전립선비대증의 치료로 Sildenafil과 Finasteride 병용요법의 안전성 및 유효성

¹한양대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ²연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ³제우스남성의원

이승욱¹ · 이승환² · 김규식¹ · 이석영³ · 정재훈¹

Safety and Efficacy of the Coadministration of Sildenafil and Finasteride

Seung Wook Lee¹, Seung Hwan Lee², Kyu Shik Kim¹, Seokyoung Lee³, Jae Hoon Chung¹

¹Department of Urology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Zeus Man-Clinic, Busan, Korea

Purpose: The 5-alpha reductase inhibitors (5ARI) are one of the most commonly used medications for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Phosphodiesterase type-5 inhibitors are also used to treat BPH. 5ARI is a drug with adverse effects of sexual dysfunction. In this study, we investigated the safety and efficacy of coadministration of finasteride and sildenafil on sexual function and lower urinary symptoms in patients with BPH.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients who were receiving finasteride and sildenafil daily regimens for treatment of BPH in 2 university hospitals. Patients with adverse effects, vital sign, physical exam, laboratory test, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5), International Prostate Symptom Score (IPSS), quality of life (QoL) were analyzed.

Results: The number of patients analyzed in this study was 218. The mean age of the patients was 62.63±8.37 years and the mean duration of medication was 18.23±10.97 weeks. Significant changes were not observed in the vital signs measured before and after the drug administration. Compared with before treatment, improvement of lower urinary tract symptom (IPSS: 17.56±4.21 vs. 11.64±5.33, $p<0.001$) was observed and improvement of sexual function (IIEF-5: 9.44±5.21 vs. 12.73±6.81, $p<0.001$) was also confirmed.

Conclusions: Daily coadministration of finasteride and sildenafil for the treatment of BPH could be used safely, and improvement of lower urinary tract symptom as well as improvement of sexual function could be expected. (Korean J Urol Oncol 2018;16:69-74)

Key Words: Erectile dysfunction · Prostatic hyperplasia · Lower urinary tract symptoms

서론

전립선비대증은 요도를 둘러싸고 있는 전립선 조직이 요도 방향으로 증식해 하부요로증상을 야기하는 질환이다.¹ 전립선비대증은 노화에 따라 조직학적으로 60대 남성의 절반에서 관찰되며, 대부분의 80대 이상의 남성에서는 전립선비대증이 관찰된다.² 전립선비대증은 testosterone이 전립선조직 안에서 dihydrotestosterone (DHT)으로 변화되어 이

Received July 16, 2018, Revised August 6, 2018,

Accepted August 13, 2018

Corresponding Author: Jae Hoon Chung

Department of Urology, Hanyang University Medical Center, 221-1, Sungdong-gu, Seoul 04763, Korea

E-mail: dr.jhchung@gmail.com

Tel: +82-2-2290-8594, Fax: +82-2-2299-2186

ORCID code: https://orcid.org/0000-0002-9729-3457

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2018 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

호르몬에 의해 전립선 이행대의 smooth muscle과 epithelial cell이 증식되어 일어나는 질환이다.³

전립선비대증의 치료의 목적은 하부요로증상의 호전으로 삶의 질을 향상시키고 급성 요폐, 요로 감염 등의 합병증을 치료 및 예방하기 위함으로 치료의 방법으로는 크게 대기요법, 약물치료, 수술적 치료로 나뉜다.⁴ 약물치료는 5 α -reductase inhibitors (5ARI), α adrenergic blockers이 대표적으로 사용되는 약물로, α adrenergic blockers는 전립선 용적이나 전립선특이항원 수치의 변화에 영향을 미치지 않지만 전립선 내의 smooth muscle cells의 이완을 통해 증상의 호전을 가져온다.⁵ 반면, 5ARI는 중증 이상의 전립선비대증 환자의 치료로 주로 사용되며, 혈청 DHT를 낮추어, 전립선 용적을 줄여 증상을 완화시키는 역할을 한다.⁶ Finasteride는 type2 5ARI로 전립선 용적을 줄여 급성 요폐 등의 합병증 발생률을 줄이고, 수술적 치료의 위험을 감소시킨다.⁷ 그러나 finasteride의 사용은 발기부전, 성욕 감퇴, 사정 장애 등의 성기능장애를 야기할 수 있다.⁸ Wessells 등⁹은 전립선 비대증 환자를 대상으로 finasteride와 placebo를 사용한 결과, finasteride 복용 환자의 22%에서 성욕 감퇴, 발기부전, 사정 장애 등의 성기능 장애 부작용이 나타났다고 보고하였으며, finasteride 복용 환자의 4%는 이 같은 성기능 장애 때문에 투약을 중지한다는 보고를 하였다. 이러한 성기능 장애의 개선을 위해 최근, Casabe 등¹⁰은 전립선비대증 치료로 finasteride와 tadalafil 매일 병용 복용요법에 대한 연구 결과에서, tadalafil과 finasteride를 동시에 투여한 군이 finasteride 단독 복용군에 비해 성기능 장애 부작용이 적었으며, 복용 전에 비해 성기능이 향상되었음을 발표하였다.

Phosphodiesterase type-5 inhibitor (PDE5-I)의 매일 복용법은 성기능의 호전뿐만 아니라, 배뇨증상의 호전에도 영향을 준다는 것이 이미 많은 연구에서 확인되었다. PDE5-I 매일 복용 요법은 긴 반감기를 갖는 tadalafil만이 가능하다는 가설이 널리 알려져 있지만, Chung 등¹¹은 비교적 짧은 반감기를 갖는 mirodenafil의 매일 복용이 성기능 호전뿐만 아니라 배뇨증상 또한 호전시켰다고 발표하였다. 이들은 약물의 혈장과 조직 내 약물 농도 차이 및 약물동태학(pharmacokinetics), 약역학 요소(pharmacodynamic factors) 등에 의해 짧은 반감기의 약물일지라도 매일 복용법이 효과를 나타낼 수 있다고 발표하였다. 또한, Konstantinopoulos 등¹²은 발기부전 환자를 대상으로 sildenafil 매일 복용 후 발기능에 영향을 미치는 molecular markers (endothelin 1, nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, thrombomodulin, E-selectin 및 vEF)를 측정하였을 때 ET-1, NO, cGMP에서 통계적으로 유의한 혈액 내 증가를 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 이

연구에서는 이러한 이전 자료를 바탕으로 짧은 반감기를 보이는 PDE5-I인 sildenafil이지만 매일 복용요법을 통해 성기능의 호전뿐만 아니라 배뇨증상의 호전에도 효과가 있을 것으로 가정하였다.

이에 이 연구에서 전립선비대증으로 finasteride와 sildenafil 매일 병용투여 환자에 있어 안전성 및 성기능 및 하부요로 증상에 미치는 유효성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2개의 대학병원에서 전립선비대증의 치료로 finasteride 5 mg을 복용하던 중 배뇨증상의 호전이 만족스럽지 않아 sildenafil 25 mg 매일 복용 요법을 추가 시행하고 있는 환자나 초기 치료로 finasteride 5 mg, sildenafil 25 mg 매일 복용 요법을 시행하고 있는 환자의 의무기록을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 연구 시행 전에 생명윤리위원회의 승인을 받은 후 진행하였다.

환자들의 선정 기준으로 (1) 만 45세 이상, (2) 전립선비대증으로 진단받은 자, (3) 국제 전립선 증상 점수 12점 이상인 자, (4) 혈청 전립선특이항원 4 ng/mL 미만인 자, (5) 최대요속(maximal flow rate, Qmax)이 5 mL/sec 초과하고 15 mL/sec 이하인 자, (6) 최근 2년 내 sildenafil과 finasteride 매일 병용요법을 3개월 이상 시행 받은 환자를 대상으로 진행하였고, 이상반응, 활력징후, 신체검사, 실험실 검사, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5), sexual encounter profile (SEP) questions 2 (SEP2) and 3 (SEP3) 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score, IPSS), IPSS-quality of life (IPSS-QoL), Qmax, 잔뇨량의 정보가 있는 환자를 대상으로 분석하였다. (1) 신경학적 이상이 있는 자, (2) α blocker를 동시 복용하는 자, (3) 전립선이나 요도 수술 과거력이 있거나 시행 받은 자, (4) 요로계 감염이 있는 자는 이 연구에서 제외하였다.

2. 유효성 및 안전성

환자는 매일 일정한 시간에 약물을 복용하도록 교육하였다. 안정성 평가를 위해 발생한 부작용 및 좌위 혈압과 맥박수를 평가하였으며, 약제의 효과를 평가하기 위해 IPSS, IPSS-QoL, 최대요속, 잔뇨량을 평가하였으며, IIEF-5, SEP2, SEP3 또한 평가하였다. 병용 투약 시작 시점의 증상, 설문지 결과와 평가 시점의 검사 결과를 통해 비교 분석하였다.

3. 통계 분석

환자의 IPSS, IPSS-QoL, 최대요속, 잔뇨량 및 IIEF-5는 de-

pendent t-test를 이용하였고, SEP2, SEP3의 변화는 chi-square test를 이용하여 평가하였다. 0.05 미만의 p값에서 통계적 유의하다고 판단하였다. 통계는 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

이 연구에서 분석된 환자는 218명으로 환자의 평균 나이는 62.63 ± 8.37 세였으며, 신체질량지수는 $25.14 \pm 2.92 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 경직장초음파상 측정된 평균 전립선 용적은 $49.79 \pm 19.00 \text{ mL}$ 였으며, 218명의 평균 투약 기간은 18.23 ± 10.97 주였다(Table 1).

약제 복용 전과 후 측정된 활력징후는 전 $125.15 \pm 11.66 \text{ mmHg}/80.65 \pm 7.67 \text{ mmHg}$, 73.63 ± 9.76 회(수축기혈압/이완기혈압, 맥박 수)였으며, 치료 후 측정된 활력징후는 $123.77 \pm 11.75 \text{ mmHg}/123.77 \pm 11.75 \text{ mmHg}$, 74.11 ± 9.29 회(수축기혈압/이완기혈압, 맥박 수)였다($p=0.145$, $p=0.053$, $p=0.595$) (Table 2). 약물 부작용으로 9명의 두통, 7명의 홍조, 3명의 소화불량, 1명의 등쪽의 통증, 1명의 기립성 저혈압이 관찰되었다(Table 3).

치료 전 평균 17.56 ± 4.21 점의 IPSS 점수는 치료 후 11.64 ± 5.33 점으로 감소되었으며($p < 0.001$), IPSS-QoL은 치료 전

3.58 ± 1.32 점에서 치료 후 1.81 ± 1.15 점으로 감소되었다($p < 0.001$). IPSS 점수 중 폐색-증상 점수는 9.76 ± 3.44 에서 6.16 ± 4.11 점으로($p < 0.0001$), 저장-증상 점수는 7.78 ± 3.53 점에서 5.45 ± 3.39 점으로 감소하였다($p < 0.001$).

최대요속은 $11.86 \pm 2.88 \text{ mL/sec}$ 에서 $15.80 \pm 5.28 \text{ mL/sec}$ 로 증가하였으며($p < 0.001$), 배뇨량 또한 $221.56 \pm 107.47 \text{ mL}$ 에서 $250.94 \pm 102.08 \text{ mL}$ 로 증가하였다($p=0.002$). 반면 잔뇨량은 $52.96 \pm 49.69 \text{ mL}$ 에서 치료 후 $48.38 \pm 48.86 \text{ mL}$ 로 감소하였으나 통계적 유의하지는 않았다($p=0.079$).

성기능 측면에서는 치료 전 IIEF-5 점수 9.44 ± 5.21 에서 치료 후 12.73 ± 6.81 로 증가하였으며($p < 0.001$), SEP2 질문에 ‘그렇다’라고 대답한 비율은 53.21%에서 69.72%로 증가하였으며($p < 0.001$), SEP3 질문에 ‘그렇다’라고 대답한 비율은 29.36%에서 51.38%로 증가하였다($p < 0.001$) (Table 4).

고 찰

전립선비대증의 치료로 finasteride와 sildenafil 매일 병용 투여는 중증도의 부작용이 없었으며, 혈액학적으로 비교적 안전하게 사용할 수 있었다. 더욱이 하부요로 증상의 호전은 물론, 성기능의 향상 또한 기대해 볼 수 있었다.

이 연구에서는 성욕 감퇴, 발기부전 등의 성기능 장애에 대한 부작용에 대한 보고는 없었다. Casabe 등¹⁰은 6개월간 전립선비대증 환자를 대상으로 finasteride, tadalafil 매일 복용법을 시행하여 354명의 환자 중 5명의 성기능 장애를 확인하였다고 보고하였다. 이 연구 결과는 비교적 짧은 기간의 추적 관찰 자료이며 후향적 연구로서 환자별 편견(patient bias)도 개입되었을 가능성이 있다. 또한, 성욕 감퇴나 사정 장애에 대한 설문지 분석은 못하였으나, 주관적인 불편함에 대해 기재된 부분의 평가에서 이에 대해 확인된 부분은 없었다.

Porst 등¹³은 전립선비대증 환자를 대상으로 12주간의 tadalafil 5 mg 매일 복용법에 대한 안정성은 평가한 연구를 발표하였다. 이들은 약제 복용 후 기립성 시험(orthostatic test)을 통해 혈압의 감소와 맥박의 증가 정도를 평가하여

Table 1. Baseline characteristics (n=218)

Characteristic	Value
Age (yr)	62.63 ± 8.37
Body mass index (kg/m^2)	25.14 ± 2.92
Underlying disease (%)	
Hypertension	91 (41.74)
Diabetes mellitus	107 (49.08)
Prostate volume on TRUS (mL)	49.79 ± 19.00
Duration of treatment (wk)	18.23 ± 10.97

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). TRUS: transrectal ultrasonography.

Table 2. Hemodynamic safety analysis

Variable	Baseline	Posttreatment	p-value
Systolic blood pressure (mmHg)	125.15 ± 11.66	123.77 ± 11.75	0.145
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.65 ± 7.67	79.28 ± 7.67	0.053
Pulse rate	73.63 ± 9.76	74.11 ± 9.29	0.595

Values are presented as mean±standard deviation. Dependent t-test.

Table 3. Adverse effects

Adverse effect	No. (%)
Headache	9 (4.13)
Flushing	7 (3.21)
Dyspepsia	3 (1.38)
Back pain	1 (0.46)
Dizziness, orthostatic hypotension	1 (0.46)
Death or acute coronary problem	0 (0)

Table 4. Efficacy of treatment

Variable	Baseline	Posttreatment	p-value
IPSS	17.56±4.21	11.64±5.33	<0.001
Voiding symptom subscore	9.76±3.44	6.16±4.11	<0.001
Storage symptom subscore	7.78±3.53	5.45±3.39	<0.001
Quality of life	3.58±1.32	1.81±1.15	<0.001
Qmax (mL/sec)	11.86±2.88	15.80±5.28	<0.001
Voiding volume (mL)	221.56±107.47	250.94±102.08	0.002
Postvoiding residual volume (mL)	52.96±49.69	48.38±48.86	0.079
IIEF-5	9.44±5.21	12.73±6.81	<0.001
SEP Q2, yes	116 (53.21)	152 (69.72)	<0.001 [†]
SEP Q3, yes	64 (29.36)	112 (51.38)	<0.001 [†]

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

IPSS: International prostate symptom score, Qmax: maximal flow rate, IIEF-5: 5-item version of the international index of erectile function, SEP Q: sexual encounter profile question.

Dependent t-test, [†]Chi-square test.

투약 그룹에서 위약 그룹과 비슷한 정도의 혈액학적 변화가 관찰되었다고 발표하였다. 이 연구에서는 기립성 시험 자료는 없었지만, 방문 시 기록된 혈압과 심박 수에 대해 평가하였다. 수축기 혈압에 있어 약간의 감소와 심박 수의 증가는 관찰되었지만 그 차이들이 유의하지는 않았다. 이 연구에서 총 21명(9.63%)의 부작용이 발생하였으나 그 정도가 모두 경증이었으며, 기립성 저혈압이 발생한 1명은 대동맥협착과 만성신부전을 갖고 있었으며 내과와 협진하여 치료를 유지하였다.

이 연구에서 후향적으로 분석한 의무기록상 환자들의 평균 치료 기간은 18.23±10.97주였으며, 최소 12주 이상의 치료를 받은 환자들을 대상으로 평가하였다. Finasteride의 효과는 6개월 이전에는 명확히 보이지 않는다고 알려져 있다.¹⁴ 그러나 이 연구의 결과에서는 비교적 짧은 기간의 치료를 하였음에도 불구하고 배뇨증상의 호전을 확인할 수 있었다. 이는 sildenafil과 병용하여 치료를 시행하였기 때문인 것으로 판단한다. 이 연구의 결과는 이전의 전립선비대증의 치료로 tadalafil 5 mg 매일 복용법의 연구 결과들과 비교해봐도 크게 다른 수치를 보이지 않았다.^{13,15,16} 이 연구를 통해 sildenafil의 매일 복용법은 비교적 짧은 반감기의 약제일지라도 증상의 개선 효과에 기여할 수 있다는 것을 보여준다. 이는 여러 연구를 통해 유추해 볼 수 있는데, Konstantinopoulos 등¹²은 발기부전 환자를 대상으로 sildenafil 매일 복용법 시행 후 발기능에 관련된 여러 molecular marker들의 유의한 증가를 관찰하였다고 보고하였다. Zhao 등¹⁷은 발기부전 환자를 대상으로 짧은 반감기의 udenafil 매일 복용 후에도 적은 부작용과 발기부전 증상의 호전에 효과적이었다고 발표하였다. 또한 Zhao 등¹⁸의 다른 연구에서

전립선비대증 환자의 치료로 경요도전립선절제술을 시행하기 전 PDE5-I를 투여한 후 수술을 시행하여 반감기가 짧은 PDE5-I인 udenafil의 혈중 약물 농도와 조직 내 농도가 다름을 발표하였다. Sildenafil과 비슷한 반감기를 보이는 mirodenafil도 동물연구에서 혈장의 약물 농도와 해면체의 약물 농도가 다르며 약물동태학 측정 요소들도 일치하지 않는다는 결과를 발표하였다.¹⁹ 이들의 연구를 바탕으로 짧은 반감기를 보이는 약물의 매일 복용법이 단순 혈중 약물 농도의 반감기만으로 그 효과가 없다고 판단할 수 없을 것이다. 또한, 약물의 분포, 생물학적 이용도, 재흡수 등의 약역학 요소에 의해서 짧은 반감기의 약물일지라도 매일 복용법이 효과를 나타낼 수 있다.²⁰ 한편, 항생제의 예를 보면 postantibiotic effect-subminimal inhibitory concentration effect가 존재한다. 이는 항생제의 혈중 농도가 최소 억제 농도 이하에 있다고 하여도 세균의 성장 속도를 늦추고 형태학적 변화를 일으키며 항생제 투여 후 효과를 증가시키는 기전이다.²¹ 이 같은 이론은 항생제뿐 아니라 PDE5-Is도 최소 유효 농도 이하에서 인체에 미치는 영향은 있을 수 있는 가능성을 시사한다. 이러한 이유들로 이 연구에서도 sildenafil의 매일 복용이 성기능 향상을 보였으며, 하부요로 증상의 호전에도 도움이 되었을 것이라 판단한다.

이 연구의 한계로는 대조군이 없는 후향적 연구인 점, 복합요법 시행 전 finasteride의 wash out 기간의 부재, 항콜린제제 등 배뇨에 효과를 미칠 수 있는 약제를 통제하지 못함, 비교적 짧은 관찰 기간을 들 수 있다. 약제 복용 시간 및 기간이 각 환자에서 일정하지 않았다는 부분도 투약의 효과에 영향을 미칠 수 있다고 판단한다. 또한, 후향적 연구로 도중에 중도 탈락된 환자가 포함되지 않아 과대평가된 결

론이 도출되었을 가능성도 배제할 수 없다. 하지만, finasteride와 sildenafil의 매일 복용법에 대한 첫 보고로 병용 요법이 finasteride 복용 중 초기에 배뇨증상을 호전시킬 수 있다는 점과 5ARI의 성기능 장애 부작용을 줄일 수 있는 가능성을 확인하였다는 점이 이 연구의 의의라 할 수 있다. 향후 전향적 위약, 단일제제 대조, 무작위 대조군 연구를 진행한다면 이 방법에 대한 더 정확한 효과와 안정성을 평가할 수 있을 것으로 예상된다.

결론

전립선비대증의 치료로 finasteride와 sildenafil 매일 병용 투여는 혈액학적으로 큰 부작용 없었으며, 성기능의 향상과 하부요로 증상의 호전을 확인해 볼 수 있었다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 9: S3-10.
- Hoke GP, McWilliams GW. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia and comorbidities in racial and ethnic minority populations. *Am J Med* 2008;121(8 Suppl 2):S3-10.
- Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009;36:443-59, v-vi.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004;46:547-54.
- Chapple CR. Alpha adrenoceptor antagonists in the year 2000: is there anything new? *Curr Opin Urol* 2001;11:9-16.
- Marberger M, Harkaway R, de la Rosette J. Optimising the medical management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;45:411-9.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1185-91.
- Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:579-84.
- Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014;191:727-33.
- Chung JH, Kang DH, Oh CY, Chung JM, Lee KS, Kim TH, et al. Safety and efficacy of once daily administration of 50 mg mirodenafil in patients with erectile dysfunction: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:1006-13.
- Konstantinopoulos A, Giannitsas K, Athanasopoulos A, Spathas D, Perimenis P. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:155-60.
- Porst H, Kim ED, Casabé AR, Mirone V, Seccrest RJ, Xu L, et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:1105-13.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.
- Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012;9:271-81.
- Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-34.
- Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:380-7.
- Zhao C, Kim SH, Lee SW, Jeon JH, Kang KK, Choi SB, et al. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign pro-

- static hyperplasia. BJU Int 2011;107:1943-7.
19. Lee SK, Kim Y, Kim TK, Im GJ, Lee BY, Kim DH, et al. Determination of mirodenafil and sildenafil in the plasma and corpus cavernous of SD male rats. J Pharm Biomed Anal 2009;49:513-8.
20. Borin MT, Hughes GS, Patel RK, Royer ME, Cathcart KS. Pharmacokinetic and tolerance studies of cefpodoxime after single- and multiple-dose oral administration of cefpodoxime proxetil. J Clin Pharmacol 1991;31:1137-45.
21. Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contributions to post-antibiotic effects. Focus on aminoglycosides. Clin Pharmacokinet 1994;27:377-92.