

Гіперактивний сечовий міхур у чоловіків: сучасні рекомендації та практичні підходи до діагностики та лікування

В. І. Зайцев

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Проведено аналіз сучасних рекомендацій Європейської асоціації урологів (ЕАУ) щодо діагностики та варіантів лікування гіперактивного сечового міхура (ГСМ) у чоловіків з урахуванням реальної практики.

У статті обговорюються загальні принципи діагностики та лікування ненейрогенних розладів сечовипускання (НРС) у випадку, коли переважною клінікою є імперативні позиви до сечовипускання (ургентність), полакіурія, ніктурія, які можуть поєднуватись із нетриманням сечі – скаргами, типовими для ГСМ. Підходи до лікування таких пацієнтів на сьогодні чітко не визначені, ефективність лікування не завжди задовольняє як лікарів, так і пацієнтів. Зазначається, що останніми роками лікарі отримали зовсім нові варіанти лікування цього захворювання у чоловіків. На додачу до адреноблокаторів (АБ) та холінолітиків (ХЛ) додалися інгібітори фосфодієстерази-5 (ІФДЕ) та бета-3 адrenomіметики (БАМ), які продемонстрували свою ефективність та безпечність не тільки у жінок, а й у чоловіків. Крім того, в рекомендаціях з'явилися нові варіанти комбінованого лікування – окрім АБ+ХЛ можливо поєднання АБ+ІФДЕ та ХЛ+БАМ.

У статті розглянуті різні групи рекомендованих для лікування ГСМ препаратів та їх комбінацій, зазначені особливості їх використання та можливі сторонні ефекти, особливо ризики виникнення затримки сечі у чоловіків з інфравезикальною обструкцією. Наголошується на тому, що сьогодні ЕАУ рекомендує використовувати ХЛ у чоловіків із помірними та тяжкими НРС, у яких переважно спостерігаються симптоми накопичення при залишковій сечі не більше 150 мл. Рекомендовано через тиждень прийому ХЛ визначити у пацієнта залишковим об'єм сечі.

Обговорено практичні моменти вибору категорії пацієнтів, які підлягають лікуванню препаратами чи їх комбінаціями з урахуванням можливих сторонніх ефектів кожного з варіантів лікування.

Ключові слова: ненейрогенні розлади сечовипускання, гіперактивний сечовий міхур, лікування.

Hyperactive bladder in men: modern recommendations and practical approaches to diagnosis and treatment

V. I. Zaitsev

An analysis of modern recommendations of the European Association of Urologists (EAU) regarding diagnosis and treatment options for overactive bladder (OAB) in men was carried out, taking into account real practice.

The article discusses the general principles of diagnosis and treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) in the case where the predominant clinical features are urgency, pollakiuria, nocturia, which can be combined with urinary incontinence - complaints typical of GSM. Approaches to the treatment of such patients are still not clearly defined, and the effectiveness of treatment does not always satisfy both doctors and patients. It is indicated that in recent years, doctors have received completely new treatment options for this disease in men. In addition to adreno blockers (AB) and cholinolytics (HL), phosphodiesterase-5 inhibitors (IPDE) and beta-3 adrenomimetics (BAM) were added, which showed their effectiveness and safety not only in women, but also in men. In addition, new options for combined treatment appeared in the recommendations - in addition to AB+HL, a combination of AB+IPDE and HL+BAM is possible.

The article discusses various groups of drugs and their combinations recommended for the treatment of LUTS, the specifics of their use and possible side effects, especially the risks of urinary retention in men with infravesical obstruction. It is emphasized that the EAU currently recommends the use of HL in men with moderate and severe LUTS, who mainly have symptoms of accumulation with a residual urine of no more than 150 ml. It is recommended to determine the patient's residual urine after a week of taking HL. The practical aspects of choosing the category of patients to be treated with certain drugs (or their combinations) are discussed, taking into account the possible side effects of each of the treatment options.

Keywords: non-neurogenic male lower urinary tract symptoms, overactive bladder, treatment.

Дизуричні розлади у чоловіків здавна приваблюють увагу урологів, враховуючи їх поширеність, поліетіологічність виникнення та різноманітність варіантів терапії – від спостереження до оперативного лікування. Сьогодні Європейська асоціація урологів (ЕАУ) виділяє окремо синдром гіперактивного сечового міхура (ГСМ) у жінок, а у чоловіків схожа картина стосується варіанту ненейрогенних розладів сечовипускан-

ня (НРС) при переважанні симптомів накопичення (імперативні поклики, полакіурія, ніктурія тощо) [1]. Саме ці симптоми традиційно є головною ознакою ГСМ і лікування цієї групи чоловіків.

Якщо лікування чоловіків з обструктивними симптомами достатньо зрозуміло (застосовують різноманітні оперативні методи), то при переважанні симптомів накопичення (за типом ГСМ) лікування значно менш

ефективне і дискусійне. Загалом ГСМ є важливою соціальною та медичною проблемою, яка донедавна практично не висвітлювалась офіційною медициною, хоча стосувалась значної частини населення. Цій проблемі приділялась непропорційно мала увага, що було обумовлено як власне медичними причинами (адже захворювання не приводить до смертельних випадків, рідко – до інвалідності), так і психологічними проблемами відповідної категорії пацієнтів (відчуття незручності, сорому, яке сприяє замовчуванню захворювання).

Відсутність адекватної інформації як у пресі, так і в медичних джерелах призвела також до того, що більшість лікарів, на жаль, досі не можуть адекватно діагностувати та пролікувати ГСМ, особливо у чоловіків.

Слід зазначити, що проблему ГСМ почали обговорювати тільки останні 10–15 років, що викликано не в останню чергу значними успіхами медицини у способах лікування цього захворювання. По-перше, це пов'язано з кращим розумінням особливостей появи та перебігу ГСМ. По-друге, накопичений досвід практичного використання М-холінолітичних препаратів (які були першими дієвими ліками проти цього захворювання) та поява нових варіантів медикаментозного лікування сприяли розширенню наших можливостей терапії ГСМ не тільки у жінок, а й у чоловіків. Важливим кроком також було запровадження нового покоління М-холінолітичних препаратів (ХЛ) зі значно покращеним співвідношенням ефективності/толерантності, а також зовсім нових класів препаратів, які ефективні при даних розладах.

Протягом багатьох десятиліть поява дизурії у чоловіків пояснювалась захворюваннями простати – або запальних, або новоутворень, насамперед доброякісною гіперплазією (ДГПЗ) та інфравезикальною обструкцією, проте все більше досліджень доводять, що НРС часто не пов'язані з передміхуровою залозою [2–4]. Це привело до появи терміну «симптоми з боку нижніх сечових шляхів» та до значної трансформації протоколів лікування ДГПЗ, де тепер на перший план виходить лікування саме означених симптомів, а не тільки самої простати, як це було раніше. Натепер доведено, що НРС часто можуть бути пов'язані з іншою патологією, зокрема неврологічною [5, 6].

Важливість проблеми ГСМ стала зрозуміла тільки після масштабних соціологічних досліджень, які були проведені серед різних популяційних груп (таблиця).

Проте це дослідження зіткнулось із несподіваною проблемою відсутності реальних інструментів для його проведення – адже жодних спеціалізованих анкет чи опитувальників для пацієнтів із ГСМ не існувало. Вимоги часу примусили їх створити, завдяки чому вдалось реально оцінити не тільки поширеність таких дисфункцій та їх вид, а й також різні аспекти порушення якості життя – соціальної, сімейної, фізичної та інших складових. З'ясувалось, що за допомогою адекватних опитувальників стало можливим стверджувати, що всі ці аспекти життя значно порушуються при проявах ГСМ. Були також виявлені певні важливі особливості ГСМ, до яких належать [8–10]:

- У загальній популяції серед людей віком старше 40 років поширеність ГСМ становить від 12% до 22% і зростає з віком, сягаючи 31–42% в осіб віком старше 75 років.
- Рівень інформованості не тільки пацієнтів, а й

Поширеність ГСМ EPIC study (14 666 пацієнтів) у 4 країнах Європи [7], %

Вік	Чоловіки	Жінки	Усього
18–29	7,8	10,2	9,0
30–34	9,3	8,9	9,1
35–39	5,6	10,6	8,1
40–44	8,4	11,1	9,7
45–49	7,8	11,4	9,6
50–54	9,7	10,3	10,0
55–59	9,9	13,5	11,7
60–64	15,6	15,8	15,7
65–69	16,1	14,0	15,0
Старше 69	23,4	21,1	22,0
Усього	11,1	13,2	12,2

лікарів щодо методів лікування цього захворювання значно нижче необхідного, у зв'язку з чим пацієнти після звернення до лікаря часто не одержують адекватного лікування.

- Симптоми з боку нижніх сечових шляхів (насамперед ГСМ) є незалежним фактором появи сексуальної дисфункції (причому не тільки у чоловіків, а й у жінок).
- ГСМ не повинен сприйматись як звичайний процес старіння.
- ГСМ не становить життєвої загрози, але має значний вплив на повсякденне життя пацієнта. Водночас дослідження продемонстрували, що чоловіки з помірними та важкими НПС можуть мати підвищений ризик серйозних побічних серцевих подій.

Один з головних міфів щодо ГСМ, який досі преважує в уявленнях багатьох лікарів, полягає в тому, що нібито основну частину хворих становлять жінки. Однак епідеміологічні дослідження довели, що серед приблизно 22 млн людей у 6 Європейських країнах, які мають симптоми ГСМ, перевага жінок досить незначна – 13% проти 11% чоловіків [7]. Такий стереотип пов'язаний насамперед з тим, що жінки звертаються по медичну допомогу частіше у зв'язку з виникненням нетримання сечі, а також тому, що у чоловіків цей діагноз встановлюють вкрай рідко, а ознаки ГСМ приписують зазвичай захворюванням простати. Проте наукових даних для цього припущення немає, а результати досліджень пацієнтів із ГСМ продемонстрували, що вік, але не стать, впливає на невідкладність, частоту або нетримання сечі [10].

Симптомокомплекс ГСМ характеризується скаргами [2]:

Імперативні позиви до сечовипускання (ургентність) – раптовий позив до сечовипускання, який неможливо відкласти (інакше виникне самовільне виділення сечі, так зване неутримання сечі) – вважається головним та обов'язковим у діагностиці ГСМ.

Нетримання сечі (НС) – будь-яке мимовільне виділення сечі.

Полакіурія – значне збільшення частоти сечовипускань в день понад 8 разів.

Ніктурія (ноктурія) – сечовипускання більше одного разу вночі.

Якщо у чоловіка є ці ознаки, то незалежно від існування патології простати, у нього можна виставляти діагноз «гіперактивний сечовий міхур» (паралельно в разі потреби, приміром, з діагнозом гіперплазії простати чи простатиту) з відповідними висновками щодо лікування. Слід відзначити, що у реальній практиці не завжди на момент огляду присутня ургентність, тому завдання лікаря – ретельно розпитати пацієнта щодо проявів дизурії. Водночас ми вважаємо, що за наявності вираженої дизурії у чоловіків при зменшеній ємності сечового міхура навіть без ургентності (яка є ключовою для діагностики ГСМ), загальні підходи до її лікування повинні відповідати принципам лікування ГСМ.

У такій ситуації саме зменшення ємності сечового міхура є ключем для вибору тактики лікування. Для визначення цього використовується заповнення пацієнтом протягом 48 год чи 72 год добового графіку сечовипускання, в якому відзначається час сечовипускання та об'єм сечі. Крім того, пацієнт має позначати появу дизуричних проявів (імперативних покликів, нетримання сечі, болю тощо). Вважаємо, що цей простий тест, який наявний в усіх рекомендаціях (та досі значно недооцінений в Україні) та не вимагає жодних фінансових витрат, слід застосовувати у всіх таких пацієнтів. Дослідження та власний досвід довели, що такий графік значно більш об'єктивний, ніж просто опитування хворого.

Основні моменти, які оцінюють під час тесту [1]:

- Частота сечовипускання за добу, яка оцінюється як в абсолютному вимірюванні (кількість за день та вночі), так і у співставленні зі скаргами пацієнта. Патологією вважається кількість сечовипускань за добу більше 7.
- Діурез за добу дозволяє об'єктивно визначити кількість сечі (в нормі не більше 2 л) та співвідношення денного та нічного діурезу. Сьогодні нічна поліурія визначається як надмірне утворення сечі під час сну, коли нічне виділення сечі перевищує 20% 24-годинного виділення сечі у молодих або 33% виділення сечі у людей старше 65 [5]. Порушення цих показників можуть спостерігатись при гормональних розладах (наприклад, цукровий діабет), ниркової чи застійної серцевої недостатності, вживанні діуретиків.
- Середній об'єм сечовипускання в нормі повинен бути більше 200 мл. Визначається шляхом поділу добового діурезу на кількість сечовипускань. Для ГСМ типовим є середній об'єм сечовипускання менше 200 мл та наявність сечовипускань протягом доби з об'ємом менше 100 мл.

Для ГСМ типовим є відсутність значних змін при інших обстеженнях, які слід провести чоловікам із НРС. До них насамперед належать визначення залишкової сечі, виключення інфекції сечових шляхів, каменів та пухлин. Обов'язковим є обстеження простати, за потреби – уродинаміка та додаткові обстеження. Необхідним є також виключення інших причин НРС – неврологічних, медикаментозних, певних харчових звичок (як вживання продуктів з кофеїном, алкоголю або пиття рідини перед сном) [1].

Лікування чоловіків із симптомами ГСМ слід починати з корекції способу життя, який може значно впливати на дизурію (на що в реальній практиці часто не приділяють увагу). До головних рекомендацій належить [1]:

- зменшення споживання рідини в певний час, спрямоване на зменшення частоти сечовипускання (наприклад, увечері або перед виходом в громадські місця);
- зменшення споживання кофеїну чи алкоголю;
- використання техніки розслаблення та подвійного сечовипускання;
- тренування сечового міхура – відтермінування сечовипускання при позивах для збільшення ємності сечового міхура та часу між сечовипусканнями;
- корекція вживання медикаментів чи заміна препаратів на інші, що мають менший вплив на сечовиділення (ці рекомендації стосуються особливо діуретиків);
- лікування закрепів.

Власна практика демонструє, що більше половини пацієнтів мають щонайменше один із перелічених факторів, що спричинює розвиток НРС, його корекція дає додатковий ефект при лікуванні. Головна практична проблема – приділити додаткові пару хвилин та розпитати пацієнта про ці фактори.

Першими препаратами для медикаментозного лікування порушень функції сечового міхура у чоловіків були адреноблокатори. Використання адреноблокаторів, без сумніву, спричинило серйозну революцію у методах лікування ДГПЗ, саме завдяки цьому стала значно зменшуватись частка оперативних втручань у цих пацієнтів. Їх ефективність доведена множинними дослідженнями та роками практики. Хоча урологи отримали потужний інструмент консервативного лікування дизурії, але практика засвідчила, що не всі пацієнти з дизурією були задоволені ефектом лікування і час вимагав розширення наших можливостей допомоги таким хворим.

Поява ХЛ, які позиціонувались насамперед як «жіночі» препарати, значно збільшила можливість лікування ургентності та частого сечовипускання і сьогодні вони широко використовуються і у чоловіків. Ефективність ХЛ проявляється тільки під час вживання, по закінченню курсу лікування ефект достатньо швидко зникає. Хоча власний досвід демонструє, що у достатньо великої частини пацієнтів (зазвичай це молоді жінки) вживання якісних холінолітиків протягом щонайменше 3 міс приводить до відсутності рецидиву дизурії або вона проявляється значно у меншій активності і не потребує подальшого лікування.

Лікування ХЛ необхідно проводити тривалий час (не менше 3–6 міс), адже на відміну від АБ їх ефект поступово посилюється протягом перших 3 міс лікування (хоча близько 80% ефекту по всім основним симптомам спостерігалось вже після 4 тиж лікування), про що пацієнт повинен бути проінформований. У більшості досліджень ХЛ при НРС бал IPSS зменшився майже наполовину, епізоди ургентності – на 57%, нетримання сечі – на 78%.

Результати більшості досліджень ХЛ свідчать, що вони не сприяють появі гострої затримки сечі, проте є незначне збільшення залишкової сечі у чоловіків: фе-

зотеродин 8 мг +20,2 мл, у дозі 4 мг +9,6 мл. Частота затримки сечі у чоловіків без обструкції була подібною до плацебо для толтеродину (0–1,3% проти 0–1,4%), як і для фезотеродину 4 мг. Певні симптоми погіршення сечовипускання можуть з'явитися протягом перших двох тижнів лікування і переважно у чоловіків старше 65 років [11, 12].

У частини пацієнтів більш ефективною буде терапія АБ+ХЛ, яка вивчається достатньо давно. Вона рекомендована при симптомах накопичення, особливо більш тривалих, які не зменшуються при використанні АБ, та при малому об'ємі простати [13, 14]. Результати низки досліджень демонструють, що така комбінована терапія була пов'язана із значним покращенням симптомів ГСМ, IPSS та індексу якості життя порівняно з монотерапією тамсулозином [15]. Практика свідчить, що ще одним позитивним моментом комбінації АБ+ХЛ є значне зменшення ризику виникнення затримки сечі (особливо у пацієнтів із ДГПЗ). Крім того, з практичної точки зору (що підтверджується низкою досліджень) рекомендовано лікування чоловіків із симптомами ГСМ починати одразу з комбінації АБ+ХЛ, не втрачаючи час на монотерапію АБ, яка у таких хворих не дуже ефективна [1].

Враховуючи зазначене, ЄАУ рекомендує використовувати ХЛ у чоловіків із помірними та тяжкими НРС, у яких переважно спостерігаються симптоми накопичення при залишковій сечі не більше 150 мл [1]. З нашого досвіду рекомендуємо через тиждень вживання ХЛ визначити пацієнту обсяг залишкової сечі.

Іншою рекомендованою групою препаратів для лікування ГСМ є бета-3 адреноміметики (БАМ). Бета-адренорецептори детрузора відповідають за його розслаблення, хоча механізм дії БАМ до кінця не з'ясований [16]. БАМ мірабегрон показав свою ефективність при ГСМ в багатьох дослідженнях. Важливим є те, що він може бути результативним при неефективності ХЛ, хоча це досліджувалось знову-таки переважно в популяції жінок [17].

Враховуючи різний механізм дії препаратів, у пацієнтів із резистентними симптомами ГСМ рекомендовано використовувати комбінацію мірабегрону та соліфенацину, ефективність та безпечність якої була продемонстрована у декількох дослідженнях [18, 19]. Наприклад, у великому дослідженні на понад 1000 пацієнтів, з яких приблизно 30% були чоловіками, комбінована терапія була пов'язана зі статистично значущим покращенням результатів лікування пацієнтів і якості життя, порівняно із соліфенацином 5 мг і плацебо; однак автори не аналізували вплив на чоловіків і жінок [20]. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, у групах мірабе-

грону були гіпертензія, інфекції, головний біль і назофарингіт [21, 22].

Сьогодні на фармацевтичному ринку з'явився ще одна БАД – вібегрон, який продемонстрував у дослідженні ІІІ фази статистично значуще зниження частоти сечовипускань, епізодів невідкладних позивів і невідкладних позивів [23].

Принципово іншим відносно новим варіантом лікування ГСМ є використання інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ). Вони знижують тунус гладкої мускулатури детрузора, передміхурової залози та сечівника, а також можуть змінювати рефлексорні шляхи в спинному мозку та нейротрансмісію в сечівнику, передміхуровій залозі та сечовому міхурі [24]. Хоча були проведені клінічні випробування декількох ІФДЕ, лише тадалафіл (5 мг один раз на день) ліцензований для лікування НРС у чоловіків.

Нещодавній огляд існуючих досліджень ІФДЕ порівняно з плацебо та іншими стандартними препаратами (α 1-блокаторами та 5-ARI) у чоловіків із НРС продемонстрував невелике зниження IPSS на рівні з АБ, однак це не вплинуло на швидкість сечовипускання [25]. Додатковий аналіз засвідчив, що молоді чоловіки з низьким індексом маси тіла та більш важкими НРС отримують найбільшу користь від лікування ІФДЕ [26]. Безумовним позитивним моментом ІФДЕ є стимуляція еректильної функції, порушення якої часто супроводжують чоловіків старшого віку і корелюють із ступенем вираженості дизурії.

Цікавими є декілька досліджень використання для лікування ГСМ нової комбінації АБ та ІФДЕ, яка продемонструвала перевагу перед одними АБ у покращенні частоти сечовипускань, IPSS та Q_{max} . Головними побічними ефектами були припливи, гастроезофагальний рефлюкс, головний біль та диспепсія [27, 28].

ВИСНОВКИ

Отже, проблема гіперактивного сечового міхура у чоловіків залишається актуальною, як і проблеми його адекватної діагностики. Останніми роками урологи отримали зовсім нові варіанти лікування цього захворювання у чоловіків. До добре знайомих адреноблокаторів та холінолітиків додалися інгібітори фосфодіестерази-5 та бета-3 адреноміметики, які продемонстрували свою ефективність та безпечність не тільки у жінок, а й у чоловіків.

Водночас у рекомендаціях з'явилися нові варіанти комбінованого лікування – окрім АБ+ХЛ можливо поєднання АБ+ІФДЕ та ХЛ+БАМ. Важливим практичним моментом є розуміння тієї категорії пацієнтів, які підлягають лікуванню тими чи іншими препаратами (чи комбінаціями) з урахуванням можливих сторонніх ефектів кожного з варіантів лікування.

Інформація про автора

Зайцев Валерій Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. *E-mail: vzytsev@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-6847-1835

Information about the author

Zaitsev Valery I. – MD, PhD, Professor, Department of Urology and Neurosurgery of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. *E-mail: vzytsev@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-6847-1835

ПОСИЛАННЯ

1. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023 [Internet]. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023. Available from: <https://eaucongress.uroweb.org/info-centre/>.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4.
3. Chapple C, Abrams P, editors. *Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on LUTS*. Montreal: Société Internationale d'Urologie (SIU); 2012. 590 p.
4. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54(3):563-9. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.109.
5. Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, Giannarini G, Abbinante M, Bartoletti R, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep*. 2014;15(12):463. doi: 10.1007/s11934-014-0463-9.
6. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):7-13. doi: 10.1038/pcan.2015.43.
7. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-14; discussion 1314-5. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019.
8. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2381-7. doi: 10.1001/archinte.166.21.2381.
9. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, De Nunzio C, Maggi M, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(5):788-96. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.007.
10. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*. 2006;49(4):651-8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.018.
11. 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;25(6):627-33. doi: 10.1007/s00345-007-0212-5.
12. 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;175:999-1004. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00483-0.
13. Lee HN, Lee KS, Kim JC, Chung BH, Kim CS, Lee JG, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract*. 2015;69(4):444-53. doi: 10.1111/ijcp.12581.
14. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, Drogendijk T, Van Kerrebroeck P; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*. 2015;67(2):262-70. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013.
15. Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*. 2015;193(3):921-6. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.091.
16. Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of β_3 -Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J*. 2017;21(1):6-11. doi: 10.5213/inj.1734850.425.
17. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70(1):136-45. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.030.
18. Lee YK, Kuo HC. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(9):1330-33. doi: 10.1111/ggi.13465.
19. Wagg A, Staskin D, Engel E, Herschorn S, Kristy RM, Schermer CR. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥ 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol*. 2020;77(2):211-20. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.002.
20. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Kay R, Martan A, Mincik I, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*. 2017;35(5):827-38. doi: 10.1007/s00345-016-1908-1.
21. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
22. Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
23. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankovich R, Mudd PN Jr. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol*. 2020;204(2):316-24. doi: 10.1097/JU.0000000000000807.
24. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63(3):506-16. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.006.
25. Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, Mukha RP, Jeyachandra Berry CS, Kumar S, et al. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int*. 2020;125(5):718-24. doi: 10.1111/bju.15027.
26. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994-1003. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.033.
27. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, Lyon JA, Singh SK, Mandal AK. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD010060. doi: 10.1002/14651858.CD010060.pub2.
28. Chen P-C, Wang C-C, Tu Yu-K. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alpha-blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Urol Sci*, 2020;31:99-107. doi: 10.4103/UROS.UROS_59_19.

Стаття надійшла до редакції 22.02.2023. – Дата першого рішення 27.02.2023. – Стаття подана до друку 27.03.2023