

## ORIGINALES

# Estudio prospectivo para valorar el impacto del sildenafil 50 mg/día durante 28 días en pacientes con disfunción eréctil y sintomatología del tracto urinario inferior secundaria a hiperplasia benigna de próstata

Raúl Vozmediano Chicharro, Jorge Soler Martínez, Pedro Morales Jiménez, David Hernández Alcaráz, Francisco Blanco Reina, Víctor Baena González y Antonio Martín Morales

Servicio de Urología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

## RESUMEN

**Objetivos:** Con este estudio pretendemos valorar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de una dosis diaria de 50 mg de sildenafil en la función eréctil y la sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) en pacientes que consultan por disfunción eréctil y presentan además STUI secundaria a hiperplasia benigna de próstata (HBP).

**Métodos:** Se incluyó a pacientes de más de 45 años que consultan por disfunción eréctil (DE), cuantificada según IIFE-FE  $\leq 25$ , y presenten STUI, cuantificada según IPSS  $\geq 7$ , secundaria a HBP y tras descartar otras causas. Se realizan pruebas de laboratorio y flujometría. A las 4 semanas se completa el IIEF, el IPSS y se realiza nueva flujometría. Como variable primaria se estudian los cambios en el IPSS y el dominio función eréctil del IIEF. Como variables secundarias se valoran los cambios en la flujometría, los acontecimientos adversos, la eficacia global y el porcentaje de coitos satisfactorios.

**Resultados:** Se incluyó a 28 pacientes y 27 completaron el estudio, con una edad media de 62,8 años (49-73). Aplicamos pruebas no paramétricas al contar con una  $N < 30$  (prueba de los rangos de Wilcoxon). En el FE-IIEF, se demostró mejoría, pasando de 12,19 a 19, con una Z-score de -3,502 con significación de 0,000 (basada en los rangos negativos). El IPSS mejoró de 18 puntos a 13,93, con una Z-score de -2,719, con una significación de 0,007 (basada en los rangos positivos). La QoL derivada de los síntomas urinarios mejoró de 4,08 puntos hasta 3,23, con una Z-score de -2,427 y una significación de 0,015.

**Discusión:** Este estudio ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la sintomatología urinaria y eréctil mediante el IPSS y FE/IIEF. Además, el sildenafil 50 mg diarios es bien tolerado. A pesar de las limitaciones del estudio, sus resultados abren la puerta a un

**Correspondencia:** Dr. A. Martín Morales.  
Servicio de Urología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya.  
Plaza Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga. España.  
Correo electrónico: amartinmorales@terra.es

## ABSTRACT

**Prospective study to evaluate the effects of sildenafil 50 mg/day for 28 days in patients with erectile dysfunction (ED), and lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH)**

**Objectives:** This study attempts to evaluate the efficacy, safety and tolerability of a daily dose of 50 mg of Sildenafil on erectile function and lower urinary tract symptoms in patients seen due to erectile dysfunction and also have LUTS secondary to BPH.

**Methods:** Patients over 45 years old who consulted for ED, quantified by an IIFE-FE  $\leq 25$ , and had LUTS, quantified by an IPSS  $\geq 7$ , secondary to BPH, and other causes ruled out. Laboratory tests and flowmetry were performed. At 4 weeks IIEF and IPSS was completed and another flowmetry was performed. Changes in the IPSS and in the FE domain of the IIEF were taken as the primary outcomes. As secondary outcomes, the changes in flowmetry, adverse events, overall efficacy and % satisfactory coitus, were used.

**Results:** A total of 27 of the 28 patients included completed the study, with a mean age of 62.8 years (49-73). We applied non-parametric tests on having an  $N < 30$ : the Wilcoxon ranges test. An improvement was seen in the FE-IIEF, going from 12.19 to 19, with a Z -3.502 with a significance of 0.000 (based on negative ranges). The IPSS improved from 18 points to 13.93, with a Z -2.719 with a significance of 0.007 (based on positive ranges). The QoL due to the urinary symptoms improved by 4.08 points from 3.23 with a Z -2.427 and a significance of 0.015.

**Discussion:** This study has demonstrated a statistically significant improvement in urinary and

abordaje con estudios de diseño más robustos que arrojen luz sobre el tema. La determinación de la relación fisiopatológica puede aportar un abordaje revolucionario en el tratamiento de los STUI en varones con DE.

**Palabras clave:** Hiperplasia benigna de próstata. Sintomatología del tracto urinario inferior. Disfunción eréctil. Sildenafil.

erectile symptoms by means of the IPSS and FE/IIEF. Also, sildenafil at 50mg/day is well tolerated. Despite the limitations of the study, its results open the door for an approach with studies with a more robust design which may cast light on the subject. The determination of the physiopathological relationship may provide a revolutionary approach in the treatment of LUTS in males with ED.

**Key words:** BPH. LUTS. ED. Sildenafil.

## INTRODUCCIÓN

La sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) asociada a hipertrofia benigna de próstata (HBP) se ha demostrado que aumentan con la edad<sup>1</sup>. La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad para lograr y/o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria. La DE y la HBP son enfermedades ligadas a la edad<sup>1,2</sup>, la presencia de STUI asociado a HBP se ha identificado como un factor independiente de riesgo de aparición de DE<sup>3-6</sup>. Se ha teorizado que un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud (CDVRS), así como un incremento en el tono alfaadrenérgico pélvano, pueden ocasionar la aparición tanto de STUI como DE conjuntas. Los estudios epidemiológicos han demostrado, además, una estrecha correlación entre éstas<sup>2</sup>. La probabilidad de un paciente de presentar DE se incrementa según aumenta la gravedad de la sintomatología del tracto urinario inferior, de forma que se multiplica por 2 en aquellos pacientes con STUI moderada y por más de 3 en caso de STUI grave medida por el International Prostate Symtoms Score (IPSS)<sup>7</sup>, con independencia de la edad del paciente. Hay informes<sup>8</sup> y experiencia clínica personal que recogen mejoría en la sintomatología urinaria de pacientes en tratamiento con sildenafil por DE. Estudios recientes<sup>9-12</sup> han demostrado expresión de la fosfo-diesterasa 5 (PDE-5) en tejido prostático humano, así como relajación de tiras de éste, en respuesta a inhibidores de la PDE-5 (iPDE-5). Este estudio, no aleatorizado y no controlado con placebo, se ha llevado a cabo con el fin de evaluar el efecto de sildenafil tomado diariamente en pacientes con STUI secundario a HBP y con DE, utilizando instrumentos validados y pruebas de amplio uso hospitalario.

## OBJETIVO

Valorar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de una dosis diaria de 50 mg de sildenafil en la función

eréctil (FE), la sintomatología del tracto urinario inferior y el flujo urinario en pacientes que consultan por DE y presentan, además, sintomatología del tracto urinario inferior secundaria a HBP y no susceptibles de tratamiento quirúrgico en el momento de participar en el estudio.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se han incluido pacientes mayores de 45 años que consulten por DE, cuantificada según el dominio de FE del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF)<sup>13</sup> y que puntuén 7 o más en la IPSS<sup>14</sup>.

La evaluación inicial del paciente, va dirigida a confirmar el diagnóstico de DE y HBP y, por tanto, a descartar la existencia de infección urinaria, cáncer de próstata, vejiga hiperactiva o cualquier otra entidad causante de la STUI. En la evaluación inicial (visita 1), además de la historia habitual del paciente, incluyendo la exploración física con tacto rectal, éste rellena el IIEF, la IPSS y se le solicita una flujometría, una determinación del antígeno prostático específico (PSA) y una bioquímica básica, que incluya función renal y perfil lipídico. Si la puntuación obtenida en el dominio FE del IIEF es menor de 26 y la obtenida en el IPSS es mayor de 7, no existe otra causa de la sintomatología del tracto urinario inferior, y el paciente es candidato a tomar sildenafil como tratamiento de su DE y no precisa una actuación quirúrgica ni instrumental en el aparato urinario, se le invita a participar en el estudio. Se le entrega entonces un diario de actividad sexual, donde registrará los resultados de sus relaciones sexuales durante el período de estudio y se le entrega la medicación (28 comprimidos de 50 mg de sildenafil).

A las 4 semanas de tratamiento el sujeto vuelve a consulta (visita 2), donde rellena el IIEF, IPSS, una pregunta doble de eficacia global, y se realiza nueva flujometría. Según a los resultados se decidirá el tratamiento del paciente:

– Continuar con sildenafilo en caso de buena respuesta en ambos problemas.

– Continuar con sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 si la respuesta sólo ha sido satisfactoria para la DE y valorar tratamiento específico para la HBP.

– Utilizar tratamiento alternativo para la DE y la HBP en caso de que la respuesta no sea satisfactoria.

### Criterios de inclusión

Varones mayores de 45 años, puntuación del FE del IIEF < 26 e IPSS > 7 sin otra causa causante de la STUI, que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

No son candidatos los sujetos en tratamiento con nitratos o donadores de óxido nítrico en cualquier forma. Sujetos con alergia y/o hipersensibilidad al sildenafilo. Sujetos en tratamiento con bloqueadores alfa, inhibidores de la PDE-5 u otro tratamiento para la DE, que no deseen interrumpir el tratamiento durante al menos 30 días previos al inicio del estudio. Sujetos que no han respondido al sildenafilo como tratamiento de la DE y aquellos en los que esté contraindicada la actividad sexual.

### Variables de estudio

1. Primaria: cambios en la puntuación del IPSS y del dominio FE del IIEF.

2. Secundaria:

– Porcentaje de coitos satisfactorios en relación con el número de intentos por cada paciente.

– Cambios en el flujo urinario.

– Porcentaje de pacientes con respuesta positiva a las preguntas de eficacia global.

– Acontecimientos adversos.

## RESULTADOS

Se incluyó para el análisis a un total de 28 pacientes y lo completaron 27 pacientes, debido al abandono de un

paciente por efectos adversos consistentes en síndrome gripal y tumefacción palpebral. La edad media fue de 62,8 años con un rango entre 49-73 años. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en el estudio. Aplicamos pruebas no paramétricas al contar con una N < 30 (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon). Si nos centramos en los cambios obtenidos en el FE-IIEF, podemos observar una mejoría, pasando de 12,19 pretratamiento a 19 postratamiento, con una Z-score de -3,502 con una significación de 0,000 (basada en los rangos negativos). Tras el tratamiento, un 77,8% presentó mejoría (21 pacientes), un 11,1% empeoró (3 pacientes) y un 11,1% no presentó cambios (3 pacientes). La mejoría media del IPSS se expresa con una disminución de 18 puntos pretratamiento a 13,93 postratamiento, con una Z-score de -2,719 con una significación de 0,007 (basada en los rangos positivos). Tras el tratamiento podemos observar un 77,8% de pacientes que mejora el IPSS (21 pacientes) y un 25% que empeora la puntuación (6 pacientes). Al analizar la puntuación de calidad de vida derivada de los síntomas urinarios (QoL), observamos que partimos de una media pretratamiento en 4,08 puntos que tras el tratamiento es de 3,23, con un valor Z-score de -2,427 y una significación de 0,015.

La media de flujo máximo pretratamiento era 16,14 ml/s, con una desviación típica de 5,91 (rango, 8,4-35,7 ml/s); después del tratamiento, la media permanece en 16,10 ml/s con una desviación típica de 6,75 ml/s (rango, 7,4-36,1); aplicando pruebas no paramétricas para 2 muestras relacionadas, no obtenemos diferencias significativas en el pico de flujo máximo, con Z-score de -0,229 y una significación bilateral de 0,819.

El número medio de relaciones sexuales durante las 4 semanas del estudio fue de 9,37 (rango, 0-11), con un 59% de las relaciones satisfactorias. Si dividimos dicho período en 2 intervalos de 14 días, encontramos un número de relaciones en el primero de 4,54 y en el segundo de 4,83; el porcentaje favorable en el primero es del 56% y en el segundo, del 62%. No hay diferencias si comparamos el número de relaciones entre la primera y la segunda quincena, pero si comparamos el porcentaje de relaciones satisfactorias, aunque no hay diferencias significativas ( $p = 0,086$ ), si hay una tendencia que posiblemente se confirmaría si aumentamos la N.

Al desgranar la sintomatología apreciamos un mayor impacto del tratamiento en los síntomas irritati-

TABLA 1. Resultados

FE-IIEF media ± desviación típica (rango)	IPSS media ± desviación típica (rango)	Flujometría	SAQ-1 (% si)	SAQ-2 (% si)
Basal 12,19 ± 7,43 (1-31)	18 ± 6,90 (5-29)	16,14 ± 8,91 (8,4-35,7)		
Final estudio 19 ± 6,69 (3-30)	13,93 ± 6,91 (4-27)	16,10 ± 6,75 (7,4-36,1)	96,4	68
Rango de cambio 6,9 ± 7,62 (-13 a 21)	4,07 ± 7,39 (-11 a 24)			

vos. La polaquiuria nocturna pasa de 2,67 veces pre-tratamiento a 2,40 veces postratamiento; 12 pacientes mejoraron, 9 no sufrieron cambios y en 6 casos empeoraron.

El régimen de tratamiento con sildenafilo fue bien tolerado por los participantes sin evidenciar efectos secundarios significativos.

## DISCUSIÓN

Como hemos apuntado anteriormente las 2 entidades clínicas aumentan con la edad. La relación entre ambas se ha estudiado ampliamente en los últimos años con el fin de poder esclarecer una etiopatogenia común o una posible relación causal entre ambas, relación que podría cambiar el tratamiento de las 2 enfermedades. Esta relación se ha observado desde el punto de vista epidemiológico en estudios alemanes, españoles e italianos, identificando los STUI como factor independiente de riesgo de aparición de disfunción sexual. Fueron Frankel et al<sup>15</sup> los primeros autores en demostrar la relación entre la disfunción sexual y la STUI, con una odds ratio (OR) de disfunción sexual significativamente altas en los varones con STUI. En el estudio MSAM-716, se enviaron cuestionarios validados a 38.400 varones de varios países, de los cuales se incluyeron para análisis 12.815 pacientes. La intensidad de los STUI se determinó mediante el IPSS y los síntomas de disfunción eréctil mediante el IIEF. La puntuación del IPSS fue un valor predictivo muy significativo de las puntuaciones para todos los dominios de IIEF.

Otros estudios que evidencian correlación entre estas 2 enfermedades son los siguientes: Aslan et al demuestran una correlación entre STUI moderados-graves y DE usando los cuestionarios IPSS y Sexual Health Inventory for Men (SHIM), respectivamente<sup>17</sup>. Seftel, en un estudio nacional multicéntrico de EE.UU. para el cribado del cáncer de próstata, demostró con significación estadística ( $p < 0,005$ ) mediante los cuestionarios AUA-SS y el SHIM, que los sujetos con mayor severidad en los STUI presentaban un efecto más negativo en su salud sexual<sup>18</sup>. Finalmente, los resultados del Cologne Male Survey<sup>19</sup>, en la que participaban 4.489 varones, revelaron que la prevalencia de STUI en varones con DE era del 72%, mientras que en los varones con función eréctil normal era del 38% con OR de 2,11.

Se ha intentado demostrar la relación causal entre la DE y la STUI, empleando de los criterios de Hill y analizando los estudios epidemiológicos publicados. No se ha podido evidenciar, con los estudios actuales, una relación causal entre ambas; la revisión de estos

estudios sugiere una fuerte asociación entre ambas, aunque son necesarios estudios epidemiológicos longitudinales y prospectivos más amplios para poder caracterizar esta relación<sup>20-22</sup>. La verosimilitud biológica está tomando cada vez más fuerza, y hay 4 teorías que apoyan esta relación<sup>21,22</sup>:

1. Los efectos de la hiperactividad autonómica presente en los pacientes con STUI y DE.
2. La disminución o alteración de los valores de óxido nítrico sintetasa/óxido nítrico en el músculo liso prostático y peneano.
3. La isquemia prostática y peneana.
4. El incremento de la activación de la rho-cinasa/actividad de endotelina.

Es bien sabido que la PDE-5 se encuentra en el músculo peneano y es el lugar de acción de los iPDE-5 en el tratamiento de la DE. En varios estudios, se ha demostrado la presencia de PDE en la musculatura lisa prostática, y la PDE-4 es la más abundante, seguida de la PDE-5. Igualmente, se ha demostrado que el sildenafilo es un relajante de la musculatura lisa prostática<sup>10-12</sup>. En el estudio de Saiman et al<sup>23</sup> con 112 varones con DE no controlado con placebo, se evidenció una mejoría de los síntomas urinarios, cuantificado mediante el IPSS, y de la FE al tratarlos con sildenafilo 100 mg. Mulhall et al<sup>24</sup>, en un estudio de reciente publicación, evaluaron a 48 pacientes que consultaron por DE y se acompañaban de STUI, cuantificado mediante IPSS  $> 10$ , que se trataron mediante dosis de 100 mg de sildenafilo a demanda (media de 2 comprimidos por semana), y se evidenció una mejoría en el IPSS y la DE con significación estadística.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, prospectivo no aleatorizado y no controlado con placebo, indica un efecto positivo del sildenafilo en la STUI y la DE, tomando el fármaco de forma programada, a diferencia de las aportaciones anteriores que lo prescribían a demanda. Igualmente se observa una mejoría del QoL, que quizás se deba a la mejoría de la respuesta eréctil, que provocaría una percepción más positiva de la función urinaria. Como hemos citado anteriormente, este estudio no está aleatorizado ni controlado con placebo y, como tal, contiene limitaciones para establecer el efecto directo del fármaco. Sin embargo, demuestra un efecto significativo y positivo en la mejoría de la STUI en varones con DE que han respondido positivamente al sildenafilo. Por tanto, entendemos que sería útil plantear estudios coste/beneficio, en el uso de esta medicación, en comparación a los tratamientos actuales para la DE y STUI, y así comparar la rentabilidad de este nuevo enfoque terapéutico.

## CONCLUSIÓN

Estamos ante un estudio preliminar a corto plazo del papel de los inhibidores de la PDE-5, concretamente sildenafil 50 mg diario durante 28 días, como tratamiento conjunto de la DE y la STUI secundario a HBP. Este trabajo ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la sintomatología urinaria y eréctil mediante el IPSS y FE/IIEF. Además, el sildenafil 50 mg diario es bien tolerado. Se necesitan más estudios para determinar la naturaleza de la conexión fisiopatológica entre la DE y la STUI, así como el mecanismo de acción del sildenafil en la mejoría de la STUI. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, sus resultados abren la puerta a un abordaje con estudios de diseño más robustos, que arrojen luz sobre el tema. La determinación de la relación fisiopatológica puede aportar un abordaje revolucionario en el tratamiento de la STUI en varones con DE.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodríguez R, Sánchez-Cruz JJ, Del Rosal-Samaniego JM, Rodero-García P, Rodríguez-Vallejo JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in spanish men 40 years old or older. *J Urol.* 1998;159:878-82.
2. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study. *J Urol.* 2001;166:569-75.
3. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of Agging Male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44:637-49.
4. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol.* 2004;46:229-34.
5. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "aging Male" symptoms? Results of the "cologne Males Survey" *Eur Urol.* 2003; 44:588-94.
6. Vallancien G, Emberton M, Harving N, Van Moorselaar RJ. Sexual dysfunction in 1274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169:2257-61.
7. Martín-Morales A, García-Galisteo E, García-Galisteo J, Chicharro-Molero JA, Fernández-Ajuría Á, Sánchez-Cruz JJ, et al. Lower urinary tract symptoms (luts) and erectile dysfunction (ed) in a population based survey. Data from the edem\* study. *Int J Impot Res.* 2001;3 Supp 4 S39. ESSIR Meeting Roma; 2001.
8. Montague DK. Can sildenafil rise to the occasion in BPH? *Consultant.* 2000;40:870.
9. Ücker S, Küthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 2001;166:2484-90.
10. Carson CC. Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and alpha-blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both? *BJU Int.* 2006;97 Suppl 2:39-43; discussion 44-5.
11. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 2001;166:2484-90.
12. Moelli A, Filippi S, Mancina R, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology.* 2004;145:2253-63.
13. Rosen RCI, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30.
14. Vela-Navarrete R, Martín Moreno JM, Calahorra PJ, Damián-Moreno J, Hernández-Coronado A, Boyle P. Validación cultural y lingüística en castellano del Índice Internacional de Sintomatología Prostática (IPSS). *Arch Urol Esp.* 1994;8:841-7.
15. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Dabholiwala NF, Osawa D, et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary symptoms. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:677-85.
16. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44:637-49.
17. Aslan G, Cavus E, Karas H, Oner O, Duran F, Esen A. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Arch Androl.* 2006;52:155-62.
18. Seftel A. Correlation between LUTS (AUA-SS) and erectile dysfunction (SHIM) in an age-matched racially diverse male population: data from the prostate cancer awareness week (PCAW). *J Urol.* 2005;174:1941.
19. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol.* 2003;44: 588-94.
20. Costabile RA, Steers WD. How can we best characterize the relationship between erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia? *J Sex Med.* 2006;3:676-81.
21. McVary KT. Interrelation of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Drugs Today (Barc).* 2005;41:527-36.
22. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005;47:838-45. Epub 2005 Feb 22.
23. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90:836-9.
24. 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;3:662-7.