

Antikolinergik ve alfa-1 reseptör blokör kombinasyonu tedavisi

The combination of anticholinergics and alpha-1 receptor blockers

Dr. Yusuf Şenoğlu, Dr. Kamil Çam

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

ÖZET

Alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY) ile ilişkili benign prostat hiperplazisi (BPH) ve aşırı aktif mesane (AAM) erkeklerde yaşla artan ve sık görülen sağlık sorunlarıdır. BPH ve AÜSY arasında kompleks bir ilişki vardır. Her BPH hastasında AÜSY olmamakla birlikte, AÜSY olan her hastada da BPH gözlenmemektedir. Medikal ya da cerrahi BPH tedavisi sonrası AÜSY'nin devam etmesi prostat dışı olayları düşündürmektedir. Üzerinde durulan en önemli nedenlerden birisi de istemsiz detrüsör kontraksiyonlarıdır (İDK). Ayrıca, AAM erkeklerde kadınlara benzer bir prevalans göstermektedir. Günümüzde BPH'nin ilk basamak tedavisi α_1 -blokör ilaçlar olmakla birlikte, belirgin bir hasta grubunda yeterli yanıt alınamamaktadır. Dolayısıyla bu medikal tedavideki başarısızlıklar nedeniyle kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Özellikle BPH tedavisi sonrası depolama fazı semptomları devam eden hastalarda antikolinergik eklenmesinin etkin olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyon tedavisinin amacı iki molekülün sinerjistik etkisinden faydalanarak hem prostatik obstrüksiyonu hem de detrüsör kontraksiyonlarını ortadan kaldırmaktır. Mevcut çalışmalar düşük risk bildirirse de kombinasyon tedavisinin en önemli dezavantajı rezidüel idrar volümü artışı ve akut üriner retansiyon olasılığıdır. Dolayısıyla infavezikal obstrüksiyonu olanlarda kullanılmamalı, öte yandan antikolinergik alanlarda da rezidüel idrar volümü kontrol edilmelidir. Sonuç olarak, geniş hasta gruplarıyla yapılacak uzun izleme dayanan çalışmalar bu kombinasyon tedavisine ışık tutacaktır.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, antikolinergik, alfa-1 reseptör blokör

ABSTRACT

Lower urinary tract symptoms (LUTS) related with benign prostatic hyperplasia (BPH) and bladder over activity are very common disorders in aging men. The relationship between BPH and LUTS is also complex. Not all men with BPH develop LUTS or there is no BPH in every man with LUTS. Persistent LUTS after medical or surgical treatment for BPH indicate extra-prostatic causes. One of the main reasons is detrusor instability. Moreover, bladder over activity in men demonstrates a similar prevalence with women. Although, alpha blockers are currently the first line medical therapy for men with LUTS/BPH, at least a certain group of patients do not respond well. Therefore, combination therapy has been raised due to the failure of this initial medical treatment. Combination of anticholinergic and alpha-1 receptor blockers proposes a synergistic effect on prostatic obstruction and detrusor contractions. Combination therapy is shown as an effective medical treatment for BPH with persistent storage symptoms. The main disadvantage of this combination regimen is the risk of increasing residual urine and acute urinary retention, although current studies suggest minimal risk for these complications. Therefore, combination therapy should not be applied in patients with infravesical obstruction, and also residual urinary volume should be checked in men receiving anticholinergics. In conclusion, larger randomized trials with long follow-up will shed light on combination therapy.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, anticholinergic, alpha-1 receptor blockers

İletişim (✉): kamilcam@hotmail.com

Benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalarda alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY) diye adlandırdığımız oldukça geniş bir semptom kompleksi ile karşılaşılabilir. Klasik olarak bu semptomları boşaltım fazı (işeme zorluğu, hesitansi, düşük akım, damlama...) ve depolama fazı (ürgensis, pol-laküri...) bulguları olarak iki ana grupta sınıflandırmak mümkündür. İlginç olarak AÜSY olan hastaların kabaca 1/3'ünde mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) gözlenmemektedir (1). Öte yandan MÇO nedeni cerrahi tedavi uygulanan hastaların %40-50'sinde depolama (irritasyon) semptomları devam edebilmektedir. Bu iki gözlem; önemli

“AÜSY/BPH semptomlarına neden olan kaynağın prostatik ya da ekstra-prostatik olup olmadığı hususunda görüş birliği yoktur (3). Bu nedenle AÜSY/BPH tedavisinde yeni ilaç gereksinimi doğmaktadır ve araştırılmaktadır.”

“Buna karşılık önemli bir hasta grubunda α_1 -blokör tedavisine rağmen özellikle de bu iritatif yakınmaların ağırlıklı olarak devam ettiği ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir.”

bir hasta grubunda BPH ile ilişkili MÇO'nun; mesanenin, özellikle iritatif semptomlara yol açabilen bir hastalığı olan aşırı aktif mesane (AAM) ile birlikteliğini düşündürmektedir (2).

AÜSY ve BPH'nin birbiriyle bağıntılı olduğu düşünülmekte, ancak patofizyolojik mekanizma hala net olarak anlaşılamamıştır. 1998'de 4. Uluslararası BPH Ortak Karar Konferansı'nda (4th International Consultation on BPH) bu durum "BPH nedenli AÜSY" (AÜSY/BPH) olarak tanımlanmıştır. AÜSY/BPH semptomlarına neden olan kaynağın prostatik ya da ekstra-prostatik olup olmadığı hususunda görüş birliği yoktur (3). Bu nedenle AÜSY/BPH tedavisinde yeni ilaç gereksinimi doğmaktadır ve araştırılmaktadır. Günümüzde BPH'nin en yaygın ve dolayısıyla da standart tedavisi halen α_1 -blokörlerdir. Buna ek olarak α_1 -blokör - 5 α -redüktaz inhibitörü kombine tedavisi kullanıma girmiştir. Ancak tedavi başarısızlıkları nedeniyle arayışlar devam etmektedir. Bu derlemenin amacı BPH hastalarında sıklıkla MÇO'ya iritatif semptomların (istemsize detrusör kontraksiyonları olsun veya olmasın) eşlik etmesi nedeniyle α_1 -blokörlerin yanında anti-muskarinik ilaç kombinasyon tedavisine ışık tutmaktır.

BPH

BPH yaşlanan erkeklerde sıklıkla görülmektedir. Basitçe mikroskopik, makroskopik ve klinik olarak tanımlanmaktadır. Histolojik olarak yaşlara göre dağılımı 41-50 yaşlarında %20, 51-60 yaşlarında %50, 61-70 yaşlarında %70, 81-90 yaşlarında %90'dır. Yaşamları boyunca erkeklerin %40'ında bu hastalık görülmektedir (4). Histolojik BPH olan erkeklerin çok kabaca %50'sinde makroskopik BPH, bunların %50'sinde de BPH semptomlarının görüldüğü belirtilmektedir (5) AÜSY'nin en büyük nedeni BPH'dir. Pollaküri, noktüri, ürge gibi depolama semptomları BPH ile

yaygın şekilde görülebilmektedir. Ancak MÇO olmaması halinde de bu iritatif semptomlar oluşabilmektedir. Bunun nedenlerinden birisi de istemsiz detrusör kontraksiyonlarıdır (İDK).

BPH medikal tedavisi son 15 yıldır değişime uğramaktadır. Semptomatik BPH'de üroselektif α_1 -adrenerjik reseptör antagonistleri (terazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, silodosin) medikal tedavide ilk seçenekler haline almıştır. Prostat hacminden bağımsız olmaları, kısa sürede etki göstermeleri, düşük yan etki profilleri, prostat spesifik antijen (PSA) üzerine etki etmemeleri önemli avantajlarıdır. Plasebodan da üstün oldukları birçok çalışmada açık olarak ortaya konmuştur. Detrusör kasında bulunan α reseptörlerden dolayı α_1 -blokörlerin de detrusör kontraksiyonlarının inhibisyonu açısından sınırlı etkileri vardır (6,7). Buna karşılık önemli bir hasta grubunda α_1 -blokör tedavisine rağmen özellikle de bu iritatif yakınmaların ağırlıklı olarak devam ettiği ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir.

AAM ve BPH ile ilişkisi

AAM; enfeksiyon ya da başka üriner patoloji yokluğunda ürge, inkontinans, pollaküri ve noktüriyi içeren semptomlar kompleksidir (8). BPH gibi AAM prevalansı da yaşla artış göstermektedir. AAM'yi oluşturan iritatif semptomlar MÇO olmayan 50 yaş üzeri erkeklerde %47 oranında görülmektedir (9). Esasen kadınlarda sık olduğu düşünülen AAM'nin erkeklerde de neredeyse aynı prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (10, 11).

AAM ile ilgili patofizyolojik mekanizmalardan birisi depolama fazında oluşan istemsiz detrusör kontraksiyonlarıdır (12,13). BPH da sıklıkla İDK'nin eşlik ettiği MÇO'ya neden olabilmektedir. MÇO; iskemi, detrusör kası denervasyonu ve detrusörde kollajen doku artışı oluşturarak İDK'ye yol açabilmektedir (14-17). Tüm bunlar depolama ve boşaltım fazı semptomlarına neden olmaktadır.

50 yaş üzeri AÜSY olan 2500 erkekte ürodinamik parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada %62 oranında MÇO saptanmıştır. MÇO saptanan hastaların %66'sında detrusör aşırı aktivitesinin olduğu gözlenmiştir (18). Birbiriyle tutarlı birkaç çalışmada MÇO-İDK birlikteliğinin %40-60 olduğu bildirilmektedir (9,19-22). Yine AÜSY olan 160 erkek, ürodinamik olarak değerlendirilmiş ve %68'inde MÇO, %46'sında eşlik eden istemsiz detrusör kontraksiyonları gözlemlenmiştir (21). Bu nedenle AÜSY olan hastalar değerlendirilirken, AAM yönünden şüpheli yaklaşım doğru olacaktır. Önemli bir hasta

grubunda da MÇO olmadığı halde depolama fazı semptomlarının varlığı veya MÇO düzeltildiği halde yine bu yakınmaların devam ettiği bilinmektedir (2).

Antikolinergik ajanlar

Muskarinik reseptör antagonistleri uzun süredir kadınlarda AÜSY tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Ancak erkeklerde görülen AÜSY için de yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Muskarinik reseptörler düz kas hücrelerinin yanı sıra epitelyal hücrelerde, salgı hücrelerinde, ürotelyal hücrelerde, periferik ve santral sinir sistemi hücrelerinde de bulunmaktadır. Beş altı tipi mevcuttur (M_1 - M_5). M_2 ve M_3 reseptörler daha baskın olarak mesanede detrusörde bulunmaktadır. Detrusörde %80 oranında M_2 reseptör bulunmasına rağmen kasılma M_3 reseptörler aracılığıyla oluşmaktadır (23,24). Antimuskarinik moleküller darifenasin, fesoterodin, oksibutin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve tropiyum olarak kullanılmaktadır. Muskarinik reseptörlerin inhibisyonuyla mesane düz kas kontraksiyonları önlenmektedir. Etkinliğinin 2-4 hafta içerisinde başladığı bildirilmiştir (25). Plaseboya karşılaştırılmalı olarak yapılan çalışmalarda yan etki olarak ağız kuruluğu (%16), kabızlık (%4), nazofaranjit (%3), baş dönmesi (%3) görülmektedir (26). Kognitif fonksiyon bozuklukları da görülen yan etkiler arasındadır (27). Hafif MÇO semptomları olan erkeklerde plaseboya karşı tolterodine yapılan çalışmada tolterodinin rezidüel idrar miktarını arttırdığı (16ml \times 49ml) ancak akut üriner retansiyon riskini arttırmadığı gösterilmiştir (7). Buna rağmen 2013 Avrupa Üroloji Birliği BPH kılavuzunda MÇO olan hastalarda antimuskarinik ilaç kullanımı rezidüel idrar ve akut üriner retansiyon olasılığı nedeniyle halen kontrendike olarak gösterilmektedir (26). Yine tüm bu ajanların benzer klinik etkinliğe sahip olduğu halihazırda kabul görmektedir. Yan etki profilleri farklılık taşımaktadır.

Kombine tedavi

Kombine tedavinin amacı alt üriner sistemdeki α_1 -adrenoreseptörleri ve muskarinik reseptörleri inhibe ederek sinerjistik etkiden faydalanmaktır. Bu konuda yakın zamanda başlanan araştırmaların gelecekte de devam edeceği düşünülmektedir. MÇO'ya eşlik eden İDK sebebiyle BPH hastalarında cerrahi tedavi sonrası %40 oranında AÜSY devam etmektedir (2). Klasik tedavi sadece prostatı hedef almaktadır, bu nedenle özellikle İDK olan hastalarda tedavi başarısızlığı görülmektedir (28).

“Yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü 7 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde kombine tedavi (α 1-blokör + antikolinergik) ve monoterapinin (α 1-blokör) etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada kombinasyon tedavisinin IPSS’yi ve işeme sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür.”

Bu konuda önemli bir çalışma olarak Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 144 erkek; ürodinamik olarak desteklenen sadece MÇO olan (n:76) ve MÇO+IDK olan (n:68) iki gruba ayrılmıştır. 3 aylık doksazosin tedavisinin ardından ilk grupta %79, ikinci grupta %35 semptomatik düzelmeye görülmüştür. Sonrasında α -bloköre cevap vermeyen hastalarda α -blokörün yanına antimuskarinik ajan eklenmiştir. İlk grupta %35, ikinci grupta %75 cevap alınmıştır (29). Bu antikolinergik eklenmesinin klinik başarıyı arttırdığını gösteren öncü çalışmalardan birisidir.

Athanasopoulos ve arkadaşları ürodinamik MÇO ve IDK görülen 50 erkeği değerlendirmişlerdir. Birinci gruba günde 2 defa 2mg tolterodin ve bir defa 0.4mg tamsulosin, ikinci gruba sadece tamsulosin verilmiştir. 3 ay sonunda kombine tedavi alan grupta miksiyon esnasında detrüör basıncı anlamlı olarak az bulunmuştur (70 cmH₂O → 61 cmH₂O). İki grup arasında maksimum akış hızında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yapılan analizde yaşam kalitesinin sadece kombine tedavi alan grupta düzeldiği görülmüştür. Akut üriner retansiyon ve rezidüel idrar volümü açısından fark saptanmamıştır (30).

Kaplan ve arkadaşları AÜSY/BPH nedenli 6 hafta α -blokör tedavisi alıp fayda görmeyen 43 erkeğe, günde bir defa 4mg tolterodin başlamışlardır. Ortanca Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) 17’den 10’a

gerilemiştir. Miksiyon sonrası rezidüel idrar miktarında artış saptanmamış, ancak 2 hastada üriner retansiyon gelişmiştir (31).

Yapılan çalışmalar kombinasyon tedavisinin; işeme sıklığını, noktürü, IPSS’yi azaltmada daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte ürge tipte inkontinans azalmakta, yaşam kalitesi de belirgin olarak artmaktadır (32).

Yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü 7 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde kombine tedavi (α ₁-blokör + antikolinergik) ve monoterapinin (α ₁-blokör) etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada kombinasyon tedavisinin IPSS’yi ve işeme sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür. Ayrıca maksimum akış hızını azaltıp rezidüel idrar miktarını arttırdığı bildirilmektedir. Ancak sadece bir hastada akut üriner retansiyon gelişmiştir. Bu meta-analiz; kombinasyon tedavisinin her ne kadar artan rezidüel idrar, azalan maksimum akış hızı ve akut üriner retansiyon açısından minimal risk gösterse de güvenli bir tedavi şekli olduğunu savunmaktadır (33).

Yine Konstantinidis ve arkadaşlarının 173 AÜSY olan erkekle yaptığı çalışmada kombinasyon tedavisi (tamsulosin + fesoterodin) değerlendirilmiştir. Tüm hastalara bir hafta 0.4mg tamsulosin verilmiş ancak ilk hafta sonunda yapılan kontrolde 47 hastada şikayetlerin devam ettiği görülmüştür. AÜSY devam eden bu hastalar, kombinasyon tedavisi (tamsulosin + fesoterodin, n:24) ve monoterapi (tamsulosin, n:23) alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. 4 hafta süren tedavi sonucunda işeme hızında ve rezidüel idrar volümünde farklılık saptanmamıştır. Ancak depolama semptomları ve IPSS değeri kombinasyon kolunda azalmıştır (34).

Tüm çalışmalarda en sık görülen yan etki ağuz kuruluğu olarak rapor edilmiştir. Miksiyon sonrası rezidüel idrar hacminin bir miktar arttığı ifade edilse de klinik önem taşımadığı, retansiyon riskini belirgin arttırmadığı savunulmuştur. Ancak yine de kılavuzlarda da belirtildiği üzere infraezikal obstrüksiyon saptanması antikolinergik tedavi için bir kontrendikasyon teşkil etmektedir (26). Dolayısıyla kombine tedavi kullanan hastalar belirli aralıklarla özellikle ilk haftalarda rezidüel idrar açısından kontrol edilmelidir. Bütün bu çalışmalarda da antikolinergik

“BPH ve detrüör aşırı aktivitesi birlikteliğinde gözlenen AÜSY tedavisinde α 1-blokör ve antikolinergik kombinasyonu birçok çalışmada etkili ve güvenli olarak gösterilmektedir.”

tedaviye başlanmadan da önce rezidüel idrar ölçülmekte ve genellikle belirli bir değerlerin üzeri olanlar (>50 ml) çalışmaya alınmamaktadır. Dolayısıyla tedavi öncesinde de rezidüel idrar tayini mutlaka yapılmalıdır.

Sonuç

Günümüzde BPH’ye sekonder gelişen AÜSY’nin tedavisinde antikolinergik ajan kullanımını için FDA onayı yoktur. Ancak AAM’nin erkeklerde de tıpkı kadınlardaki gibi yaş ilerledikçe daha sık görüldüğü bilinmektedir. BPH nedenli AÜSY tedavisinde α ₁-blokör kullanımı ilk basamak tedavi olmakla birlikte, tedaviye yanıtız ve depolama fazı semptomları baskın izlenen hastalarda IDK varlığı düşünülmelidir. Bu durumda tedaviye antikolinergik ilaçlar eklenebilir (31). Yapılan son çalışmalarda akut üriner retansiyon riski düşük olmakla beraber miksiyon sonrası rezidüel idrar miktarı, maksimum mesane kapasitesinin %30-40’ından (50-200ml) fazla olduğu durumlarda dikkatli olunmalıdır. 2-4 hafta sonra yapılan kontrolde rezidüel idrar volümü ölçülmelidir. Rezidüel idrar miktarı; <50 ml ve yanıt alınmışsa tedaviye devam edilmeli, <50 ml ancak tedaviye yanıt alınmamışsa doz artırılması yapılmalı ya da ilaç değişikliğine gidilmelidir (35).

BPH ve detrüör aşırı aktivitesi birlikteliğinde gözlenen AÜSY tedavisinde α ₁-blokör ve antikolinergik kombinasyonu birçok çalışmada etkili ve güvenli olarak gösterilmektedir. Ancak geniş hasta gruplarında gelecekte yapılacak uzun izlem süreleri olan randomize kontrollü çalışmalar kombinasyon tedavisine ilgili daha aydınlatıcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Jensen KM-E: Clinical evaluation of routine urodynamic investigation in prostatism. *Neurourol Urodyn.* 1989;8(6):545-78.
2. Brading AF, Turner WH: The unstable bladder: Towards a common mechanism. *Br J Urol.* 1994;73(1):3-8.
3. Andersson K-E: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004; 3(1):46-53.
4. Fong YK, Milani S, Djavan B: Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2005;15(1):35-8.
5. Akdaş A, Çevik İ. Benign Prostat Hiperplazisi. In: *Temel Üroloji. Dördüncü baskı. Editörler Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. Sayfa. 915-34.*
6. Lee J Y, Kim HW, Lee SJ, et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004;94(6):817-20.
7. 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(3 Pt 1):999-1004.
8. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
9. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA: Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamics parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001;57(4):695-700.
10. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760-6.
11. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20(6):327-36.
12. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49.
13. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, et al. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. *J Urol.* 2001;166(3):910-3.
14. Greenland JE, Brading AF. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol.* 2001;165(1):245-8.
15. Harrison SC, Hunnam GR, Farman P, et al. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol.* 1987;60(6):519-22.
16. Mirone V, Imbimbo C, Sessa G, et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1386-9.
17. Seki N, Karim OM, Mostwin JL. Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *Am J Physiol.* 1992;262(5 Pt 2):885-91.
18. Kaplan SA, Bowers DL, Te AE, Olsson CA. Differential diagnosis of prostatism: a 12-year retrospective analysis of symptoms, urodynamics, and satisfaction with therapy. *J Urol.* 1996;155(4):1305-8.
19. Rosier PF, de la Rosette JJ, Wijkstra H, et al. Is detrusor instability in elderly males related to the grade of obstruction? *Neurourol Urodyn.* 1995;14(6):625-33.
20. Eckhardt MD, van Venrooij GEPM, Boon TA. Interactions between prostate volume, filling cystometric estimated parameters, and data from pressure-flow studies in 565 men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn.* 2001;20(5):579-90.
21. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol.* 2001;166(2):550-2.
22. Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction—an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn.* 2001;20(3):237-47.
23. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol.* 2001;21(5-6):243-8.
24. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(17):9579-84.
25. Liao CH, Kuo YC, Kuo HC. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms. *Urology.* 2013;81(5):1030-3.
26. Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A et al. European Association Urology Guidelines on the Management of non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *Eur Urol* 2013;64(1):118-40
27. Kay G, Crook T, Rekeda L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol.* 2006;50(2):317-26.
28. Chapple CR, Roehrborn CG: A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment for lower urinary tract symptoms in men: Focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006;49(4):651-8
29. Lee JY, Kim DK, Chancellor MB: When to use antimuscarinics in men who have lower urinary tract symptoms. *Urol Clin N Am.* 2006;33(4):531-7.
30. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha blocker plus anticholinergic for bladder outlet obstruction: A prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2003;169(6):2253-6.
31. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;174(6):2273-5.
32. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA.* 2006;296(19):2319-28.
33. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The Efficacy and Safety of Combined Therapy with α -Blockers and Anticholinergics for Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis. *J Urol.* 2013;190(6):2153-60.
34. Konstantinidis C, Samarinas M, Andreadakis S, et al. Lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: combined treatment with fesoterodine fumarate extended-release and tamsulosin—a prospective study. *Urol Int.* 2013;90(2):156-60.
35. Rosenberg MT, Staskin DR, Kaplan SA, et al. A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2007;61(9):1535-46.