

## Эффективность и безопасность применения «Тадалафила-СЗ» (НАО «Северная звезда») в дозе 5 мг/сут у больных с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы

Л.Г. Спивак<sup>1,2</sup>, М.С. Евдокимов<sup>2</sup>, Д.Г. Цариченко<sup>1</sup>, Ю.Л. Демидко<sup>1</sup>, Д.Д. Ягудаев<sup>1</sup>,  
Д.О. Королев<sup>1</sup>, Л.М. Рапопорт<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

<sup>2</sup>ООО «Семейная поликлиника №4»; Россия, Московская обл., 141060 Королев, мкрн Болшево, ул. Станционная, 33

**Контакты:** Леонид Григорьевич Спивак [leonid.spivak@gmail.com](mailto:leonid.spivak@gmail.com)

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности применения «Тадалафила-СЗ» (НАО «Северная звезда») в дозе 5 мг/сут в лечении пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в ООО «Семейная поликлиника №4» с января 2019 г. по июнь 2019 г. с участием 74 пациентов. Эффективность оценивали по международной шкале тяжести симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostatic Symptom Score), международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function), максимальной скорости мочеиспускания и данным трансректального ультразвукового исследования.

**Результаты.** После 3-месячной терапии тадалафилом наблюдалась положительная динамика всех показателей. Тяжесть симптомов до лечения оценивали в  $11,50 \pm 0,27$  балла, после лечения – в  $10,00 \pm 0,31$  балла. Максимальная скорость мочеиспускания до лечения составила  $10,80 \pm 0,20$  мл/с, после лечения –  $11,10 \pm 0,19$  мл/с. Международный индекс эректильной функции в результате лечения увеличился с  $16,60 \pm 0,30$  до  $20,20 \pm 0,24$  балла. Объем предстательной железы до лечения составил  $43,70 \pm 0,87$  см<sup>3</sup>, после лечения –  $40,30 \pm 0,72$  см<sup>3</sup>.

**Заключение.** Тадалафил в дозе 5 мг/сут статистически значимо уменьшает выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания и объем предстательной железы, улучшает эректильную функцию.

**Ключевые слова:** нарушение мочеиспускания, гиперплазия предстательной железы, эректильная функция, тадалафил

**Для цитирования:** Спивак Л.Г., Евдокимов М.С., Цариченко Д.Г. и др. Эффективность и безопасность применения «Тадалафила-СЗ» (НАО «Северная звезда») в дозе 5 мг/сут у больных с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(3):00–00.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-00-00

### Effectiveness and safety of Tadalafil-SZ (NJSC “Northern Star”) at 5 mg/day in patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia

L.G. Spivak<sup>1,2</sup>, M.S. Evdokimov<sup>2</sup>, D.G. Tsarichenko<sup>1</sup>, Yu.L. Demidko<sup>1</sup>, D.D. Yagudaev<sup>1</sup>, D.O. Korolev<sup>1</sup>, L.M. Rapoport<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Family Polyclinic No. 4; 33 Stantsionnaya St., Bolshevo Microdistr., Korolev 141060, Moscow Region, Russia

**The study objective** is to evaluate effectiveness and safety of Tadalafil-SZ (NJSC “Northern Star”) at 5 mg/day in treatment of patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia.

**Materials and methods.** The study was conducted at the “Family Polyclinic No. 4” between January and June of 2019 and included 74 patients. Effectiveness was evaluated using the International Prostatic Symptom Score, International Index of Erectile Function, maximum urine flow rate and transrectal ultrasound examination.

**Results.** After 3 months of therapy with tadalafil, positive dynamics of all characteristics were observed. Symptom severity prior to treatment was  $11.50 \pm 0.27$  points, after treatment it was  $10.00 \pm 0.31$  points. Maximum urine flow rate prior to treatment was  $10.80 \pm 0.20$  ml/s, after treatment it was  $11.10 \pm 0.19$  ml/s. The International Index of Erectile Function increased from  $16.60 \pm 0.30$  prior to treatment to  $20.20 \pm 0.24$  after treatment. Prostate volume before treatment was  $43.70 \pm 0.87$  cm<sup>3</sup>, after treatment it was  $40.30 \pm 0.72$  cm<sup>3</sup>.

**Conclusion.** Tadalafil at 5 mg/day significantly decreases symptoms of voiding dysfunction and prostate volume, improves erectile function.

**Key words:** voiding dysfunction, prostatic hyperplasia, erectile function, tadalafil

*For citation: Spivak L.G., Evdokimov M.S., Tsarichenko D.G. et al. Effectiveness and safety of Tadalafil-SZ (NJS "Northern Star") at 5 mg/day in patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(3):00–00.*

## Введение

Актуальность консервативного подхода к лечению симптомов нарушенного мочеиспускания (СНМ) обусловлена их высокой частотой и значительным влиянием на качество жизни [1]. Основной причиной обращения мужчин с СНМ к врачу, например, в Великобритании является страх снижения качества жизни [2]. Наиболее распространенная причина СНМ – прогрессирование гиперплазии предстательной железы (ГПЖ), которая возникает у 8 % мужчин в возрасте от 31 до 40 лет, у 42 % – в возрасте от 51 до 60 лет, у 71 % – в возрасте от 61 до 70 лет, у 88 % – старше 80 лет. Подсчитано также, что 90 % мужчин в возрасте от 45 до 80 лет страдают от СНМ [3]. Нередко нарушенному мочеиспусканию сопутствует эректильная дисфункция.

Степень выраженности СНМ варьирует от легкой до тяжелой. К СНМ относят вялую струю мочи, учащенное мочеиспускание, никтурию, императивные позывы, неполное опорожнение мочевого пузыря и ряд других. Исходя из знаний о патогенезе ГПЖ, можно утверждать, что СНМ будут прогрессировать вместе с данным заболеванием. В связи с этим важнейшим компонентом успешного лечения СНМ, обусловленных ГПЖ, считается эффективное долгосрочное симптоматическое и патогенетическое лечение [4].

Нарушение мочеиспускания вызвано множеством патогенетических факторов. Ранее большинство ученых были убеждены в ключевой роли предстательной железы и мочеиспускательного канала. Однако в последнее время все больше внимания уделяется функции мочевого пузыря, особенно различных его структур. Изменения уротелия, собственной пластинки, сосудистой сети, афферентных нервов и гладких мышц детрузора могут способствовать возникновению СНМ. Все они в большей или меньшей степени одновременно участвуют в афферентной передаче сигналов [5]. Тонус мочевого пузыря развивается во время наполнения, наряду с несинхронизированными локальными сокращениями и расслаблениями, которые вызваны базальной миогенной механической активностью, которая может быть усилена высвобождением ацетилхолина (из ненейронных и/или нейронных источников) или локальных медиаторов, таких как простагландины и эндотелины. Было высказано предположение, что эти спонтанные сокращения способны генерировать активность в афферентных нервах и могут тем самым способствовать развитию СНМ [5].

Для лечения СНМ/ГПЖ существует как медикаментозное, так и хирургическое лечение. Несмотря

на высокую эффективность трансуретральной резекции предстательной железы, открытой аденомэктомии и наиболее современных лазерных методов лечения, многие пациенты не соглашаются на операцию, так как боятся, что она может существенно ухудшить качество жизни [4].

Медикаментозное лечение данной патологии наиболее удобно для пациентов, особенно если оно проводится своевременно. Стандартная медикаментозная терапия СНМ/ГПЖ на данный момент включает применение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы, антагонистов мускариновых рецепторов, агонистов  $\beta_3$ -адренорецепторов, фитопрепаратов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) [4]. Последние находят все более широкое применение в настоящее время. Изначально ингибиторы ФДЭ-5 применялись в качестве средства для лечения эректильной дисфункции, однако целый ряд исследований доказал, что ингибитор ФДЭ-5 длительного действия тадалафил эффективен и в лечении СНМ, обусловленных ГПЖ. Данное использование препарата обусловлено тем, что тадалафил, в отличие от других ингибиторов ФДЭ-5, обладает пролонгированным действием. Период полувыведения тадалафила составляет 17,5 ч [6].

Патогенетический механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 на СНМ заключается в первую очередь в том, что сама ФДЭ-5 локализуется в мочеполовой системе в гладкомышечной ткани сосудов мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, пещеристых тел и в поперечно-полосатой мышечной ткани наружного сфинктера уретры. Все эти области являются потенциальными целями ингибиторов ФДЭ-5 [7, 8]. Основное действие ингибиторов ФДЭ-5 состоит в повышении уровня циклического гуанозинмонофосфата, в результате чего снижается тонус гладких мышц детрузора, предстательной железы и уретры, что, в свою очередь, приводит к ослаблению выраженности СНМ/ГПЖ [5].

Снижение оксигенации нижних мочевыводящих путей также вызывает появление характерной симптоматики. Благодаря усилению кровотока в тазовой области и снижению выраженности ишемии детрузора (вследствие расслабляющего действия на гладкомышечные стенки сосудов) ингибиторы ФДЭ-5 существенно снижают интенсивность СНМ. Кроме того, регулярный прием препаратов устраняет воспалительный процесс в предстательной железе и в мочевом пузыре [7].

Не менее важным считается действие ингибиторов ФДЭ-5 на афферентную иннервацию путем угнетения афферентной передачи сигналов. Это происходит

благодаря активации сигнального пути, в котором участвуют NO и циклический гуанозинмонофосфат, что приводит к ослаблению ощущения наполнения мочевого пузыря и срочного позыва [5].

Несмотря на сходство действия всех ингибиторов ФДЭ-5, единственным препаратом, одобренным для лечения СНМ как при наличии, так и при отсутствии эректильной дисфункции, является тадалафил в дозе 5 мг/сут [4]. В первую очередь это связано с тем, что тадалафил, в отличие от других препаратов данной группы, обладает пролонгированным действием, что имеет большое значение при лечении СНМ, обусловленных ГПЖ. Препараты же короткого действия не смогут должным образом обеспечить патогенетическое воздействие на симптомы, которые сохраняются у пациентов на протяжении длительного времени, требуя постоянного контроля.

**Целью** нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности применения «Тадалафила-С3» (НАО «Северная звезда») в дозе 5 мг/сут в лечении пациентов с СНМ/ГПЖ.

#### Материалы и методы

В период с января 2019 г. по июнь 2019 г. в ООО «Семейная поликлиника №4» было проведено открытое проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование с участием 80 пациентов. Главным исследователем и куратором исследования был профессор Сеченовского университета, директор урологической клиники, заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека Л.М. Рапопорт.

Критерии включения пациентов в исследование: объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) >30 см<sup>3</sup>, оценка по международной шкале тяжести симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostatic Symptom Score, IPSS) от 9 до 19 баллов (умеренно выраженная симптоматика), международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) ≥12 баллов.

В исследование не включали пациентов с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) >4 нг/мл, признаками обострения простатита, признаками стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря, конкрементов и других патологических образований мочевого пузыря, а также пациентов, проходивших какое-либо медикаментозное или иное лечение ГПЖ или эректильной дисфункции.

Для оценки качества лечения проводилось анкетирование всех пациентов после подписания информированного согласия и обсуждения терапевтической тактики. После предварительного анкетирования осуществляли сбор анамнеза с тщательным анализом сопутствующих и фоновых заболеваний, физикальный осмотр, анализ уровня ПСА в крови. Применение инструментальных методов (урофлоуметрия, исследова-

ние объема остаточной мочи и ТРУЗИ) было необходимо для оценки эффективности терапии.

Если пациент соответствовал критериям включения, ему выдавали препарат («Тадалафил-С3», НАО «Северная звезда») на время исследования и назначали дату 2-го визита. Длительность терапии составляла 3 мес.

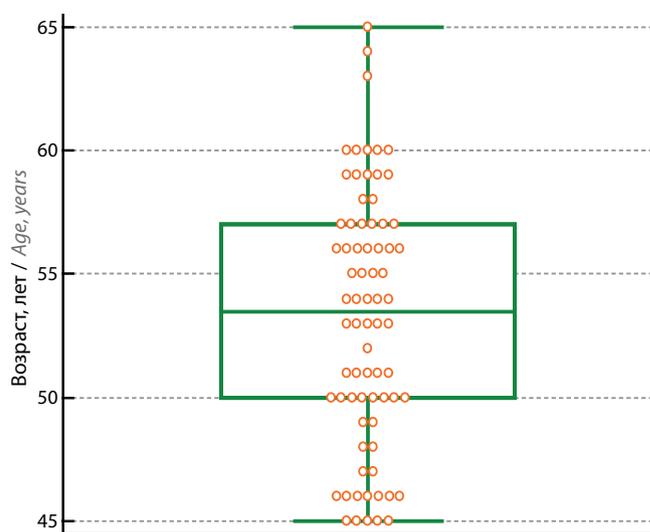
После окончания терапии в ходе 2-го визита оценивали эффективность лечения. Пациенты вновь проходили анкетирование. Учитывались побочные эффекты препарата и сопутствующая терапия. Больные вновь проходили инструментальные исследования. Определяли также уровень комплаентности.

Данные обработаны методами описательной статистики с применением программы MedCalc, v. 17.0.4 (StatSoft, США). Различия признавались статистически значимыми при значении критерия  $p < 0,05$ .

#### Результаты

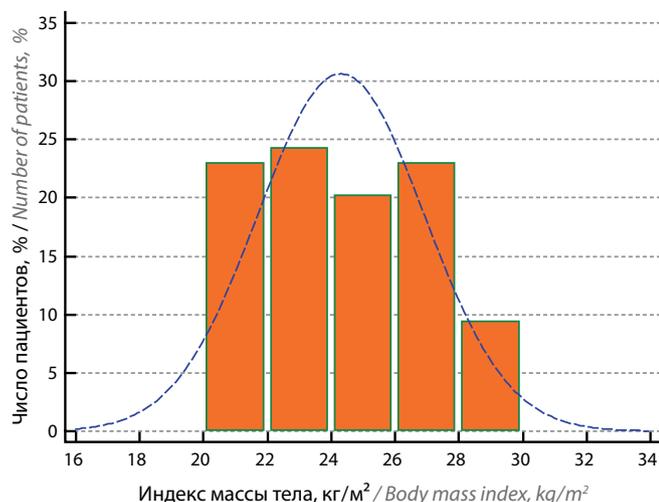
На момент завершения исследования из него были исключены 6 пациентов: по причине повышенного уровня ПСА – 2, неявики на повторный прием – 3. Еще у 1 пациента было невозможно оценить комплаентность (не были возвращены неизрасходованные таблетки и использованные блистеры). Таким образом, в исследовании осталось 74 пациента. Средний возраст составил  $53,1 \pm 5,0$  года (рис. 1), индекс массы тела –  $24,3 \pm 6,7$  кг/м<sup>2</sup> (рис. 2).

Средняя оценка по IPSS снизилась в ходе лечения с  $11,50 \pm 0,27$  до  $10,00 \pm 0,31$  балла (рис. 3). Изменение этого показателя было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) и свидетельствовало о положительном



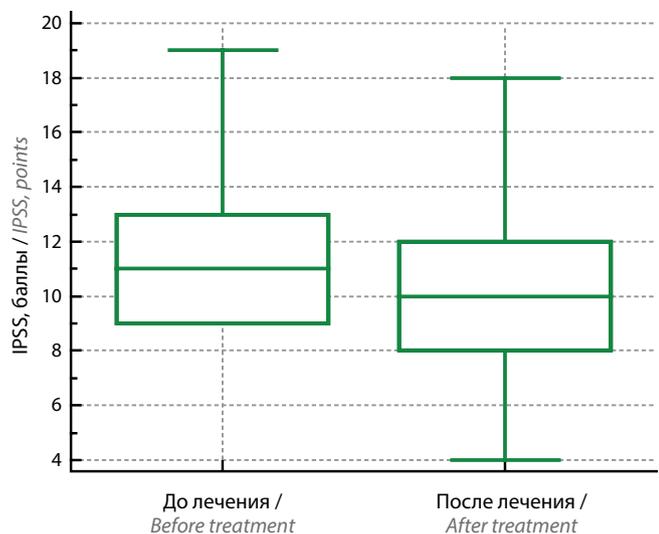
**Рис. 1.** Распределение пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы ( $n = 74$ ), по возрасту

**Fig. 1.** Age distribution of patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia ( $n = 74$ )



**Рис. 2.** Распределение пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы ( $n = 74$ ), по индексу массы тела

Fig. 2. Distribution of patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia ( $n = 74$ ) per body mass index



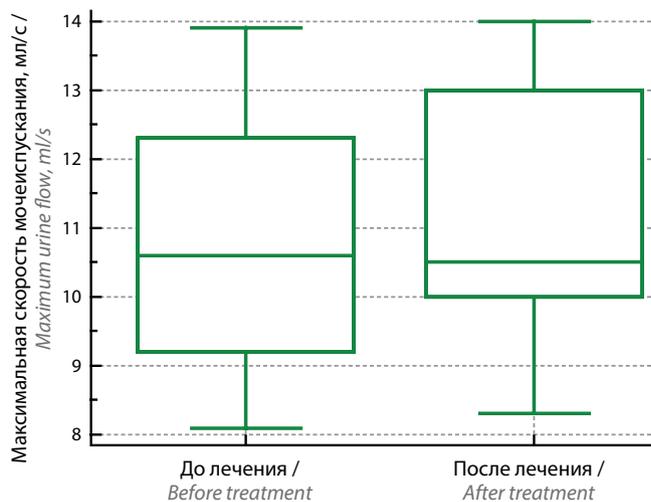
**Рис. 3.** Оценка тяжести симптомов, обусловленных гиперплазией предстательной железы, по International Prostatic Symptom Score (IPSS) до и после лечения ( $n = 74$ )

Fig. 3. Evaluation of severity of symptoms caused by prostatic hyperplasia using the International Prostatic Symptom Score (IPSS) before and after treatment ( $n = 74$ )

действию тадалафила в дозе 5 мг/сут на выраженность СНМ/ГПЖ.

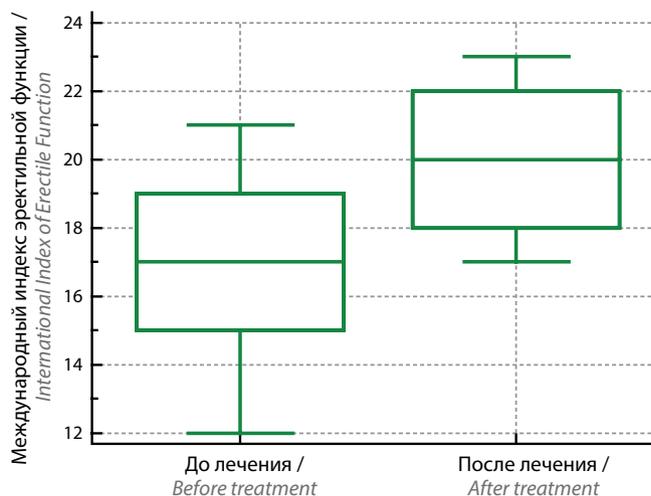
Максимальная скорость мочеиспускания до лечения составила  $10,80 \pm 0,20$  мл/с, после лечения –  $11,10 \pm 0,19$  мл/с ( $p = 0,041$ ) (рис. 4).

Одним из наиболее примечательных результатов было увеличение МИЭФ-5. Если до лечения он составил  $16,60 \pm 0,30$  балла, то после лечения –  $20,20 \pm 0,24$  ( $p < 0,0001$ ) (рис. 5).



**Рис. 4.** Максимальная скорость мочеиспускания у больных с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы ( $n = 74$ ), до и после лечения

Fig. 4. Maximum urine flow rate in patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia ( $n = 74$ ) before and after treatment



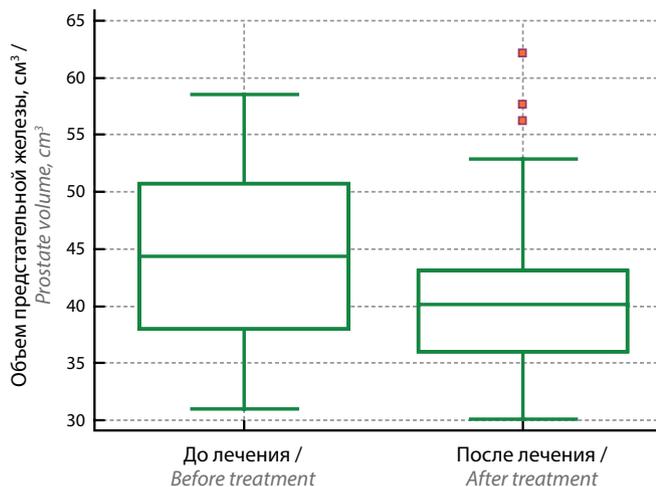
**Рис. 5.** Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function) у пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы ( $n = 74$ ), до и после лечения

Fig. 5. The International Index of Erectile Function in patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia ( $n = 74$ ) before and after treatment

Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ уменьшился в ходе лечения с  $43,70 \pm 0,87$  до  $40,30 \pm 0,72$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,001$ ) (рис. 6). Данное изменение мы, в первую очередь, связываем с противовоспалительным эффектом ингибиторов ФДЭ-5.

### Обсуждение

В ходе исследования были зарегистрированы незначительные нежелательные явления: 4 пациента жаловались на головную боль, которая прошла самостоятельно без изменения дозы и, вероятно, не была



**Рис. 6.** Объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования у пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы ( $n = 74$ ), до и после лечения

**Fig. 6.** Prostate volume measured by transrectal ultrasound in patients with symptoms of voiding dysfunction due to prostatic hyperplasia ( $n = 74$ ) before and after treatment

связана с применением препарата. Еще у 2 пациентов наблюдалась боль в пояснице, которая возникла у одного пациента на 1-й неделе, а у другого – на 2-й неделе приема препарата. Боль прошла у обоих пациентов в течение 5 дней без применения каких-либо медикаментозных средств.

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности тадалафила и соответствуют выводам целого ряда исследований. Так, в метаанализе М. Гасси и соавт. впервые были представлены необходимые данные. Тадалафил в дозировке 5 мг/сут существенно улучшал оценку по IPSS и МИЭФ, однако увеличения максимальной скорости мочеиспускания не наблюдалось. Несмотря на расслабление мышц предстательной железы и шейки мочевого пузыря, которое теоретически должно было увеличить скорость мочеиспускания, снижение тонуса детрузора препятствовало достижению положительного эффекта. В то же время при комбинированной терапии с использованием ингибиторов ФДЭ-5 в сочетании с  $\alpha_1$ -адреноблокаторами было зафиксировано статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания (на 1,5 мл/с) и МИЭФ (на 3,6 балла), а также снижение оценки по IPSS на 1,8 балла по сравнению с монотерапией [6]. Однако следует отметить, что в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology), опубликованных в марте 2019 г., указано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с  $\alpha_1$ -адреноблокаторами, такими как доксазозин и теразозин, противопоказано [4].

В свою очередь, в последнем метаанализе М. Гасси и соавт. на основании 4 международных плацебоконтролируемых исследований было доказано неболь-

шое, но статистически значимое повышение максимальной скорости мочеиспускания при приеме 5 мг тадалафила по сравнению с показателями группы плацебо (медиана соответственно 1,1 и 0,4 мл/с) [5].

Улучшение состояния наступило у 59,8 % пациентов, принимавших тадалафил, и наблюдалось уже на 1-й неделе терапии в исследовании М. Oelke и соавт. У 79,3 % пациентов в течение 4 нед отмечалось уменьшение оценки по IPSS на 3 балла и более [9].

В работе G.A. Broderick и соавт. был произведен сравнительный анализ действия тадалафила на СНМ у больных с эректильной дисфункцией и без нее. Было отмечено, что действие тадалафила на СНМ никак не было связано с наличием у больных эректильной дисфункции [10]. Результаты исследования Y. Dong и соавт. также свидетельствуют о том, что прием 5 мг тадалафила в сутки положительно сказывается на тяжести симптомов (по IPSS) независимо от наличия у больного эректильной дисфункции [11].

Н. Porst и соавт. на основании результатов рандомизированного клинического исследования сделали вывод о том, что СНМ стали менее выраженными во всех подгруппах пациентов вне зависимости от возраста, предыдущего использования  $\alpha_1$ -адреноблокаторов и ингибиторов ФДЭ-5, а также уровня общего тестостерона или прогнозируемого объема предстательной железы [12]. В исследовании J.E. Won и соавт. было также подтверждено, что данные факторы не оказывают влияния на результат терапии, однако в группе пациентов, которые проходили ее по поводу ГПЖ, тадалафил был более эффективным [8].

Наиболее частые побочные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 – головные боли, диспепсические явления, гастроэзофагеальный рефлюкс, заложенность носа и приливы. Однако количество пациентов, отказавшихся от терапии тадалафилом из-за побочных эффектов, по данным литературы, составило всего 2 % [6]. Тадалафил, как и другие ингибиторы ФДЭ-5, противопоказан пациентам, принимающим нитраты, активаторы калиевых каналов и  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, так как могут возникнуть осложнения, связанные с сердечно-сосудистой системой [6].

### Заключение

Таким образом, прием тадалафила в стандартной дозе 5 мг/сут может статистически значимо снизить выраженность СНМ/ГПЖ. Исходя из данных метаанализов, рандомизированных клинических исследований и исследования, проведенного в ООО «Семейная поликлиника № 4», тадалафил статистически значимо снижает выраженность симптоматики по шкале IPSS, МИЭФ, а также увеличивает максимальную скорость мочеиспускания и уменьшает объем предстательной железы. Тадалафил – единственный препарат группы ингибиторов ФДЭ-5, зарегистрированный и доказавший свою эффективность в лечении СНМ/ГПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Welch G., Weinger K., Barry M.J. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-Up Study. *Urology* 2002;59(2):245–50. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01506-0.
2. Trueman P., Hood S.C., Nayak U.S., Mrazek M.F. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. *BJU Int* 1999;83(4):410–5.
3. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49698-4.
4. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) 2018. In: European Association of Urology guidelines 2018 edition. Arnheim: European Association of Urology Guidelines Office, 2018.
5. Gacci M., Andersson K.E., Chapple C. et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2016;70(1):124–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.048.
6. Gacci M., Corona G., Salvi M. et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -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.
7. Park H.J., Won J.E., Sorsaburu S. et al. Urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) and LUTS/BPH with erectile dysfunction in Asian men: a systematic review focusing on tadalafil. *World J Mens Health* 2013;31(3):193–207.
8. Won J.E., Chu J.Y., Choi H.C. et al. Safety and effectiveness of once-daily tadalafil (5 mg) therapy in Korean men with benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in a real-world clinical setting: results from a post-marketing surveillance study. *World J Mens Health* 2018;36(2):161–70. DOI: 10.5534/wjmh.17017.
9. Oelke M., Shinghal R., Sontag A. et al. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. *J Urol* 2015;193(5):1581–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.11.094.
10. Broderick G.A., Brock G.B., Roehrborn C.G. et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010;75(6):1452–8. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.093.
11. Dong Y., Hao L., Shi Z. et al. Efficacy and safety of tadalafil monotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Urol Int* 2013;91(1):10–8. DOI: 10.1159/000351405.
12. Porst H., Kim E.D., Casabe A.R. 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(5):1105–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.005.

**Вклад авторов**

Л.Г. Спивак, Л.М. Рапопорт, М.С. Евдокимов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи; Д.Г. Цариченко, Ю.Л. Демидко: анализ полученных данных (включая статистический); Д.Д. Ягудаев, Д.О. Королев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

L.G. Spivak, L.M. Rapoport, M.S. Evdokimov: developing the research design, data analysis, article writing; D.G. Tsarichenko, Yu.L. Demidko: data analysis (including statistical); D.D. Yagudaev, D.O. Korolev: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Л.Г. Спивак/L.G. Spivak: <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.