

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la sintomatología miccional

José M. Martínez-Jabaloyas

Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

RESUMEN

La sintomatología miccional secundaria a hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la disfunción eréctil son 2 entidades altamente prevalentes en el varón a partir de los 50 años. Ambas entidades tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida. La finalidad de este artículo es hacer una revisión acerca de la relación que hay entre la sintomatología miccional y la disfunción eréctil, así como de las posibilidades de tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Hay estudios epidemiológicos que establecen una asociación entre la sintomatología del tracto urinario inferior secundaria a HBP y la disfunción eréctil, de tal forma que la sintomatología miccional es un factor de riesgo para la disfunción eréctil. Por otra parte, hay datos que muestran bases fisiopatológicas comunes entre ambas entidades. Entre las hipótesis patogénicas existentes destaca la que establece la vía del óxido nítrico-GMPc como mecanismo fisiopatológico común para la disfunción eréctil y la sintomatología urinaria. Hay estudios con cada uno de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 comercializados que indican que pueden ser fármacos eficaces en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior, asociada o no a la disfunción eréctil. Además, se pueden utilizar solos o en combinación con los bloqueadores alfa. También hay estudios preliminares que apuntan la posibilidad que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 puedan ser útiles en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Se deben realizar estudios más amplios para establecer la verdadera utilidad de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior, sola o asociada a disfunción eréctil.

Palabras clave: Inhibidores de la fosfodiesterasa. Disfunción eréctil. Sintomatología del tracto urinario inferior. Óxido nítrico. Vejiga hiperactiva.

ABSTRACT

Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of low urinary tract symptoms

Lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH), and erectile dysfunction (ED), are highly prevalent conditions in men over the age of 50. Both have a negative impact on quality of life. The goal of this article is to review the relationship between ED and LUTS and the possibility to treat both entities using phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5). Epidemiological studies have established an association between LUTS and erectile dysfunction, concluding that LUTS is a risk factor for ED. Moreover, several reports found a common physiopathological basis. According to the most accepted hypothesis, the Oxide nictric-GMPc axis is the common physiopathologic pathway for erectile dysfunction and LUTS. Several reports show that the different PDE5 inhibitors can be effective in LUTS treatment and that they can be successful alone or associated with alpha-blockers. Moreover, preliminary studies report about the possibility of using PDE5 inhibitors to treat hyperactive bladder. Nevertheless, more studies are warranted to establish the exact value of PDE5 inhibitors for treatment of LUTS, associated or not with erectile dysfunction.

Key words: Phosphodiesterase inhibitors. Erectile dysfunction. Low urinary tract symptoms. Nitric oxide. Overactive bladder.

Correspondencia: Dr. J.M. Martínez-Jabaloyas.

Servicio de Urología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.

Correo electrónico: jaba@pulso.com

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la disfunción eréctil son 2 entidades altamente prevalentes en el varón a partir de los 45-50 años, por lo que coinciden con cierta frecuencia en el mismo paciente, afectando a su calidad de vida. Por otra parte, con el envejecimiento se producen alteraciones en la vejiga que pueden ser motivo de síntomas urinarios y que no son ocasionados por la HBP, resultando difícil realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

La opinión predominante, durante mucho tiempo, era que la frecuente coincidencia entre síntomas miccionales y disfunción eréctil era casual y ocasionada por la alta prevalencia de ambas entidades, ya que la mera coincidencia no indica que haya una relación causa-efecto. Para establecer una relación más allá de la causalidad entre 2 entidades debe haber, además de la coincidencia, una asociación siguiendo criterios epidemiológicos. Además debe haber unas bases fisiopatológicas comunes que justifiquen esta relación epidemiológica entre ambas entidades.

RELACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ENTRE SINTOMATOLOGÍA MICCIONAL Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL

En la década de los noventa aparecieron los primeros estudios que hicieron sospechar que la sintomatología miccional por ella misma podía afectar a la función sexual¹, pero es en la última década cuando la asociación causal entre sintomatología miccional y disfunción eréctil toma más fuerza. El estudio EDEM revela que la presencia de enfermedad prostática se relaciona con un mayor riesgo de disfunción eréctil². Análisis posteriores de los datos del EDEM ponen de manifiesto una relación independiente entre la sintomatología miccional y la disfunción eréctil, de tal forma que la probabilidad de presentar disfunción eréctil aumenta con la severidad de la sintomatología miccional reportada basándose en el IPSS³. Estudios posteriores van dirigidos a analizar la relación epidemiológica entre la sintomatología urinaria y la función sexual. Vallancien et al observaron, en 1.274 varones mayores de 45 años, que la presencia de sintomatología miccional se relaciona negativamente con la función sexual y que la presencia de sintomatología urinaria severa era un factor de riesgo independiente para la disfunción eréctil⁴. La encuesta multinacional del varón que envejece (MASAM-7) evaluó la asociación de edad, sintomatología urinaria, patología concomitante y disfunción sexual en 12.815 varones en Estados Unidos y 6 países europeos. Los resultados confirman la estrecha relación entre sintomatología miccional y disfunción

sexual. Las alteraciones en la eyaculación y la disfunción eréctil estaban muy correlacionadas con la severidad de los síntomas urinarios, de tal forma que fueron un factor de riesgo independiente, tanto de la disfunción eréctil como de la eyaculatoria, con mayor valor predictivo para la disfunción eréctil y eyaculatoria que la diabetes, la hipertensión, la enfermedad cardíaca o la hiperlipidemia⁵.

Estudios longitudinales posteriores muestran una asociación entre la sintomatología miccional y la disfunción eréctil, con un incremento de riesgo de disfunción eréctil del 40% cuando hay sintomatología miccional severa^{6,7}.

RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y SINTOMATOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Los estudios epidemiológicos muestran que ambas entidades están estrechamente relacionadas y, aunque son necesarias futuras investigaciones, varios factores fisiopatológicos comunes han sido evocados. Las teorías predominantes acerca de la asociación incluyen cambios en la regulación de los receptores α -adrenérgicos, incremento en la actividad rho-cinasa reguladora de la contracción del músculo liso y disfunción endotelial con cambios arterioscleróticos en vasos pélvicos.

Varios subtipos e receptores α -1 adrenérgicos han sido identificados en vejiga, próstata y tejido peneano. Los receptores α -1A, concentrados en la próstata y en el cuello de la vejiga, están involucrados en problemas de vaciado y los α -1D se encuentran en el detrusor hipertrofiado y están relacionados con los problemas de llenado, por lo que el incremento del tono simpático afectará a la dinámica miccional. En el cuerpo cavernoso el sistema simpático regula la contractibilidad del músculo liso y el tono vascular. El incremento del tono simpático con activación de los receptores adrenérgicos (cuyos subtipos predominantes son los α -1A y α -1D) provoca la contracción del músculo liso cavernoso y el incremento del tono vascular que causa la detumescencia⁸.

El incremento en la actividad de la rho/rho-cinasa conduce a un aumento de la contracción del músculo liso, originando un empeoramiento de la función eréctil y cambios en el tono vesical⁹.

Otro factor etiopatogénico evocado es la arteriosclerosis pélvica que ocasionaría isquemia pélviana, dando lugar a la sintomatología urinaria y a la disfunción eréctil¹⁰.

La disfunción endotelial puede ser central en el desarrollo de la sintomatología urinaria y de la disfunción

eréctil. Es ampliamente conocido que el óxido nítrico induce vasodilatación y juega un papel primordial en el mecanismo de la erección peneana. El sistema óxido nítrico-GMPc tendría un papel fundamental en el mecanismo de relajación y contracción del músculo liso vesical, y el esquema de actuación del óxido nítrico en el tejido cavernoso se repetiría en el músculo liso vesical. La reducción de la producción de óxido nítrico sintetasa/óxido nítrico en la pelvis, afectaría al pene, a la vejiga y a la próstata¹¹. Los factores que inducen la aparición de disfunción endotelial a través de la reducción del óxido nítrico provocarían, por este mismo mecanismo de acción, un incremento de la contractibilidad del músculo liso y de su proliferación, lo que se traduciría clínicamente en la aparición de síntomas miccionales.

La forma mejor establecida de contrarrestar esta disminución del óxido nítrico sería la utilización de los inhibidores de las fosfodiesterasas, ya que éstos están implicados en la regulación de la vía del óxido nítrico-GMP cíclico-proteincinasa, regulando los valores intracelulares de GMPc, cuyo incremento induce una reducción en el tono del músculo liso¹². Se ha demostrado la expresión de fosfodiesterasa 5 en el tracto urinario inferior, además de los isoenzimas 4 y 11¹³. La mayor expresión se ha encontrado en la vejiga y en la uretra, pero también en la próstata¹⁴. Estudios en baño de órganos muestran un efecto relajante de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sobre los tejidos vesical, prostático y uretral, lo que podría tener implicaciones tanto en el componente dinámico de la obstrucción en la HBP como en la sintomatología de llenado¹⁴. También se han descrito efectos antiproliferativos de los inhibidores de la fosfodiesterasa sobre el tejido prostático^{14,15} y efecto relajante sobre la vejiga en el perfil urodinámico en ratas¹⁴. Estas evidencias sostienen la teoría que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 pueden ser útiles en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior, aunque han de ser los estudios clínicos los que deben determinar su validez.

EXPECTATIVAS ACERCA DEL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 EN EL TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Sintomatología miccional secundaria a la hiperplasia benigna de próstata

Parece claro que hay unos mecanismos fisiopatológicos que implican al óxido nítrico en la sintomatología del tracto urinario inferior producida por la HBP. El mecanismo mejor conocido para incrementar la acción del óxido nítrico es la inhibición de la fosfodiesterasa 5.

Además, hay una amplia experiencia clínica en el uso de dichos fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, por lo que si estos fármacos tuvieran una eficacia frente a la sintomatología urinaria supondría una excelente opción terapéutica para el tratamiento de 2 entidades frecuentemente asociadas, la disfunción eréctil y la sintomatología miccional secundaria a la HBP.

Los estudios preliminares mostraron que sildenafil mejoraba los síntomas miccionales. En un estudio piloto, Martín Morales et al¹⁶ describen una mejoría en la puntuación del IPSS en un grupo de pacientes con disfunción eréctil y sintomatología del tracto urinario inferior tratados con 50 mg de sildenafil 1 vez al día, sin que se apreciaran cambios en la flujometría. El problema de este estudio era la ausencia de un grupo con placebo. Recientemente, se han publicado estudios más concluyentes. Así, se llevó a cabo un ensayo clínico controlado con placebo en 683 pacientes afectados de sintomatología del tracto urinario inferior y disfunción eréctil a los que se les administró sildenafil/placerbo durante 12 semanas, con dosis de 50 mg/día administrados por la noche, incrementando la dosis a las 2 semanas hasta 100 mg/día. Se observó una mejoría en la puntuación del IPSS, descendiendo 6,3 puntos en los varones que recibieron sildenafil frente a un descenso de 1,9 puntos en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$), siendo mayor la diferencia en los pacientes con síntomas severos. La mejoría se evidenció tanto en los síntomas obstructivos como en los irritativos. Además, se observó una mejoría significativa en la calidad de vida y en el índice de impacto de la HBP. También se observó una mejoría en los diversos dominios del IIEF, así como en los cuestionarios SEAR (Self-Esteem And Relationship) y EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction)¹⁷. Sin embargo, no se aprecian diferencias en el flujo máximo entre el grupo de sildenafil y el grupo de placebo. Las limitaciones de este estudio son que la inclusión de los pacientes se basa en el IPSS y el IIEF, y no tiene en cuenta el volumen prostático ni el flujo urinario. Resultados similares se han descrito con otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Así, en un estudio realizado con tadalafilo en el que se incluyeron 1.058 pacientes y donde se comparó la eficacia de diversas dosis de tadalafilo (2,5, 5, 10 y 20 mg) frente a placebo, se observó una mejoría en la puntuación del IPSS significativamente mayor en el grupo de tratamiento respecto al placebo (para todas las dosis), tanto en la puntuación total como cuando se distingue entre síntomas obstructivos e irritativos, así como en el índice de calidad de vida del IPSS e índice de impacto de la HBP. Al igual que con sildenafil, no se observaron diferencias significativas en la mejoría del flujo urinario respecto al grupo placebo. La dosis que mostró mejor

perfil riesgo/beneficio fue la de 5 mg¹⁸. También vardenafilo, en un estudio con 108 pacientes afectados de HBP, a dosis de 10 mg 2 veces por día ha mostrado mejoría significativa respecto al placebo en la puntuación del IPSS y en la calidad de vida, sin que se observaran diferencias en el flujo urinario. En este estudio la disfunción eréctil no fue criterio de inclusión, pero sí que se evaluó la función eréctil antes y después del tratamiento, y se observó una mejoría significativa respecto al placebo¹⁹. Aunque no se observan cambios en el flujo urinario tras el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa, cuando se comparan los resultados relativos a la mejoría en las puntuaciones del IPSS con los resultados obtenidos en los estudios para α -antagonistas e inhibidores de la 5 α -reductasa, se observa que las mejorías en las puntuaciones son similares²⁰⁻²².

También es importante resaltar el hecho de que en todos los estudios se observa una mejoría en las cuestiones referentes a la calidad de vida¹⁷⁻¹⁹.

Otro factor importante es la seguridad. Hay una amplia experiencia en el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Sin embargo, habitualmente son fármacos utilizados a demanda, por lo que el perfil de seguridad en tratamientos continuados está menos estudiado, aunque los datos de tolerancia fueron buenos en todos los estudios.

La falta de mejoría en la flujometría en los estudios realizados sugiere que nuevos paradigmas fisiopatológicos son necesarios para explicar la etiología de la sintomatología urinaria y la potencial utilidad de los inhibidores de la fosfodiesterasa para su tratamiento. El hecho de que se produzcan cambios sintomáticos sin que mejore la flujometría sugiere la hipótesis que el lugar de acción sería preferentemente la vejiga en lugar de la próstata.

La primera línea farmacológica para el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario asociada a la HBP son los bloqueadores α y, aunque algunos pueden afectar negativamente a la esfera sexual por su efecto sobre la eyaculación, se ha descrito que puede tener un efecto beneficioso sobre la erección²³. Por ello, cabe pensar que la asociación de un bloqueador alfa con un inhibidor de la fosfodiesterasa puede potenciar los efectos beneficiosos de ambos, tanto en la sintomatología miccional como en la función eréctil. En este sentido, se realizó un estudio en 62 varones con sintomatología urinaria moderada o severa (según el IPSS) y disfunción eréctil, y en el que se establecieron 3 grupos de tratamiento: uno con alfuzosina, otro con sildenafilo 25 mg 2 veces al día y otro grupo en el que se combinaban ambos. Los resultados mostraron una mejoría en el IPSS para los 3 tratamientos, pero esta mejoría fue mayor para la combinación que para el grupo de tratamiento con alfuzosina o con sildenafilo

solo. El flujo urinario mejoró de forma significativa con alfuzosina sola o con la combinación, pero no en el grupo de sildenafilo. La mejoría en el IIEF fue ligera con alfuzosina sola (16,7%), importante con sildenafilo (49,7%), pero mayor con la combinación (58,6%). No se registró ningún efecto secundario severo, y se concluyó que la combinación de alfuzosina y sildenafilo es segura y más efectiva que la monoterapia para el tratamiento de los pacientes con sintomatología urinaria y disfunción eréctil²⁴. Resultados similares se han reportado con tamsulosina 0,4 mg y tadalafilo 20 mg²⁵. Un estudio reciente²⁶ evaluaba el tratamiento con alfuzosina 10 mg, tadalafilo 20 mg y la combinación de ambos, obteniendo los mejores resultados en cuanto a mejoría de la sintomatología miccional, de la disfunción eréctil y la calidad de vida en el grupo de tratamiento combinado.

Sin embargo, los resultados de estos estudios no pueden ser concluyentes por carecer de un grupo placebo. Además, aunque no se reseñaron efectos adversos importantes a las dosis utilizadas, hay que tener en cuenta que el efecto vasodilatador de ambos fármacos puede potenciarse, con el riesgo que esto puede suponer, especialmente si se administran dosis más altas.

Es demasiado pronto para considerar los detalles del papel potencial de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de pacientes con HBP sintomática, pero el hecho de que estos agentes mejoran la función eréctil además de los síntomas urinarios sugiere que pueden ser de particular valor en pacientes con ambas condiciones. Son necesarios futuros estudios para conocer con certeza el perfil riesgo-beneficio de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 respecto a las otras opciones existentes para el tratamiento de los síntomas urinarios. También es necesario conocer qué dosis es la óptima para esta indicación, ya que las dosis utilizadas han sido totalmente experimentales y un tanto aleatorias. En cuanto al tratamiento combinado con bloqueadores α , deben realizarse estudios más amplios y controlados con placebo.

Tratamiento de la vejiga hiperactiva

En la vejiga hay un alto grado de expresión de ARN mensajero de la fosfodiesterasa 5¹⁴. Estudios urodinámicos en ratas muestran efectos que pueden tener una utilidad clínica, descendiendo las contracciones durante la fase de llenado²⁷. Se han realizado estudios urodinámicos en pacientes parapléjicos, en los que una sola dosis de 20 mg de vardenafilo provocaba una relajación vesical, disminuyendo la presión máxima del detrusor, aumentando la capacidad máxima cistomanométrica e incrementando el volumen en el que se desencadena una contracción del detrusor²⁸. Estos estudios

hacen pensar que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 pueden jugar un papel importante en el tratamiento de las disfunciones vesicales, aunque falta conocer los resultados de ensayos clínicos que evalúen esta opción terapéutica.

CONCLUSIONES

Los estudios existentes, con cada uno de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 comercializados, indican que pueden ser fármacos eficaces en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior, asociada o no a la disfunción eréctil. Además, se pueden utilizar solos o en combinación con los bloqueadores α . También hay estudios preliminares que apuntan a la posibilidad de que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 puedan ser útiles en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Se deben realizar estudios más amplios para establecer la verdadera utilidad de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior, sola o asociada a disfunción eréctil.

Bibliografía

1. Lukacs B, Leplège A, Thibault P, Jardin A. Prospective study of men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin by general practitioners: 1 year results. *Urology*. 1996;48:731-40.
2. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Sáenz 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 Erectil Masculina Study. *J Urol*. 2001;166:569-74.
3. Martín Morales A. La disfunción eréctil cambia de imagen: Estudio Edem. En: Hitos científicos en el desarrollo clínico en la historia de sildenafilo. Madrid: Gráficas Lider S.L.; 2008. p. 23-46.
4. Vallancien G, Emberton M, Harving N, Van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2003;169:2257-61.
5. 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.
6. Shiri R, Häkkinen JT, Hakama M, Huhtala H, Auvinen A, Tammela TL, et al. Effect of lower urinary tract symptoms on the incidence of erectile dysfunction. *J Urol*. 2005;174:205-9.
7. Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E, Glaser DB, Platz EA. A prospective study of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Urol*. 2008;179:2321-6.
8. Yassin A, Saad F, Hoesl CE, Traish AM, Hammadeh M, Shabsigh R. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS—implications for clinical practice. *Andrologia*. 2006;38:1-12.
9. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, DiSanto ME. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2002;167:2636-44.
10. Tarcan T, Azadzoi KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol*. 1998;82 Suppl 1:26-33.
11. McVary KT, McKenna KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep*. 2004; 5:251-7.
12. Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res*. 2003;93:280-91.
13. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Heidlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol*. 2006;49:740-5.
14. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hüttner J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2006;98:1259-63.
15. Adolfsson PI, Ahlstrand C, Varenhorst E, Svensson SP. Lyso-phosphatidic acid stimulates proliferation of cultured smooth muscle cells from human BPH tissue: sildenafil and papaverin generate inhibition. *Prostate*. 2002;51:50-8.
16. Martín Morales A, Soler Martínez J, Jiménez Mayorga I, Vozmediano Chicharro R, Hernández Alcaraz D, Baena González V. Sildenafil para el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) y la disfunción eréctil (DE). Resultados de un estudio piloto. Libro de resúmenes: XIII Reunión Nacional del Grupo Uroandrológico Bilbao; 3-4 marzo de 2006. p. 17.
17. 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; 177:1071-7.
18. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2007;177:1401-7.
19. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of Vardenafil twice-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2008;53:1236-44.
20. Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2005;95: 1006-12.
21. Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int*. 2003;92:257-61.
22. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al; 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;61:119-26.
23. Van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int*. 2005;95:603-8.
24. Kaplan SA, González RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2007;51:1717-23.
25. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med*. 2008;5:2170-8.
26. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, et al. 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; 6:544-52.
27. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology*. 2007; 148:1019-29.
28. Gacci M, Del Popolo G, Macchiarella A, Celso M, Vittori G, Lapini A, et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol*. 2007;178:2040-3.