoluutsed kirurgilise sekkumise vajaduse tundemärgid puuduvad. Soovitavad on järgmised uuringud:

- IPSS;
- urofloumeetria ja urineerimisjärgse jääkuriini koguse määramine;

## 4.2 Medikamentoosne ravi

Patsiente, kes saavad raviks  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid, muskariinireseptorite antagonistide või  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid kombineerituna muskariinireseptorite antagonistide või 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitoritega, tuleks hinnata 4 kuni 6 nädalat pärast ravi alustamist, et otsustada patsiendi ravivastuse üle. Kui patsiendil täheldatakse sümptomite vähenemist ilma häirivate kõrvaltoimeteta, võib ravi  $\alpha$ -adrenoblokaatori, muskariinireseptorite antagonistide või nende kombinatsiooniga jätkata.

Patsientide seisundit tuleks hinnata iga 6 kuu tagant ja seejärel üks kord aastas, eeldusel, et sümptomite halvenemine ning absoluutsed kirurgilise sekkumise vajaduse tundemärgid puuduvad. Jälgimise visiitidel on soovitatav teha järgmised uuringud:

- IPSS;
- urofloumeetria ja urineerimisjärgse jääkuriini koguse määramine.

Patsiente, kes saavad 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitoreid, tuleks hinnata 12 nädalat ja 6 kuud pärast ravi alustamist, et otsustada patsiendi ravivastuse ning kõrvaltoimete üle. Jälgimise visiitid on sarnased ülalnimetatud ravimitele. Jälgimise visiitidel on soovitatav teha järgmised uuringud/hindamised:

- IPSS;
- urofloumeetria ja urineerimisjärgse jääkuriini koguse määramine.

Patsientidel, kes saavad desmopressiini, tuleks mõõta seerumi naatriumisisaldust kolmandal ja seitsmendal päeval ning samuti pärast esimest ravikuud, ning seejärel iga 3–6 kuu tagant, juhul kui seerumi naatriumisisaldus on jäänud normaalsele tasemele. Jälgimise visiitidel on soovitatav teha järgmised uuringud:

- Seerumi naatriumisisaldus
- Urineerimise sageduse ja uriini koguse diagramm.

4.3 Soovitused	Tõendus- põhisuse tase	Soovituse tase
Kõikide konservatiivsete raviviiside jälgimine sõltub empiirilistest andmetest või teoreetilistest kaalutlustest, mitte tõenduspõhistest uuringutest.	3–4	C

## 5. TEKSTIS ESINEVAD LÜHENDID

*Antud nimekiri ei hõlma paljusid sageli kasutatavaid lühendeid.*

AVP	arginine vasopressin	arginiinvasopressiin
BOO(I)	bladder outlet obstruction (index)	põie väljavoolu takistus (indeks)
BPE	benign prostatic enlargement	eesnäärme healoomuline suurenemine
BPH	benign prostatic hyperplasia	eesnäärme healoomuline hüperplaasia
BPO	benign prostatic obstruction	eesnäärme healoomuline obstruktsioon
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	tsükliiline guanosiinmonofosfaat
CombAT	combination of avodart® and tamsulosin	avodart® ja tamsulosiini kombinatsioonravi
DHT	dihydrotestosterone	dihüdrotestosteron
EBM	evidence-based medicine	tõendus põhine meditsiin
eNOS	endothelial nitric oxide synthases	endoteliaalsed lämmastikoksiidi süntaasid
ER	extended release	pikendatud vabanemisega ravimvorm
GITS	gastrointestinal therapeutic system	gastrointestinaalne terapeutiline süsteem
IFIS	intra-operative floppy iris syndrome	intraoperatiivne lõdva iirise sündroom
IPSS	international prostate symptom score	rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor
IR	immediate release	kiire vabanemisega ravimvorm
MR	modified release	modifitseeritud vabanemisega ravimvorm
MTOPS	medical therapy of prostatic symptoms	eesnäärme sümptomite medikamentoosne ravi
NAION	non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy	mitte-arteriitiline eesmine isheemiline silmanärvi neuropaatia
NO	Nitric oxide	lämmastikoksiid
NOS	NO synthases	NO süntaasid
nNOS	neuronal nitric oxide synthases	neuronaalsed lämmastikoksiidi süntaasid
n.s.	not significant	(statistiliselt) mitteoluline
OCAS	oral controlled absorption system	suukaudne kontrollitud imendumise süsteem
PDE	phosphodiesterase	fosfodiesteraas
PSA	prostate specific antigen	eesnäärme spetsiifiline antigeen
PVR	postvoid residual urine	urineerimisjärgne jääkuriin
Qmax	maximum urinary flow rate during free uroflowmetry	maksimaalne uriini vooluhulk urovolumetriilisel uuringul
QoL	quality of life	elukvaliteet
RR	relative risk	suhteline risk
SHBG	sexual hormone binding globulin	suguhormoone siduv globuliin
SR	sustained release	ühtlase vabanemisega ravimvorm
$t_{max}$	time to maximum plasma concentration	maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg
$t_{1/2}$	elimination half-life	eliminatsiooni poolväärtusaeg
TURP	transurethral resection of the prostate	eesnäärme transuretraalne resektsioon
WW	watchful waiting	aktiivne jälgimine

### Huvide konflikt

Kõik meeste alumiste kuseteede sümptomite ravijuhiste komisjoni liikmed on esitanud andmed kõikide oma suhete ja seoste kohta, mis võivad potentsiaalselt põhjustada huvide konflikti. Nimetatud informatsiooni hoitakse Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (EAU) keskasutuse andmebaasis. Käesolevad ravijuhised töötati välja Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni rahastamisel. Assotsiatsiooniväliseid rahastamise allikaid ei ole kasutatud. EAU on mittetulundusühing ning seega piirub rahaline abi administratiivse toe ning reisi- ja koosolekute kuludega. Honorare ega muid kompensatsioone ei ole ravijuhiste koostajad saanud.

## 6. KASTUTATUD KIRJANDUS

*Loetelu on toodud peatükkide lõikes*

### 1 Sissejuhatus

1. 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 Apr;49(4):651-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
3. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 Nov;46(5):547-54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
4. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235> 4 UPDATE APRIL 2010
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed March 2010].

### 2. Meeste alumiste kuseteede sümptomite konservatiivne ravi

1. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. *Br J Urol* 1981 Dec;53 (6):613-6. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
2. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000 Nov;56(5 Suppl 1):3-6. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
3. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990;3(Suppl):1-7. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166>
4. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998 Jul;160(1):12-6. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
5. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *New Engl J Med* 1995 Jan;332(2):75-9. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
6. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol* 1999 Feb;53(2):314-6. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
7. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. *BMJ* 2007 Jan 6;334(7583):25. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
8. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1104-8. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993> 6 UPDATE APRIL 2010
9. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O'Flynn E, Emberton M. Defining the components of selfmanagement programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):254-63. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

### 3.1. Medikamentoosne ravi, $\alpha$ -adrenoretseptorite antagonistid

1. Michel MC, Vrydag W.  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - and b-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006 Feb;147:Suppl 2:S88-S119. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
2. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003 Jul;62(1):1-9. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408> UPDATE APRIL 2010 9
3. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226-30. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>
4. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1- adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Dec;64(6):1081-8. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of  $\alpha$ -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct;62(10):1547-59. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
6. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998 Dec;1(6):332-5. (Level 3)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
7. Roehrborn CG. Three months' treatment with the  $\alpha_1$ -blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):121-5. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF,

- Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
9. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
10. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664-73. (Level 3)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
11. Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y, Suzuki M, Ohtake A, Yuyama H, Yanai-Inamura H, Ukai M, Watanabe M, Someya A, Sasamata M. In vivo studies on the effects of  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006 Feb;372(5):346-53. (Level 2b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
12. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66(3):287-301.(Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
13. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new  $\alpha$ 1A-adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006 Nov;98(5):1019-24. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
14. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1457-61. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
15. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997;31(2):190-8. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
16. 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 Mar;37(3):306-13. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
17. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with Benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005 Oct;66(4):780-8. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138> 10 UPDATE APRIL 2010
18. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Høye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001 Feb;87(3):192-200. (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
19. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha$ 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29(2):155-67. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
20. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998 Jun;51(6):892-900. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
21. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:33-44. (Level 1b)
22. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002081. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
23. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch Fam Med* 1993 Sep;2(9):929-35. (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
24. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, Padley RJ. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996 Feb;47(2):159-68. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
25. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, Mac Donald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003851. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>

### 3.2. Medikamentoosne ravi, 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid

1. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1399-1403. (Level 4).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
2. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):814-819. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
3. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):17-25. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
4. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
5. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; 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 Jan;61(1):119-26. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
6. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995 Nov;46(5):631-7. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
7. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996 Nov;155(9):1251-9. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291> UPDATE APRIL 2010 13
8. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. 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 Feb;338(9):557-63. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
9. Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998 May;51(5):677-86. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 Sep;60(3):434-41. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
12. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb;179(2):616-21. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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 Jan;57(1):123-31. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
14. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3):398-405. (Level 1a).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
15. Roehrborn CG, Lukkariinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572-7. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
16. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045-50. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
18. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):461-71. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
20. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008 Mar;101 Suppl. 3:17-21. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681> 14 UPDATE APRIL 2010
21. Kirby RS, Vale J, Bryan J, Holmes K, Webb JA. Long-term urodynamic effects of finasteride in Benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol* 1993;24(1):20-6. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
22. Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1466-9. (Level 3)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>
23. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2024-6. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>

### 3.3. Medikamentoosne ravi, muskariinireseptorite antagonistid

1. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5-6):243-8 (Level 2b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
2. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, Takahashi S, Taketo MM. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579-84 (Level 2b).



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
3. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb;316(2):875-80 (Level 2b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
  4. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, et al. Effect of rilimakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol* 2005 Nov;372(3):203-12 (Level 2b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
  5. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol* 2006 Jan;175(1):353-7 (Level 2b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
  6. 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 Apr;49(4):651-8 (Level 4).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
  7. Michel MC, Schneider T, Kreye S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002 Sep;168(3):1027-31. (Level 3).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
  8. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5 (Level 3).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
  9. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007 Dec;25(6):627-33 (Level 3).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
  10. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008 Nov;102(9):1133-9 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
  11. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006 Aug;68(2):328-32 (level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446> 18 UPDATE APRIL 2010
  12. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007 Apr; 51(4):1054-64 (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
  13. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
  14. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2009 Nov: [Epub ahead of print].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
  15. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006 Mar;175(5):999-1004 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
  16. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. *BJU Int* 2006 May;97(5):1003-6 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
  17. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

#### 3.4. Medikamentoosne ravi, taimsed ekstraktid – fütoterapia

1. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Current Opin Urol* 2008 Jan;18(1):16-20. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
2. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000 Jun;28(3):201-9. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>
3. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004 Nov;172 (5 Pt 1):1792-9 (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
4. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195-200. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
5. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-5. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
6. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000;40:437-43. (Level 1b)
7. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000; (2): CD001043. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796740>
8. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of  $\beta$ -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol study group. *Lancet* 1995 Jun;345(8964):1529-32. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540705>
9. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of  $\beta$ -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997 Sep;80 (3):427-32. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9313662>
10. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001044. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>

11. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001042. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
12. Tacklind J, Mac Donald R, Rutks I, Wilt TJ *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD001423. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370565>
13. Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 4: CD002081. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
14. Schneider T, Rübgen H. Benesseltrockenextrakt (Bazoton®–uno) in der Langzeittherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie über 12 Monate. *Urologe A* 2004 Mar;43(3):302-6. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15045190>
15. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5(4):1-11. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635963> 22 UPDATE APRIL 2010
16. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schläfke S, Medvedev A, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N, Engelmann U. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005 Jun;23(2):139-46. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928959>
17. Sökeland J, Albrecht J. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Stad. I bis II nach Alken). *Urologe A* 1997 Jul;36(4):327-33. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9340898>
18. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002; (3): CD001423. (Level 1a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626>
19. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for Benin prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006 Feb;354(6):557-66. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467543>
20. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996 Oct;29(4):231-40. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8876706>
21. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an  $\alpha$ -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002 May;41(5):497-506. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074791>

### 3.5. Vasopressiini analog – desmopressiini

1. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 1993 Feb;38(2):177-82. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435898>
2. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Aug; 60(6):397-402. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197520>
3. Hivstendahl GM, Riis A, Norgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):804-9. (Level 2b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794787>
4. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. *Br J Urol* 1998 Nov;82(5):642-6. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839577>
5. Cannon A, Carter PG, McConnell AA, Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int* 1999;84:20-4. (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744454>
6. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999 Apr;83:591-5. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233563>
7. Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, Watanabe T, Tai HL, Kumon H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. *Tech Urol* 1999 Dec;5(4):191-4. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591256>
8. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002 Jun;89(9) 855-62. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010228>
9. Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002 Apr;59:485-9. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927295>
10. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003 May;91(7):642-6. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699476>
11. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Rijs A, Norgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):221-9. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280773> UPDATE APRIL 2010 25
12. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1021-5. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311028>
13. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25(2):105-9. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304673>

14. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):302-5. (Level 1a)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227644>

15. Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon DG. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):200-3. (Level 2b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499799>

### **3.6.1. Kombinatsioonravi, a-adrenoblokaatorid + 5 $\alpha$ -reduktaasi inhibiitorid**

1. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Braver MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>

2. Debruyne FM, Jardin A, Colloï D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud- Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>

3. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; 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(1):119-26. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>

4. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>

5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008;179(2):616-21. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216> 28 UPDATE APRIL 2010

6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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 Jan;57(1):123-31. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>

7. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):461-6. (Level 1b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>

8. Nickel JC, Barkin J, Koch C, Dupont C, Elhilali M. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb;2(1):16-21. (Level 2b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>

9. Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT, Shah MB, Davis EA. Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care* 2008 May;14(5 Suppl 2):S160-6. (Level 2b)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>

### **3.6.2. Kombinatsioonravi, a-adrenoblokaatorid + muskariinretseptorite antagonistid**

1. Saito H, Yamada T, Oshima H, et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999;12:525-36 (Level 1b).

2. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor. *BJU Int* 2004 Oct;94(6):817-20 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>

3. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HJ, Lee T, Park WH. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334-8 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>

4. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

5. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW. Efficacy and safety of extended-release Oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep;83(9):1002-10 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>

6. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2253-6 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>

7. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5 (Level 2b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>

8. Yang Y, Zhao SF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H, Zhang X. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007 Mar;120(5):370-4 (Level 2b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>

9. Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, Honda S, Sugiyama Y, Saitoh T, Noto K. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006 Oct;13(10):1280-5 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
10. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
11. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2825-3 (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435>

### 3.7. Uued arendamisjärgus olevad ravimid

1. Kedia GT, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008 Dec;26(6):603-9. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
2. Ückert S, Kütthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2484-90. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
3. Ückert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):740-5. (Level 2b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
4. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43-53. (Level 4).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
5. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):967-75. (Level 4)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
6. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):836-9. (Level 3)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>
7. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006 Jul;3:662-7. (Level 3)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>
8. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. 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 Mar;177(3):1071-7. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414> 34 UPDATE APRIL 2010 Update APRIL 2010 35
9. 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 Jun;51(6):1717-23. (Level 1b).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
10. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401-7. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
11. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1228-34. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>
12. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2170-8. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>
13. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, Ocello G, Ollandini G, Bucci S, Belgrano E. 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 Feb;6(2):544-52. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138360>
14. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, Viktrup L. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and sign and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):727-35. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409693>
15. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, 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 Jun;53(6):1236-44. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281145>
16. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):502-7. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732051>
17. Güler C, Tüzel E, Dogantekin E, Kiziltepe G. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 2008;80(2):181-5. (Level 3).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362490>
18. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):287-92. (Level 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649004>