

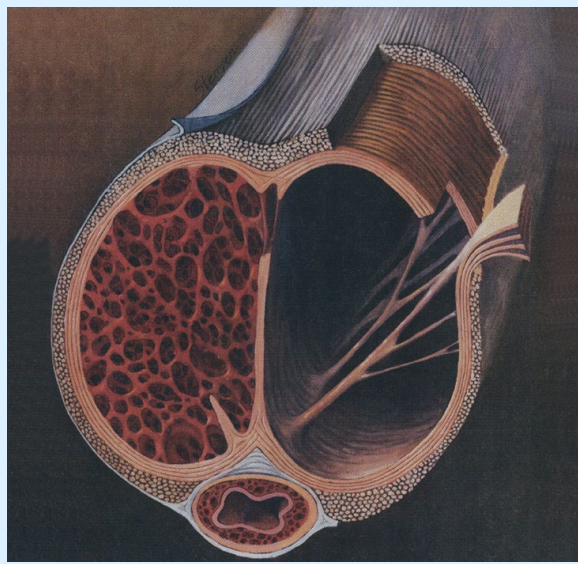
KNJIGA: Seksualno i reproduktivno zdravlje

Eretilna disfunkcija

1. Funkcionalna anatomija penisa

Penis se sastoji od tri cilindrične strukture: parnih kavernoznih tela i spongioznog tela (u kome se nalazi uretra), prekrivenih rastresitim potkožnim slojem i kožom. Njegova dužina u flakcidnom (opuštenom) stanju je kontrolisana kontraktilnim stanjem erektilnih glatkih mišića i značajno varira u zavisnosti od emocija i spoljašnje temperature (1). U jednoj studiji, dužina penisa, merena od pubopenilnog spoja do meatusa, bila je 8,8 cm u flakcidnom stanju, 12,4 cm rastegnutom stanju i 12,9 cm u erekciji, pri čemu ni starost, ni veličina flakcidnog penisa nisu tačno predvideli erektilnu dužinu penisa (2).

Što se tiče morfologije i erekcije penisa, jedna studija je pokazala da tokom erekcije sile koje dovode do erekcije zavise ne samo od intrakavernoznog pritiska već i od geometrije penisa i osobina (svojstava) erektilnog tkiva. Autori su zaključili da kod pacijenata sa normalnom hemodinamikom penisa, ali bez adekvatne rigidnosti (čvrstine), treba istražiti strukturne uzroke (3).



Slika 1. Umetnički crtež penisa i tunike albugineje u poprečnom preseku. Penis se sastoji od tri cilindrične strukture: parnih kavernoznih tela i spongioznog tela. Slika prikazuje unutrašnja kružna vlakna i spoljašnje uzdužne slojeve tunice albuginea, kao i intrakavernozne stubove. Uzdužni sloj je odsutan u ventralnom žlebu u kojem se nalazi corpus spongiosum.

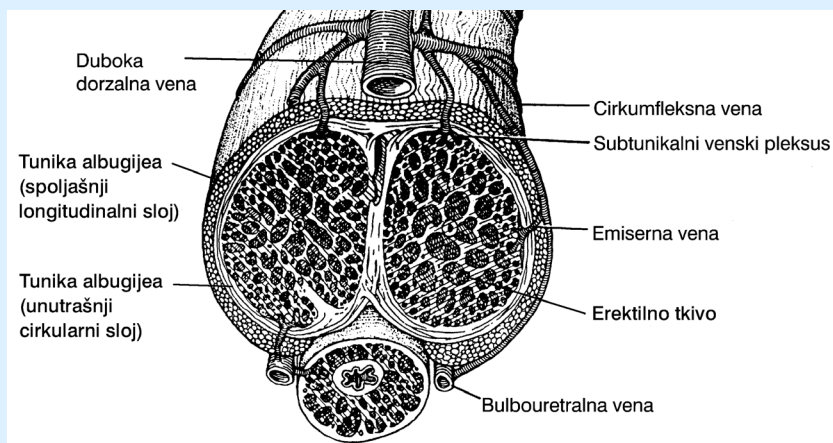
1.1 Tunica albuginea i fibrozni skelet penisa

Tunika albugineja prekriva tj. obuhvata kavernozna tela. Tunika albugineja pruža veliku fleksibilnost, krutost i čvrstoću tkivu penisa (Slika 1.) Iako klinički, palpatorno tunika albugineja imponuje kao jednoslojna struktura u suštini ona je dvoslojna. Sastoji se iz longitudinalnog (uzdužnog) sloja i unutrašnjeg cirkularnog (kružnog) sloja. Snopovi unutrašnjeg sloja daju strukturni integritet penisu. Unutrašnji cirkularni sloj daje potporu kavernoznom tkivu i nalazi se u kavernoznom tkivu i orijentisani su kružno. Od ovog unutrašnjeg sloja se izdvajaju intrakavernozni stubovi koji deluju kao podupirači i obezbeđuju neophodnu podršku erektilnom tkivu. Intrakavernozni stubovi su nastavak unutrašnjeg sloja t. albugineje (Slika 1). Intrakavernozni stubovi mogu biti znatno veći u distalnom delu penisa. Snopovi spoljašnjeg sloja orijentisani su uzdužno i pružaju se od glavića penisa proksimalno do krura

penisa gde se pripajaju za inferiornu stranu stidnih ramusa, ali ih nema u položaju između 5 i 7 sati na ventralnoj strani penisa. Nasuprot tome, korpus spongiosum nema longitudinalni, spoljašnji sloj. Na taj način se obezbeđuje nizak pritisak ove strukture tokom erekcije (Slika 1.). Kavernoza tkivo sadrži strukture glatkih mišića, koje se mešaju sa fibroznim tkivom da bi se formirali zidovi sinusoida. Unutrašnji cirkularni sloj zajedno sa intrakavernoznim stubovima daje potporu sinusoidima.

Tunica se sastoji od elastičnih vlakana koja formiraju nepravilnu, rešetkastu mrežu na kojoj počinju kolagena vlakna. Histološki sastav tunike varira u zavisnosti od anatomije, lokalizacije i funkcije. Emisarne vene prolaze između unutrašnjeg cirkularnog i spoljašnjeg longitudinalnog sloja na kratkoj udaljenosti, često probijajući spoljašnje snopove ukoso. Međutim, kavernozna arterija i grane dorzalne arterije koje daju dodatno snabdevanje krvlju kavernoznom telu idu direktnijim putem i okruženi su periarterijskim omotačem mekog tkiva, koji štiti arterije od okluzije tunike albugineje tokom erekcije.

Čini se da spoljašnji tunikalni sloj igra dodatnu ulogu u kompresiji emisarnih vena tokom erekcije odnosno da učestvuje u aktivnom mehanizmu veno-okluzije tokom erekcije penisa. On ima ulogu makaza, jer presavija, izdužuje emisarne vene tokom erekcije i sprečava protok krvi kroz emisarne vene (Slika 2). Na taj način sprečava da krv odlazi iz penisa. Takođe, spoljašnji longitudinalni tunikalni sloj u velikoj meri određuje varijabilnost debljine tunike albugineje (4).



Slika 2. Poprečni presek penisa. Emisarne vene bivaju elongirane i komprimovane spoljašnjim longitudinalnim slojem t.albugineje, a subtunikalni venski plexus biva komprimovan o tuniku albugineju visokim intrakavernoznim pritiskom za vreme erekcije penisa.

Snaga i debljina tunike signifikantno korelira sa lokalizacijom na penisu. Najranjivije područje odnosno slaba tačka tunike albugineje se nalazi na ventralnom žlebu na lokaciji između 5 i 7 sati, gde je uzdužni spoljašnji sloj odsutan. Zbog toga, većina proteza ima tendenciju da probiju (ekstrudiraju) tuniku na ovom mestu (5). Tunica albuginea se sastoji od fibrilarnog kolagena (uglavnom tip I, ali i tip III) u organizovanim nizovima isprepletenim vlaknima elastina. Kolagen ima veću zateznu čvrstoću od čelika. Nasuprot tome, elastin se može rastegnuti do 150% njegove dužine. To je sadržaj elastina koji omogućava rastezanje tunike i pomaže da se odredi dužina istegnutog penisa.

1.2 Ligamenti penisa (spoljašnja potpora penisa)

Spoljašnja potpora penisa sastoji se od dve ligamentne strukture: fundiformni i suspenzorni ligamenti. Fundiformni ligament nastaje iz Kolesove fascije. Suspenzorni ligament proizlazi iz Bakove fascije i sastoji se od dva bočna i jednog srednjeg snopa. Njegova glavna funkcija je pričvršćivanje tunike albuginee kavernoznih tela za pubis i tako obezbeđuje podršku pokretnom delu penisa (6). Ovi ligamenti povezuju telo penisa sa karlicom, tako da se telo penisa drži u srednjoj liniji i zauzima položaj od oko 30 stepeni od prednjeg trbušnog zida. To omogućava koitus i pomeranje penisa koji prati

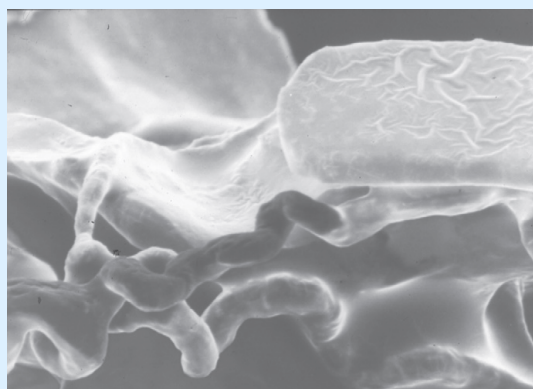
pokrete karlice tokom seksualnog odnosa (7). Potporu kavernoznim telima daje fibrozni skelet penisa koji uključuje tuniku albugineu, septum, intrakavernozne stubove, intrakavernozna fibrozna mreža i periarterijske i perineuralne fibrozne omotače (4).

Ugao penisa u erekciji je određen njegovom veličinom i pričvršćenošću za puboishialne ramuse i prednje površine pubične kosti (suspensorni i fundiformni ligamenti). Kod muškaraca sa dugim, velikim penisom ili labavim suspensornim ligamentom, ugao obično neće biti veći od 90 stepeni, čak i uz punu, čvrstu erekciju. Kod pacijenata sa urođenim nedostatkom ili kod kojih ovaj ligament je odsečen u operaciji „elongacije penisa“, penis u erekciji može biti nestabilan ili spušten na dole (8).

1.3 Anatomija kavernoznih tela penisa

Kavernozna tela penisa se sastoje od dva sunderasta, parna cilindra koji obavija debeli omotač tunica albuginea (Slika 2.) Njihovi proksimalni krajevi, crura penis, polaze od donje površine puboishialnih ramusa kao dve odvojene strukture, koje se spajaju ispod pubičnog luka (stidnog luka) i ostaju pričvršćene za glavić. Pregrada (septum) između dva kavernoza tela je nepotpuna kod muškaraca, ali je potpuna kod nekih vrsta kao što je pas.

Unutar kavernoznih tela su međusobno povezani sinusoidi odvojeni glatkim mišićnim trabekulama okruženim elastičnim vlaknima, kolagenom i rastresitim areolarnim tkivom (Slika 3.). Terminalni kavernozni nervi i arterije helicine (zmijolike arterije) su blisko povezane sa glatkim mišićima. Svaki korpus kavernozum je konglomerat sinusoida, veći u centru i manji na periferiji. U flakcidnom (opuštenom) stanju, krv polako difunduje od centralnih ka perifernim sinusoidama i nivoi gasova u krvi su slični onima venske krvi. Tokom erekcije, brz ulazak arterijske krvi u centralne i u periferne sinusoida menja intrakavernozne nivoe gasova u krvi prema onima u arterijskoj krvi (9). Snopovi glatkih mišića prolaze duž erektlnih tela i formiraju kavernoze sinuse obložene endotelom. Ovi sinusi daju erektlnom tkivu sunderast izgled na makroskopskom pregledu. Zmijolike arterije (a. helicine), grane duboke arterije penisa, snabdevaju kiseonikom trabekularno tkivo i sinusoida. One su skupljene i vijugave u flakcidnom stanju, a proširene (dilatirane) i ravne u erektlnom stanju penisa. Venska drenaža iz erektlnog tkiva potiče od venula koje nastaju od perifernih sinusoida i koje formiraju subtunikalni venski plexus ispod tunika albugineje pre nego što izađu iz penisa kao emisarne vene (Slika 2.) (10)



Slika 3. Skenirajuća elektronska mikrofotografija (humani penis) prikazuje arterije helicine koje se otvaraju direktno u sinusoida bez kapilara.

1.4 Flakcidno (opušteno) stanje penisa

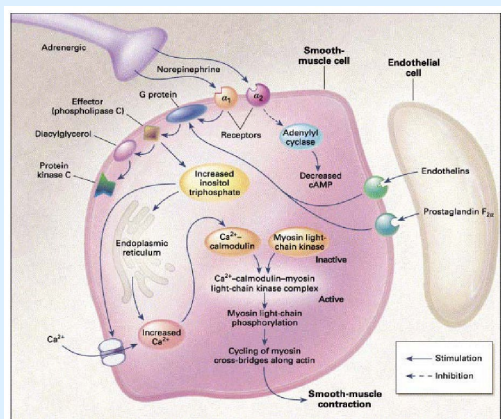
Primarni mehanizam odgovoran za održavanje penisa u flakcidnom stanju je simpatička stimulacija. U ovom slučaju, noradrenalin (NA) oslobođen iz noradrenergičkih neurona stimuliše svoje receptore u penisnim sudovima i kavernoznim ćelijama glatkih mišića penisa da izazove kontrakciju (11).

Farmakološka karakteristika adrenergičkih receptora je pokazala da je ekspresija podtipova alfa receptora 10 puta obilnija od β podtipa u kavernoznom tkivu. Pored toga, adrenergički receptori alfa1A, alfa1B, alfa1D, alfa1L i alfa2A-C su izraženi u kavernoznom tkivu penisa. Zanimljivo je da aktivacija svih podtipova alfa-adrenergičkih receptora stimuliše kontrakciju glatkih kavernoznih mišića, pošto je dokazano da presinaptička stimulacija alfa2-receptora inhibira neadrenergičku, neholinergičku transmisiju (NANC). Drugi važni medijatori kavernozne kontrakcije uključuju endotelin-1 (ET-1), prostaglandin F_{2a} (PGF_{2a}), tromboksan A₂ (TKSA₂) i angiotenzin II (ANG II) (10).

1.4.1 "Stanje brave" - jedinstvena karakteristika kontrakcije glatkog mišića penisa

Glatki mišići penisa imaju sposobnost da održavaju napetost duže vreme sa minimalnim utroškom energije. Ova efikasnost je nazvana "stanje brave" ("latch state") i ključno je za održavanje "bazalnog" tonusa glatkih mišića. Smara se da defosforilovani miozin ostaje vezan za aktin u visokom afinitetu kako bi se stabilizovalo stanje reze.

U flakcidnom (opuštenom) stanju penisa, ovi glatki mišići su tonički kontrahovani, omogućavajući samo malu količinu arterijskog protoka u nutritivne svrhe. Parcijalni pritisak kiseonika u krvi (PO₂) je oko 35 mmHg. U flakcidnom stanju penisa intrakavernočni glatki mišići se kontrahuju zbog intrizične (unutrašnje) miogene aktivnosti, adrenergičke neurotransmisije i kontraktilnih faktora nastalih iz endotela. Opušteni penis je u umerenom stanju kontrakcije, o čemu svedoči dalje skupljanje po hladnom vremenu i nakon injekcije fenilefrina (8).



Slika 4. Molekularni mehanizam kontrakcije glatkih mišića (flakcidno stanje penisa).

Norepinefrin iz simpatičkih nervnih završetaka, endotelini i PGF_{2a} iz endotela aktiviraju receptore na glatkim mišićnim ćelijama da iniciraju kaskadu reakcija koje na kraju rezultiraju povišenjem intracelularne koncentracije kalcijuma i kontrakcijom glatkih mišića (Slika 4.). Protein kinaza C je regulator nezavisne komponente Ca²⁺, produžene faze kontraktilnog odgovora izazvanih agonistom (12).

1.5 Erekcija penisa

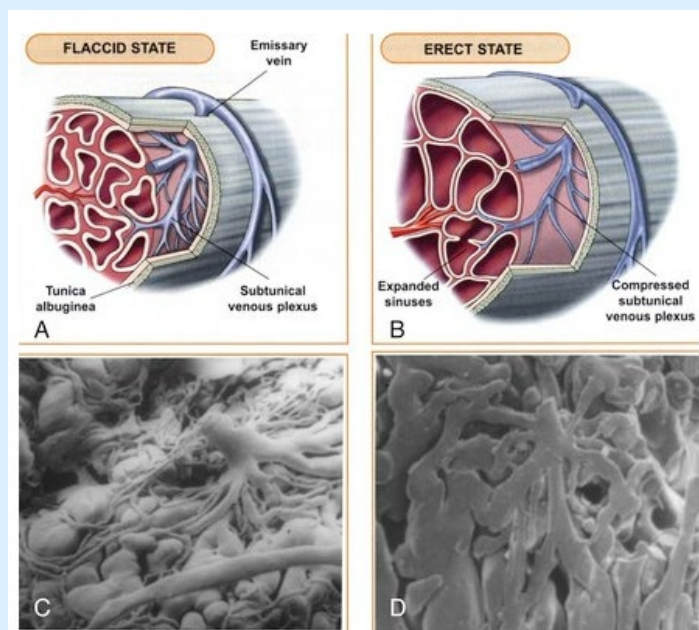
Erekcija penisa je neurovaskularni fenomen koji je moduliran psihološkim i hormonskim faktorima, što dovodi do opuštanja kavernoznih glatkih mišića iz penisa. Ovaj fenomen uključuje složenu interakciju između centralnog nervnog sistema i lokalnih stimulusa. U osnovi je posredovan spinalnim refleksima, obradom informacija u hipotalamusu i integracijom taktilnih, vizuelnih, mirisnih, slušnih i imaginarnih

stimulusa. Erekcija penisa je složen fenomen koji podrazumeva delikatnu i koordinisanu ravnotežu između neurološkog sistema, vaskularnog sistema i glatkih mišića penisa. Erekcija uključuje arterijsku dilataciju, relaksaciju trabekularnih glatkih mišića i aktivaciju veno-okluzivnog mehanizma penisa. Erektлно tkivo penisa, posebno kavernoza glatka muskulatura i glatki mišići zidova arteriola i arterija, igraju ključnu ulogu u erektlnom procesu (13).

1.5.1 Mehanizam erekcije penisa

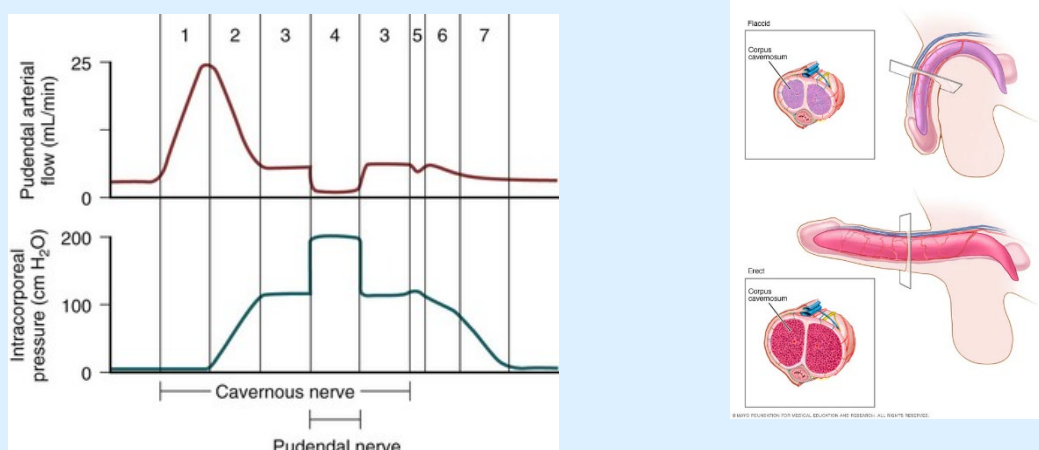
Seksualna stimulacija pokreće oslobađanje neurotransmitera iz kavernoza nervnih završetaka. Ovo dovodi do relaksacije glatkih mišića penisa i sledećih događaja (Slika 5 i Slika 6.) (8):

1. Proširenje arteriola i arterija usled povećanog protoka krvi u dijastolnoj i sistolnoj fazi.
2. "Zarobljavanje" nadolazeće krvi u proširenim sinusoidima.
3. Kompresija subtunikalnog venskog plexusa između tunike albugine i perifernih sinusoida, što izaziva smanjenje venskog odliva.
4. Rastezanje tunike do njenog kapaciteta, što okludira emisarne vene između unutrašnjeg cirkularnog i spoljašnjeg longitudinalnog sloja tunike albugineje što rezultira u daljem opadanju venskog odliva.
5. Povećanje pritiska kiseonika (na oko 90 mm Hg) i intrakavernoza pritiska (oko 100 mm Hg), što izaziva stanje čvrste erekcije (faza čvrste, pune erekcije).
6. Dalje povećanje pritiska (na nekoliko stotina milimetara žive) može nastati kod refleksnih kontrakcija ishiokavernoza mišića (faza rigidne, krute erekcije) tokom ejakulacije.



Slika 5. Mehanizam erekcije penisa: A. U flacidnom stanju penisa, arterije, arteriole i sinusoidi su kontrahovani. Intersinusoidni i subtunikalni venski plexusi su široko otvoreni, sa slobodnim protokom do emisarnih vena. B. U erektlnom stanju, mišićne ćelije sinusoidnog zida i arteriola se relaksiraju (opuštaju), omogućavajući maksimalan ulazak (protok) krvi do kompatibilnih, komplijantnih sinusoidnih prostora. Većina venula je komprimovana između sinusoida koje se šire. Veće venule su okludirane i sabijene između proširenih sinusoidalnih prostora i tunike albugine. Ovo efikasno smanjuje venski protok (kapacitet) na minimum. C i D. Skenirajuća elektronska mikrofotografija prikazuje subtunikalni venski plexus u flacidnom i erektlnom stanju penisa.

Adaptirano iz Lue TF, Giuliano F, Khoury S, Rosen R. Clinical manual of sexual medicine: sexual dysfunction in men. Paris: Health Publications; 2004.)



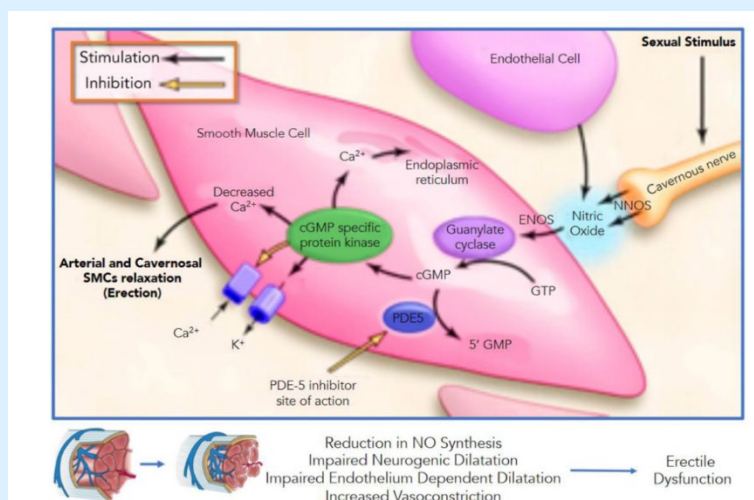
Slika 6. Hemodinamske promene i promene intrakavernoznog pritiska tokom erekcije penisa

Hemodinamske promene u protoku krvi kroz pudendalne arterije i promene intrakavernoznog pritiska tokom sedam faza erekcije penisa i detumescencije: 0, flakcidno stanje penisa; 1, latentna faza; 2, faza tumescencije; 3, puna faza erekcije; 4, rigidna faza (kruta) erekcije; 5, početna detumescencija; 6, spora detumescencija; 7, brza detumescencija (10).

1.5.2 Azot oksid i molekularni put erekcije penisa

Azot oksid (NO), koji se obično naziva gasom za smeh, je inertan gas koji može izazvati euforiju, disocijaciju, halucinogena stanja uma i opuštanje kada se udiše. Prvi put zabeleženo u 18. veku na „žurkama gasa za smejanje“. Iskustvo udisanja je uglavnom bilo ograničeno na studente medicine sve do kasnog 20. veka kada su zakoni koji su ograničavali pristup gasu olabavljeni za snabdevanje stomatologa i bolnica. Do 2010-ih, azot oksid je postao popularniji kao rekreativna droga u zapadnom svetu i drugim nacijama. Povećana rekreativna upotreba je postala problem javnog zdravlja na međunarodnom nivou zbog potencijala za dugotrajna neurološka oštećenja nakon prekomerne upotrebe. NO takođe može da aktivira nociceptore C-vlakana, izazivajući tako osećaj bola. Biološke funkcije azot oksida su: vazodilatacija, modulacija nocicepcija, imunološka funkcija, neurotransmisija i spajanje ekscitacije-kontrakcije (14-16).

Opšte je prihvaćeno da je azot oksid (NO) glavni agens odgovoran za relaksaciju glatkih mišića penisa (Slika 7). NO igra glavnu ulogu u fiziološkoj regulaciji erekcije penisa. Oštećena aktivnost NO igra važnu ulogu u patogenezi erektilne disfunkcije. U penisu, azot oksid (NO) može da se formira i neurogenom NO sintetazom i endotelnom NO sintetazom. Azot oksid nastao iz neurogene azot oksid sintetaze (nNOS) u nitrergičnim nervima odgovoran za inicijaciju (započinjanje) erekcije, pri čemu NO iz endotelne azot oksid sintetaze (eNOS) doprinosi održavanju relaksacije glatkih mišića i erekcije. Azot oksid (NO) stimuliše proizvodnju cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP). Ciklični GMP aktivira protein kinazu G, koja otvara kalijumove kanale i zatvara kanale kalcijuma. Nizak citosolni kalcijum pogoduje opuštanju (relaksaciji) glatkih mišića. Glatki mišići vraćaju svoj tonus kada cGMP razgradi fosfodiesteraza. Simpatički sistem izaziva detumescenciju, a noradrenalin je nervni predajnik (17).



Slika 7. Molekularni put erekcije penisa: Dilatacija kavernoznih arterija i glatkih mišićnih ćelija (SMC) kavernoznih prostora je posredovan putem azot oksid (NO)–ciklični gvanozin. NO nastaje iz neadrenergičkih, neholinergičnih nerava (nNOS) i endotela (eNOS) kavernoznih sinusa (oba kalcijum²⁺/kalmodulin zavisne izoforme). NO prolazi kroz plazma membrane da bi ušao u ćelije glatkih mišića krvnih sudova (VSMC) i promoviše sintezu i akumulaciju cGMP, koji indukuje kaskadnu reakciju, što dovodi do relaksacije glatkih mišića smanjenjem intracelularnog nivoa kalcijuma. nNOS = neuronski azotni oksid. eNOS = endotelni azotni oksid (18).

1.6 Fiziologija glatkih mišića penisa

Periferna kontrola erekcije zavisi od neuronskih i lokalnih faktora koji na kraju utiču na procese kontrakcije ili relaksacije kavernoznih glatkih mišića. U tom kontekstu se stvara mišićni tonus i na taj način se održava funkcionalno stanje penisa. Modulacija tonusa kavernoznih mišića se dešava preko molekularnih mehanizama koji zavise od delovanja agonista, kao što su neurotransmiteri i endotelno nastali faktori i od celovitosti intracelularne signalizacije. Konkretno, povećanje intracelularne koncentracije Ca²⁺ je primarni uzrok za stvaranje kontrakcije, tako da je regulacija intracelularnog nivoa ovog jona i osetljivost kontraktilne mašinerije ključne tačke za regulaciju kontrakcije glatkih mišićnih ćelija (19).

Erekcija penisa je posledica relaksacije kavernoznih glatkih mišića. Relaksacija kavernoznih glatkih mišića je ključ za erekciju penisa. Azot oksid koji oslobađa nNOS sadržan u nervnim završecima kavernoznog nerva pokreće proces erekcije, dok održavanje erekcije pomaže azotni oksid koji se oslobađa iz eNOS-a u endotelu sinusoidalnih prostora. Ulaskom u ćelije glatkih mišića, NO vezuje rastvorljivu gvanilat ciklazu i stimuliše proizvodnju cGMP (Slika 7.) Ciklični GMP aktivira protein kinazu G, koja otvara kalijumove kanale i zatvara kalcijumove kanale. Nizak citosolni kalcijum pogoduje relaksaciji glatkih mišića. Glatki mišići vraćaju svoj tonus kada se cGMP razgradi pomoću fosfodiesteraze (19).

1.7 Arhitektura intrakavernoznog tkiva

Trabekule kavernoznih tela obezbeđuju strukturnu podršku i regulacioni mehanizam za endotelijalno obložene sinusoidne prostore. Trabekule su i kanal za krvne sudove i nerve. Relaksacija trabekula omogućava proširenje i punjenje sinuoidilnih prostora nadolazećom krvlju, dok u detumescenciji trabekule izbacuju krv u emisarne vene i vraćaju penis u flakcidno stanje. Kod muškarca koji su

podvrgnuti implantaciji penisnih proteza zbog teške ED, Nehra i saradnici su kategorisali ukupni sadržaj glatkih mišića kavernoznog tela u četiri grupe: visok (39% do 42%), srednje (30% do 37%), nisko (13% do 29%) i normalan (42% do 50%) i registrovali da povećan stepen venskog gubitka korelira sa smanjenjem sadržaja mišića. Costa i saradnici su pokazali da su glavni sastojci trabekula kolagenska vlakna (40,8%), glatki mišići (40,4%), i elastična vlakna (13,2%). Izgleda verovatno da su histološke promene povezane sa ED sastoje se prvenstveno od opadanja glatkih mišićnih ili elastičnih vlakana (10).

2. Centralni mehanizmi seksualne funkcije

2.1 Seksualno ponašanje

Seksualno ponašanje se oslanja na obradu seksualnih stimulusa, koji omogućavaju pojedincima da uđu u ljudski seksualni ciklus. Sa evolucione tačke gledišta, seksualno ponašanje je fundamentalno ponašanje, jer podržava interakcije usmerene na reprodukciju, što je kritično važno za biološku adaptaciju i samoodržanje vrste. Međutim, seksualni uticaj u svakodnevnom životu ljudi uglavnom je izvan njegove arhetipske svrhe (20). Tokom godina, nekoliko dokaza je potvrdilo da redovna seksualna aktivnost pozitivno utiče i na fizičko i na psihičko zdravlje. Stoga je važno da lekari budu informisani o neuronskim mehanizmima koji su u osnovi seksualnog ponašanja. Svaka faza ljudskog seksualnog ciklusa uključuje nervne strukture u rasponu od moždane kore do perifernih nerava. Seksualno ponašanje kod ljudi trebalo bi da bude zamišljeno kao impuls traženja zadovoljstva koji se može lako kontrolisati na način koji odgovara kontekstu pod uticajem kulturnih faktora kao što su moral i etika (20). Nervne strukture koje se bave seksualnim ponašanjem nalaze se u celom nervnom sistemu, kako u njegovim centralnim tako i u perifernim delovima. Detekcija multimodalnih seksualnih stimulusa uključuje senzornu obradu koja se spaja sa iskustvima da bi se pokrenule autonomne, kao i pravilne motoričke reakcije pod ogromnom kognitivnom kontrolom. Do danas, iako su neuronski mehanizmi u osnovi želje, uzbuđenja i orgazma isti i kod muškaraca i kod žena, seksualni odgovori su, međutim, različiti među polovima (20).

Fiziološko seksualno uzbuđenje počinje erekcijom, što je refleksogeni događaj vođen senzornim signalima koje prenosi dorzalni nerv penisa nakon stimulacije slobodnih nervnih završetaka koji se nalaze duž penisa i glavića penisa. Erekcija je pažljivo orkestrirana serija događaja koje kontroliše centralni nervni sistem (CNS). Sada se zna da je penis pod potpunom kontrolom CNS-a, kako tokom seksualnog uzbuđenja, tako i u mirovanju. Svaki poremećaj u mreži nervnih puteva koji povezuje penis i CNS može dovesti do problema sa erekcijom (21).

Seksualno ponašanje zahteva implicitne (tačne, pouzdane) senzorne stimulse koji se procenjuju kao seksualni i upoređuju sa prošlim iskustvima, što dovodi do izazvanog motivacionog stanja. Odgovarajući anatomske supstrati su limbičke strukture prednjeg mozga kao što su hipotalamus, amigdala, hipokampus i jezgra septalnog regiona, koji se koriste u motivacionim stanjima i emocionalnoj obradi. Limbičke strukture na nesvestan način integrišu različite senzorne signale, čime se pokreću tipične autonomne reakcije odnosno povećava se broj srčanih otkucaja, krvni pritisak i frekvencija disanja. Ipak, sve faze ljudskog seksualnog ciklusa uključuju kompleksnu svesnost, koja ukazuje da moždana kora ima glavni značaj među moždanim strukturama uključenih u regulisanje seksualnog ponašanja ljudi (20). Georgiadis je opisao sveobuhvatnu ulogu moždane kore u seksualnom ponašanju. Moždani senzomotorni korteks je uključen u voljne pokrete tokom seksualnog odnosa i genitalnih senzacija, dok asocijativna područja višeg reda igraju ključnu ulogu u erotskom mentalnom zamišljanju i u inhibiciji seksualnih stimulusa. S druge strane, kičmena moždina je uglavnom uključena u: tumescenciju penisa i klitorisa, lubrikaciju vagine i penisa i u ritmičku kontrakciju mišića perineuma. Druge važne oblasti kao što su nucleus paragigantocellularis (nPG1), locus coeruleus (LC), raphe nuclei

i periakveduktalno sivo područje, koje se nalaze u moždanom stablu, blisko su povezane sa kičmenom moždinom i uglavnom su uključene u erekciju i ejakulaciju (22). Neuralni putevi koji omogućavaju da seksualni odgovor postane rutinski ili automatizovan sa iskustvom izaziva plastičnost i remodeliranje ponašanja. Na taj način, povezani su sa pozitivnim seksualnim pojačanjem i uključuju strukture sistema nagrađivanja u CNS koje oslobađaju dopaminergike. Nekoliko studija je istaklo dopamin (DA) kao glavnog aktera u pokretanju seksualne motivacije, sugerirajući da bi povećanje nivoa DA u strukturama koje pripadaju sistemu nagrađivanja dovelo do promene ponašanja ka hiperseksualnosti (20).

2.2 Muški seksualni odgovor

Muški seksualni odgovor odražava dinamičku ravnotežu između uzbudljivih i inhibirajućih sila autonomnog nervnog sistema unutar penisa i CNS. Simpatička komponenta ima tendenciju da inhibira erekciju, dok je parasimpatički sistem jedan od nekoliko ekscitatornih puteva. Bilo pri pogledu ili pomisli na privlačnog seksualnog partnera ili pri fizičkoj genitalnoj stimulaciji mogu nastati ekscitatorni signali u mozgu odnosno seksualno uzbuđenje. Bez obzira na izvor ovih signala, ekscitatorni nervi u penisu reaguju oslobađanjem proerektilnih neurotransmitera kao što su azot oksid i acetilholin. Ovi hemijski glasnici signaliziraju glatkim mišićnim ćelijama arterija penisa da se opuste i penis napuni krvlju, što rezultira erekcijom. Inhibitori fosfodiesteraze-5 deluje direktno na mišićne ćelije u penisu i održavaju opuštenim mišiće i krvne sudove (21).

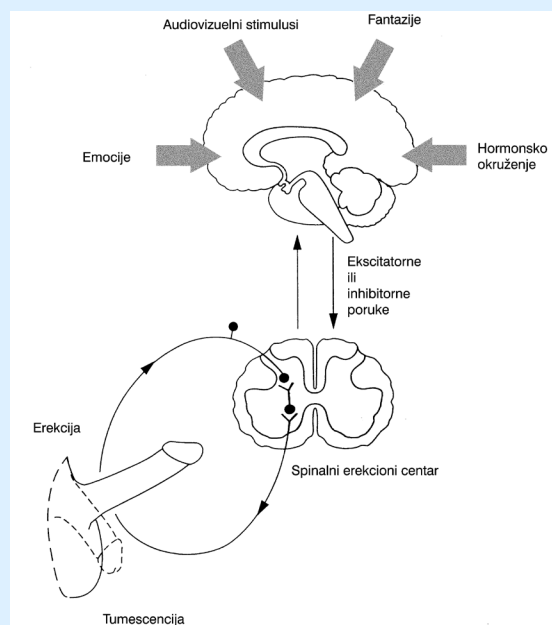
Isključivanje aktivnosti simpatičkog nervnog sistema pojačava erekciju. Noćne erekcije su dobar primer za to. Noćne erekcije se javljaju prvenstveno tokom sna sa brzim pokretima očiju (REM), faze u kojoj se sanja. Tokom REM spavanja, simpatički neuroni se isključuju u locus coeruleus, specifičnoj oblasti moždanog stabla. Prema jednoj teoriji, kada je simpatički nervni sistem u mirovanju, proerektilni putevi preovlađuju i omogućavaju noćnu erekciju. Često nazivamo ove događaje mehanizmom „punjenja baterije“ za penis, jer oni povećavaju protok krvi do penisa i na taj način donose kiseonik da bi ga ponovo napunili energijom (21).

Studije pokazuju da žene takođe doživljavaju epizode noćnog uzbuđenja kada se simpatički nervni sistem odmara. Otprilike četiri ili pet puta noću, ili tokom svakog perioda REM faze spavanja, žene doživljavaju labijalnu, vaginalnu i klitorijalnu tumescenciju (bubrenje) (21). Erekcije penisa tokom sna brzog pokreta očiju (REM) su snažan fiziološki fenomen kod svih normalnih zdravih muškaraca, bez obzira na godine. S obzirom na nevoljnu prirodu erekcije u snu, testiranje erekcije povezane sa spavanjem (sleep related erection-SRE) je korišćeno da se razlikuje psihogena od organske erektilne disfunkcije. Slične erekcije klitorisa i vaginalna vazokongestija se takođe javljaju kod žena tokom REM spavanja (23). Ova snažna vremenska povezanost između REM sna i erektilne aktivnosti omogućava kliničku procenu erektilne funkcije kod muškaraca koji imaju erektilnu disfunkciju. Glavna prednost testiranja erekcije vezane za spavanje (SRE) je ta što psihološki faktori utiču minimalno. Postoji 4-5 cikličnih REM perioda tokom tipičnog noćnog sna, svaki u trajanju od 15-25 minuta. REM san tako obezbeđuje približno 2 sata ukupnog vremena erekcije tokom bilo kog noćnog sna (24). Poremećaji spavanja, kao što su deprivacija sna, opstruktivna apneja za vreme spavanja (OSA) i nesanica su povezani sa povećanom incidencom ED. Štaviše, primećeno je da noćni rad pogoršava rizik od razvoja ED (23).

2.3 Psihogena i refleksna erekcija

Refleksna erekcija je rezultat direktne stimulacije penisa. CNS ovo ne kontroliše. Puna bešika ili creva mogu izazvati ovu vrstu erekcije. Refleksna erekcija nastaje taktilnom stimulacijom genitalnih organa (8). Impulsi stižu do centra za erekciju u kičmenoj moždini, i neki impulsi zatim prate uzlazni trakt, što rezultira senzornom percepcijom, dok drugi aktiviraju autonomna jezgra da šalju poruke preko

kavernoznih nerava do penisa da izazovu erekciju. Ova vrsta erekcije je očuvana kod pacijenata sa povredom gornjeg dela kičmene moždine. Ako muškarac ima kompletnu povredu kičmene moždine iznad nivoa L2, neće moći da ima psihogenu erekciju. Psihogeni erekcija je rezultat emocija, audiovizuelnih stimulusa ili fantazija (Slika 8.). Impulsi iz mozga modulišu centre za erekciju u kičmenoj moždini (T11-L2 i S2-S4) kako bi aktivirali erektilni proces (8).



Slika 8. Prikaz psihogene i refleksne erekcije.

Refleksnu erekciju može u potpunosti da generiše kičmena moždina. Dokazi za ovaj refleksni tip erekcije potiču iz posmatranja vojnika iz Drugog svetskog rata sa povredama kičmene moždine. Pre ovih zapažanja, generalno se verovalo da muškarci sa povredama kičmene moždine imaju trajnu i potpunu ED. Sada znamo da je ovo mišljenje pogrešno. Studije kod muškaraca sa teškim ili potpunim povredama kičmene moždine pokazale su da su mnogi muškarci bili u stanju da postignu erekciju i da mogu da imaju vaginalnu penetraciju iako zbog povreda nisu mogli da kontrolišu druge telesne funkcije. Ova zapažanja, kao i informacije iz studija na laboratorijskim životinjama još 1890-ih, dovele su do otkrića centra za stvaranje erekcije koji se nalazi u sakralnim segmentima kičmene moždine (između S3 i Th12 pršljenova). Istraživači su otkrili da fizička stimulacija penisa šalje senzorne signale preko pudendalnog nerva u ovaj centar za erekciju. Dolazni signali aktiviraju konektorske nervne ćelije (interneurone) da stimulišu obližnje parasimpatičke neurone. Ovi neuroni od sakralne kičmene moždine do krvnih sudova penisa prenose signale koji izazivaju erekciju. Sve dok ovaj refleksni luk ostaje netaknut, erekcija je moguća (21).

2.4 Inhibitorna kontrola nad seksualnim ponašanjem

McKenna i Marson identifikovali su oblast mozga koja kontroliše erekcije posredstvom kičmene moždine. Ova grupa neurona u zadnjem mozgu (evolucionari drevni deo mozga koji kontroliše krvni pritisak i rad srca) naziva se paragigantocelularno jezgro (PGN). Neuroni u regionu rostralnog nukleusa paragigantocellularis (nPGi) posreduju u inhibiciji spinalnih seksualnih refleksa. Istraživači su otkrili da PGN neuroni šalju većinu svojih aksona do neurona koji izazivaju erekciju u donjem delu kičmene moždine. Tamo PGN neuroni oslobađaju neurotransmiter serotonin, koji inhibira erekciju suprotstavljajući se efektima proerektilnih neurotransmitera (25).

Ovo otkriće može imati važne implikacije za ljude koji uzimaju lekove koji povećavaju nivo serotonina, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) koji se koriste za lečenje depresije i drugih poremećaja mentalnog zdravlja. Ovi lekovi često izazivaju seksualnu disfunkciju kao nuspojavu, najčešće odloženu ili blokiranu ejakulaciju kod muškaraca i smanjenu seksualnu želju i teškoće u dostizanju orgazma kod žena. Ovaj rad pomaže da se objasni kako se ovaj uobičajeni i problematični neželjeni efekat SSRI može pojaviti. Povećanjem nivoa serotonina u CNS-u, SSRI mogu pooštriti ugrađene kontrole mozga nad erekcijom, ejakulacijom i drugim seksualnim funkcijama. Zanimljivo je, međutim, da neke nedavne studije takođe sugerišu da inhibirajući efekti SSRI lekova mogu zapravo biti od pomoći za neke pacijente sa drugim tipovima seksualne disfunkcije, kao što je preuranjena ejakulacija ili neprikladni ili preterani seksualni nagoni (21).

Inhibitorna kontrola nad seksualnim ponašanjem može biti zaštitni mehanizam za ljude. Uzimajući u obzir važnost seksa za očuvanje vrste, nije jasno zašto su se ove složene inhibitorne kontrole razvile. Jedna teorija Bankrofta i saradnika sugeriše da je za većinu muškaraca ova centralna inhibicija adaptivna i pomaže im da izbegnu nevolje koje su rezultat prekomerne seksualne aktivnosti ili seksualnog ponašanja visokog rizika (20). Ove unutrašnje kontrole takođe mogu sprečiti muškarce da dožive ponovljene ejakulacije tokom seksualnih odnosa, što bi moglo smanjiti broj spermatozoida i na taj način smanjiti plodnost. Uprkos ovim potencijalnim prednostima, Bancroft veruje da previše centralne inhibicije, kao što je visok nivo serotonina, može dovesti do neželjene seksualne disfunkcije (21).

2.5 Uloga hipotalamusa u seksualnom ponašanju

Hipotalamus igra važnu ulogu u regulisanju seksualnog ponašanja. Ovaj region mozga povezuje nervni i endokrini sistem i uključen je u određena osnovna ponašanja kao što su ishrana i agresija (21). Može se pretpostaviti da je autonomna i endokrina kontrola seksualnog ponašanja posredovana hipotalamusom, dok je aktivacija amigdale povezana sa procesom procene kroz koji se erotski stimuli vrednuju kao seksualna primama tj. amigdala učestvuje u proceni emocionalnog sadržaja složenih perceptivnih informacija povezanih sa vizuelnom obradom erotskih stimulusa (20). Stimulacija hipotalamusa izaziva reakcije nasilnog besa i povećava seksualnu aktivnost. Kateholaminergička stimulacija amigdale i hipotalamusa povećava emocionalno i seksualno ponašanje, dok serotonin igra inhibitornu ulogu (26). Čini se da grupa neurona u hipotalamusu nazvana medijalna preoptička oblast (MPOA) igra ključnu ulogu u seksualnoj funkciji i trenutno se intenzivno proučava. Studije su ukazale da električna ili hemijska stimulacija MPOA izaziva erekciju kod pacova. Čini se da MPOA integriše stimule iz mnogih oblasti mozga, pomažući da se organizuju i usmere složeni obrasci seksualnog ponašanja. Takođe, hipotalamus sadrži paraventrikularno jezgro koje deluje kao i MPOA, kao centar koji šalje i prima poruke iz različitih delova mozga i kičmene moždine. Efekti apomorfina koji poboljšavaju erekciju nastaju kada oponaša delovanje neurotransmitera dopamina i vezuje se za specifične receptore u paraventrikularnom jezgrou i MPOA, čime se aktiviraju proerektalni putevi (21).

Tokom seksualnog uzbuđenja, paraventrikularno jezgro takođe oslobađa oksitocin, hormon koji stimuliše kontrakcije materice tokom porođaja, kao i oslobađanje mleka tokom dojenja. Sada znamo da je oksitocin takođe važan neurotransmitter kod muškaraca, sa snažnim proerektilnim efektima, jer aktivira ekscitatorne nervne puteve (21).

Pored gore navedenih otkrića i napretka, takođe se istražuje kako više funkcije mozga, kao što su pamćenje i učenje, pomažu u kontroli erekcije. Studija je nedavno pokazala da se zdravi muškarci mogu naučiti da imaju erekciju na zahtev, kao odgovor na mentalne slike ili neseksualne signale.

Takođe smo postali svesni mnogih sličnosti i razlika između polova u pogledu CNS kontrole uzbuđenja, orgazma i različitih seksualnih funkcija, iako ova oblast istraživanja kod žena znatno zaostaje za onom kod muškaraca. Dalje razumevanje uloge mozga i kičmene moždine u kontroli seksualnosti treba da dovede do razvoja efikasnijih tretmana za mušku i žensku seksualnu disfunkciju (21).

3. Neuroanatomija i neurofiziologija erekcije penisa

Penis poseduje autonomnu (simpatička i parasimpatička) i somatsku (senzorna i motorička) inervaciju. Od neurona kičmene moždine i perifernih ganglija, simpatički i parasimpatički nervi se spajaju i formiraju kavernozne nerve, koji ulaze u korpura kavernozna i korpus spongiosum te utiču na neurovaskularne procese tokom erekcije i detumescencije. Somatski nervi su prvenstveno odgovorni za senzacije (osećaje) i kontrakciju bulbokavernoznih i ishiokavernoznih mišića (8).

Simpatička inervacija potiče od 11. torakalnog do 2. lumbalnog segmenta kičmene moždine. Parasimpatički put nastaje od neurona u intermediolateralnim ćelijskim stubovima drugog, trećeg i četvrtog sakralnog segmenta kičmene moždine. Preganglijska vlakna prolaze preko pelvičnog nerva do karličnog plexusa u karlici, gde im se pridružuju simpatički nervi iz gornjeg hipogastričnog plexusa. Kavernozni nervi su grane karličnog plexusa koje inervišu penis. Druge grane karličnog plexusa inervišu rektum, bešiku, prostatu i sfinktere. Kavernozni nervi se lako oštećuju tokom radikalnih hirurških operacija tj. ekscizije rektuma, beške i prostate (8).

Stimulacija karličnog plexusa i kavernoznih nerava izaziva erekciju, dok stimulacija simpatičkog trunkusa izaziva detumescenciju. To jasno ukazuje da je sakralna parasimpatička inervacija odgovorna za tumescenciju, a torakolumbalni simpatički put odgovoran za detumescenciju (8).

Somatosenzorni put potiče od senzornih receptora u: koži penisa, glaviću penisa, uretri i unutar kavernoznog tela. U ljudskom glaviću penisa su brojni aferentni završeci: slobodni nervni završeci i korpuskularni receptori u odnosu 10:1. Slobodni nervni završeci nastaju iz tankih mijelinizovanih Aδ i nemijelinizovanih C vlakana i razlikuju se od drugih područja na koži tela kod čoveka (8).

Nervna vlakna iz receptora konvergiraju i formiraju snopove dorzalnog nerva penisa, koji spaja druge nerve da bi postao pudendalni nerv. Potom pudendalni nerv ulazi u kičmenu moždinu preko korena S2--S4 da bi se završio na kičmenim neuronima i interneuronima u centralnoj sivoj regiji lumbosakralnog segmenta. Aktivacija ovih senzornih neurona šalju poruke o bolu, temperaturi i dodiru pomoću spinotalamičkog i spinoretikularnog puta do talamusa i čulnog korteksa za senzornu percepciju. Dorzalni nerv penisa se nekada smatrao čisto somatskim nervom, međutim pokazano je da su nervni snopovi pozitivni na testovima za azot oksid sintetazu (NOS), koja je autonomnog porekla. Prema tome, smatra se da je dorzalni nerv mešoviti nerv sa somatskim i autonomnim komponentama koje mu omogućavaju da reguliše i erektilnu i ejakulatornu funkciju (8).

Onufvov nucleus se nalazi od drugog do četvrtog sakralnog segmenta kičmene moždine i predstavlja centar somatomotorne inervacije penisa. Nervna vlakna iz Onufvog nukleusa putuju u sakralnim nervima do pudendalnog nerva da bi inervisali ishiokavernozne i bulbokavernozne mišiće. Stimulacija ovih nerava izaziva kontrakciju ishiokavernoznih mišića te nastaje rigidna (kruta) faza erekcije za vreme ejakulacije. Isto tako, izaziva ritmičku kontrakciju bulbokavernoznog mišića koja je neophodna za ejakulaciju (8).

U zavisnosti od intenziteta i prirode genitalne stimulacije, stimulacijom genitalija može se izazvati nekoliko spinalnih refleksa. Najpoznatiji je bulbokavernozni refleks (BCR) koji je osnova genitalnog neurološkog pregleda i elektrofiziološkog testiranja latencije bulbokavernoznog refleksa (8). BCR se

sastoji od kontrakcije bulbokavernoznog mišića kao odgovora na stiskanje glavića penisa ili klitorisa, a posreduje se preko pudendalnog nerva. U slučaju potpune lezije, prisustvo BCR ukazuje na intaktne S2-S4 spinalne refleksne lukove i gubitak supraspinalne inhibicije, što određuje leziju gornjeg motornog neurona (UMN), a njegovo odsustvo leziju donjeg motornog neurona (LMN). Lezije UMN su povezane sa hiperaktivnošću detruzora i rektuma, refleksnom erekcijom i ejakulacijom, dok je suprotno uočeno kod pacijenata sa lezijama LMN. BCR je komplementaran voljnoj kontrakciji spoljašnjeg analnog sfinktera. Bulbokavernozni refleks (BCR) je dobro poznati somatski refleks koji je koristan za dobijanje informacija o stanju sakralnih segmenata kičmene moždine. Kada je prisutan, ukazuje na netaknute kičmene refleksne lukove (S2–S4 kičmeni segmenti) sa aferentnim i eferentnim nervnim vlaknima pudendalnog nerva (27). Mada oštećenje bulbokavernoznih i ishiokavernoznih mišića može narušiti erekciju penisa, značaj dobijanja bulbokavernoznog refleksa u ukupnoj proceni seksualne disfunkcije je kontroverzno (8).

3.1 Supraspinalni putevi i centri

Integracija i obrada aferentnih stimulusa (npr. vizuelni, mirisni, maštoviti, genitalni stimulusi) u supraspinalnim centrima neophodni su za pokretanje i održavanje erekcije penisa. Utvrđeno je da su mnoge oblasti mozga povezane sa seksualnom funkcijom uključujući medijalnu amigdalnu, medijalnu preoptičku oblast (MPOA), paraventrikularno jezgro (PVN), periakveduktalnu sivu masu i ventralni tegmentum (20).

Studije na životinjama su identifikovale medijalno preoptičko područje (MPOA) i paraventrikularno jezgro (PVN) hipotalamusa i hipokampusa kao važne integrativne centre za seksualnu funkciju i erekciju penisa: elektrostimulacija ovog područja izaziva erekciju i lezije na ovom mestu ograničava kopulaciju. Mallick i saradnici su pokazali da je stimulacija dorzalnog nerva penisa kod pacova uticala na brzinu aktiviranja oko 80% neurona u MPOA ali ne i u drugim oblastima hipotalamusa (8).

Eferentni putevi iz MPOA prolaze kroz medijalni snop prednjeg mozga i tegmentalni region srednjeg mozga (u blizini crne supstance). Patološki procesi u ovim regionima, kao što su Parkinsonova bolest ili cerebrovaskularni insult, često su povezani sa erektilnom disfunkcijom. Praćenje aksona kod majmuna, mačaka i pacova je prikazana direktna projekcija od jezgara hipotalamusa do lumbosakralnog autonomnog centra za erekciju. Neuronu u ovim jezgrima hipotalamusa sadrže peptidergične neurotransmitere, uključujući oksitocin i vazopresin, koji mogu biti uključeni u erekciju penisa (8).

3.2 Centralna neuronska aktivacija tokom seksualnog uzbuđenja

Pozitronska emisiona tomografija (PET) i funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) su omogućile veće razumevanje aktivacije mozga tokom seksualnog uzbuđenja kod ljudi. PET i fMRI sken mere povećanja regionalnog cerebralnog krvotoka ili promene regionalne cerebralne aktivnosti tokom određenog trenutka. Korišćenjem ove tehnologije, seksualno uzbuđenje se pokreće kod mladih heteroseksualnih muškaraca sa seksualno eksplicitnim slikama ili video zapisima. Skenirane slike mozga tokom seksualnog uzbuđenja se upoređuju sa slikama snimljenim kada se prikazuju seksualno neutralne slike (opušteni, dokumentarni ili šaljivi video klipovi) (8).

Značajna aktivacija tokom vizuelno izazvanog seksualnog uzbuđenja je notirana u bilateralnom donjem temporalnom korteksu, desnoj insuli, desnom donjem frontalnom korteksu i levoj prednjoj cingularnoj kori kod heteroseksualnih muškaraca ispitivani PET skenom (8). Iz znamenite studije Stolera i sar (28) je uveden probni model za funkciju mozga tokom seksualnog uzbuđenja. Model sugerise da postoje tri komponente vizuelno izazvanog seksualnog uzbuđenja povezano sa njihovim neuroanatomskim regionima (8):

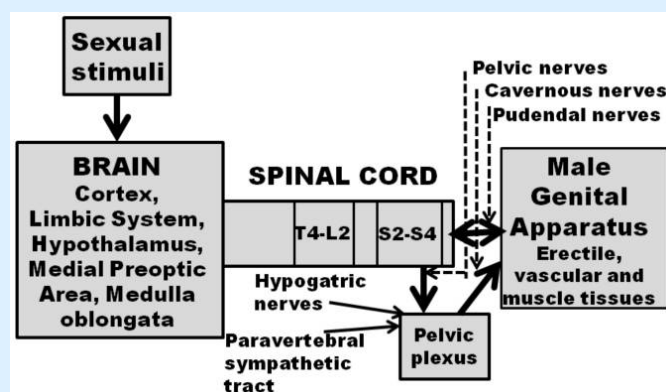
1. Perceptualno-kognitivna komponenta – koja prepoznaje vizuelne stimuluse kao seksualne nastale u bilateralnom donjem temporalnom korteksu.

2. Emocionalna-motivaciona komponenta – obrađuje (prerađuje) senzorne informacije sa motivacionim stanjima nastalih u desnoj insuli, desnom inferiornom frontalnom korteksu i levom korteksu cingule (paralimbičke oblasti).

3. Fiziološka komponenta – koordinira endokrine i autonomne funkcije u levom prednjem cingularnom korteksu.

3.3 Nervni putevi koji kontrolišu erekciju penisa i muško seksualno ponašanje

Kada seksualni stimulansi (audiovizuelni, mirisni, taktilni i maštoviti kod čoveka) stignu do centralnog nervnog sistema, oni aktiviraju nervne puteve koji prenose seksualne informacije od viših moždanih centara kroz kičmenu moždinu i autonomni nervni sistem do genitalnog aparata koji vodi do erekcije penisa kod muškaraca i vaginalne lubrikacije /klitorijalne erekcije kod žena kako bi se polni odnos učinio izvodljivim (Slika 9). Putevi koji dovode do erekcije penisa, ključnog događaja za seksualni odnos putuju od mozga, uglavnom od hipotalamusa, paraventrikularnog jezgra i medijalne preoptičke regije, preko produžene moždine i kičmene moždine, do genitalija (29).



Slika 9. Prikaz nervnih puteva koji kontrolišu erekciju penisa i muško seksualno ponašanje.

Genitalni region je inervisan pudendalnim nervima koji potiču iz sakralnih segmenata (S2–S4) kičmene moždine i u kojima se prenose primarni aferentni senzorni i motorni nervni impulsi i kavernoznim nervima u kojima se prenose eferentni simpatički i parasimpatički nervni impulsi preko karličnog pleksusa. Genitalni predeo prima neuronske ulaze od karličnih nerava koji potiču iz sakralnog (S2–S4) kičmenog trakta, od hipogastričnih nerava koji potiču iz torakalno-lumbalnog (T4–L2) kičmenog trakta i post-ganglijskih vlakana koja potiču iz paravertebralnih simpatičkih ganglija torakalno-lumbalnog trakta kičmene moždine (T11–L2) (29).

4. Neurotransmiteri

4.1 Neurotransmiteri odgovorni za flakcidno stanje penisa i detumescenciju (8, 12, 20, 30)

Norepinefrin je generalno prihvaćen kao glavni neurotransmiter za kontrolu flakcidnog stanja penisa i detumescencije. Alfa-adrenergička nervna vlakna i receptori su dokazani u kavernoznim trabekulama i okolnim kavernoznim arterijama.

Trenutno se smatra i predlaže da je simpatička kontrakcija posredovana aktivacijom postsinaptičkih alfa-1a i alfa-1d-adrenergičkih receptora i modulirana presinaptičkim alfa-2-adrenergičkim

receptorima. Kontrakcija posredovana alfa-2 receptorima zavisi od unosa kalcijuma iz ekstracelularnog prostora, dok aktivacija alfa-1 receptora izaziva oslobađanje intracelularnog kalcijuma, u početku, sa naknadnim unosom ekstracelularnog kalcijuma za održavanje kontraktilnog tonusa. Takođe, presinaptički alfa (2)-adrenergički receptori inhibiraju oslobađanje vazodilatatornih neurotransmitera, doprinoseći održavanju flakcidnog stanja penisa. Sinusoidalne endotelne ćelije proizvode endotelin-1 koji je snažan vazokonstriktor, te se sugeriše da je posrednik za detumescenciju penisa i da naglašava (potencira) dejstvo kateholamina.

Kavernozno tkivo sintetiše nekoliko konstriktorskih prostanoida uključujući prostaglandin I₂(PGI₂), PGF_{2a} i tromboksan A₂ (TKSA₂). In vitro studije su pokazale da su prostanoidi odgovorni za tonus i spontanu aktivnost izolovanog trabekularnog mišića u penisu.

Sistem renin-angiotenzin takođe igra značajnu ulogu u održavanju tonusa glatkih mišića penisa. Angiotenzin II je otkriven u endotelnim i glatkim mišićnim ćelijama u telu korpusa kavernozuma koji izaziva kontrakciju. Ovaj kontraktilni efekat je posredovan interakcijom sa receptorima podtipa AT-I. Intrakavernozna injekcija angiotenzina II poništava spontane erekcije kod pasa, dok se antagonist AT-I receptora, losartan, povećava intrakavernozni pritisak. Intrakavernozni nivoi angiotenzina II u krvi su viši nego u sistemskej perifernoj krvi. Tako lokalna proizvodnja angiotenzina II može povećati kontraktilnost glatkih mišića penisa putem AT-I receptora. Pored toga, endotel oslobađa snažne vazokonstriktore uključujući endoperokside, tromboksan A₂ i superoksidne anjone.

Trenutni konsenzus smatra da održavanje intrakorporalnih glatkih mišića u polukontraktilnom (flakcidno) stanje je verovatno posledica tri faktora: unutrašnje miogene aktivnosti, adrenergične neurotransmisije i kontrakcije nastlih iz endotelnih faktora kao što su angiotenzin II, PGF_{2a} i endotelini. S druge strane, detumescencija nakon erekcije može biti rezultat prestanka oslobađanja NO, razgradnje cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP) pomoću fosfodiesteraze i/ili simpatičkog pražnjenja tokom ejakulacija.

4.2 Neurotransmiteri odgovorni za erekciju (8, 12, 20, 30)

Acetilholin igra ključnu ulogu u relaksaciji glatkih mišića krvnih sudova. Acetilholin nije predominantni (preovlađujući) neurotransmiter, ali indirektno doprinosi erekciji penisa putem presinaptičke inhibicije adrenergičkih neurona i stimulacijom oslobađanja NO iz endotelnih ćelija. Danas se smatra da je NO koji se oslobađa iz nenadrenergička/neholinergična (NANC) neurotransmisije i iz endotela je glavni neurotransmiter u erekciji penisa. NO povećava proizvodnju cGMP-a koji izaziva relaksaciju kavernoznih glatkih mišića.

Faktori koji povećavaju aktivnost obe NOS i oslobađanje NO su: molekularni kiseonik, androgeni, hronična primena L-arginina i intrakavernozna injekcija PGE₁. Smanjena aktivnost azot oksid sintetaze je kod pacijenata sa kastracijom, denervacijom, hiperholesterolemijom i diabetes mellitusom.

Ostali neurotransmiteri uključuju: ()

- Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP): Oslobađaju ga NANC vlakna. VIP ima relaksirajući efekat na glatke kavernozne mišiće, povećavajući vazodilataciju penisa.
- Peptid povezan sa genom kalcitonina (CGRP): Nalazi se u nervnim vlaknima unutar kavernoznih tela, CGRP promoviše arterijski priliv, relaksaciju glatkih mišića i okluziju kavernoznog odliva, igrajući potpurnu ulogu u erekciji.
- Prostaglandini: Lokalno se sintetišu u tkivu penisa. Prostaglandini kao što je prostaglandin E₁ doprinose relaksaciji glatkih mišića i klinički se koriste u terapiji erektilne disfunkcije.
- Drugi peptidi: Drugi peptidi kao što je supstanca P takođe mogu imati vazorelaksante efekte.

4.3 Centralni neurotransmiteri i neuronski hormoni (8, 12, 20, 30)

Neurotransmiteri (dopamin, norepinefrin, 5-hidroksitestosteron [5-HT] i oksitocin) i nervni hormoni (oksitocin, prolaktin) su uključeni u regulaciji seksualne funkcije. Smatra se da dopaminergički i adrenergički receptori mogu da podstiču seksualnu funkciju, a da 5-HT receptori inhibiraju seksualnu funkciju.

Postoji mnogo dopaminergičkih sistema u mozgu sa ultrakratkim, srednjim i dugim aksonima. Čelijska tela su nalazi se u ventralnom tegmentumu, supstanciji nigra i hipotalamusu. Jedan od ovih dopaminergičkih sistema, tuberoinfundibularni sistem, luči dopamin (DA) u portalne sudove hipofize koji inhibiraju sekreciju prolaktina. Pet različitih DA receptori su klonirani (D1 do D5), i nekoliko njih postoje u više oblika.

Studije potvrđuju da je fascilitatorna uloga dopamina u erektilnoj funkciji i kopulativnom ponašanju posredovana uglavnom dopaminskim receptorima iz porodice D2 i posebno pokazuju da su dopaminski D2 receptori oni koji kontrolišu erektilnu funkciju.

5. Eretilna disfunkcija

5.1 Epidemiologija erektile disfunkcije

Epidemiološke studije su pokazale visoku prevalenciju i incidence erektile disfunkcije (ED) širom sveta . Eretilna disfunkcija i prevremena ejakulacija su najčešće seksualne disfunkcije kod osoba muškog pola. Epidemiološka i klinička ispitivanja ukazuju na široku rasprostranjenost erektile disfunkcije u svim uzrastima, bez obzira na nacionalnu pripadnost i kulturološko nasledje (31). Prevalencija erektile disfunkcije u različitim sredinama se kreće između 7% do 52% (32). Procenjuje se da će broj obolelih od erektile disfunkcije dostići vrednost od 322 miliona muškaraca do 2025. godine (33).

Studija o starenju muškaraca u Masačusetsu (the Massachusetts Male Aging Study - MMAS) (34) objavila je ukupnu prevalenciju ED od 52% kod neinstitucionalizovanih muškarca starosti između 40-70 godina u oblasti Bostona. Specifična prevalencija za minimalnu, umerenu i kompletnu ED bila je 17,2%, 25,2% i 9,6%, respektivno. Studija o starenju muškaraca u Masačusetsu bila je opservaciona anketa zasnovana na nasumičnom uzorku u zajednici neinstitucionalizovanih muškaraca od 40 do 70 godina, sprovedena od 1987.godine do 1989.godine u gradovima u blizini Bostona, Masačusets. Ova studija je ukazala da je ED bila u direktnoj korelaciji sa srčanim oboljenjima, hipertenzijom, dijabetesom, određenim lekovima i indeksima besa i depresije, i obrnuto je povezana sa dehidroepiandrosteronom u serumu, holesterolom, lipoproteinima visoke gustine i indeksom dominantne ličnosti. Pušenje cigareta je bilo povezano sa većom verovatnoćom potpune impotencije kod muškaraca sa srčanim oboljenjima i hipertenzijom. Isto tako, jedan od zaključaka studije je bio da je ED snažno povezana sa godinama starosti i predstavlja glavni zdravstveni problem u svetlu visoke prevalencije. Starenje je značajan faktor rizika za nastanak ED, te učestalost organske ED počinje značajno da raste posle 40 godine života (34).

U Kelnskoj studiji muškaraca starosti između 30-80 godina, prevalencija ED je bila 19,2%, sa naglim porastom vezanim za uzrast sa 2,3% na 53,4% (31). Stopa incidence ED (novi slučajevi na 1.000 muškaraca godišnje) bila je 26 u dugoročnim podacima iz studije MMAS i 19,2 (prosečno praćenje od 4,2 godine) u Holandskoj studiji (31). U studiji preseka iz stvarnog života među muškarcima koji traže prvu medicinsku pomoć za novonastalu ED, svaki četvrti pacijent je bio mlađi od 40 godina, sa skoro

50% mladih koji se žale na tešku ED (31). Isto tako, u nedavnim multinacionalnim studijama, pokazalo se da je prevalencija ED kod mladih muškaraca (mlađih od 40 godina) čak 30% (35).

Razlike među ovim studijama mogu se objasniti razlikama u metodologiji, starosti i socio-ekonomskom i kulturnom statusu proučavanih populacija (31).

5.2 Eretilna disfunkcija i kvalitet života

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), ED predstavlja često nelečeno oboljenje. Samo 10% bolesnika sa ED se javlja lekaru zbog problema sa erekcijom (36). ED značajno utiče na kvalitet života muškaraca i predstavlja signifikantan problem zdravlja u muškoj populaciji.

Eretilna disfunkcija može uticati na fizičko i psihosocijalno zdravlje. Međutim, bez obzira na uzrok, ED može imati značajan negativni uticaj na kvalitet života pacijenta i njihovih partnera, negativne efekte na samopoštovanje pacijenata i interpersonalne odnose (37).

Bolesnici sa ED su depresivni, ljuti, neraspoloženi, imaju gubitak samopouzdanja i samoocenjenja i imaju loš kvalitet života. Njihovi seksualni partneri osećaju odgovornost za nastali problem ili imaju iskustvo sopstvene seksualne disfunkcije. ED ima značajan negativan ekonomski uticaj na pojedinca i društvo u celini. Na profesionalnom planu bolesnika sa erekilnom disfunkcijom se registruje slaba produktivnost, loš uticaj na okolinu i saradnike, a u porodici na članove porodice (37).

5.3 Definicija i klasifikacija erekilne disfunkcije

Pre 16 godina data je definicija erekilne disfunkcije od strane Prve međunarodne konsultacije o erekilnoj disfunkciji, koju prihvata i Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO). Prema definiciji, erekilna disfunkcija (ED) je stalna ili ponavljana nesposobnost muškarca da postigne i održi erekciju (čvrsto stanje penisa) koja je dovoljna da bi postigao (ostvario) zadovoljavajući seksualni odnos (31). Erekcija je povećanje i otvrdnuće penisa kao rezultat povećanog protoka krvi. Erekcija je obično rezultat seksualne stimulacije (8).

Eretilna disfunkcija, koja se ranije nazivala impotencija, definiše se kao „kao perzistentna nemogućnost postizanja i održavanja erekcije dovoljne da omogući zadovoljavajući seksualni odnos” (38) ili „stalna ili ponavljajuća nemogućnost da se postigne i/ili održi erekcija penisa dovoljna za seksualno zadovoljstvo odnosno dovoljna da omogući zadovoljavajući seksualni odnos” (39). Iako ne postoji određeno vreme u okviru ove definicije, neki sugerišu da stanje ED treba da traje šest meseci. ED je često stanje kod muškaraca starijih od 40 godina, a prevalencija raste sa godinama i drugim pratećim bolestima (33). Neki slučajevi, posebno kod mlađih muškaraca, mogu prvenstveno odražavati psihološke probleme, u mnogim slučajevima ED je rezultat organskih bolesti – posebno kardiovaskularnih bolesti, diabetes melitusa, hiperlipidemije i hipertenzije (40). Dakle, ED može poslužiti i kao marker za medicinska stanja kojima je potrebno lečenje (31). ED može biti simptom širokog spektra osnovnih patologija i predstavlja suštinski, ali nedovoljno iskorišćen faktor kardiovaskularnog rizika (41). Bilo koje oboljenje koji utiče na arterije penisa, nerve, nivoe hormona, glatko mišićno tkivo, endotel krvnih sudova ili tuniku albugineu može izazvati erekilnu disfunkciju (40).

Eretilna disfunkcija se obično klasifikuje u tri grupe na osnovu etiologije: organska, psihogena i mešovita ED. Međutim, ovu klasifikaciju treba koristiti sa oprezom, jer u većini slučajeva ED je zapravo mešovite etiologije. Stoga je predloženo da se koriste termini „primarni organski” ili „primarni psihogeni”. ED nije oboljenje samo po sebi, već predstavlja simptom neke bolesti (31).

Treba napomenuti da je malo verovatno da će ED kod pacijenta nastati isključivo iz jednog uzroka. Većina slučajeva ima psihogenu komponentu različitog stepena ili sistemsku bolest ili nastaje kao posledica farmakološkog efekta lekova.

5.4 Psihogeni erektilni disfunkcija

Psihogeni erektilni disfunkcija je nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije tokom seksualnog odnosa zbog psiholoških faktora. Ovi faktori mogu uključivati stres i anksioznost, depresiju, osećaj krivice, nisko samopoštovanje ili brige u vezi. Sukobi u vezi mogu dovesti do emocionalnog stresa i stvoriti distancu između partnera, što može ometati seksualni odnos. Anksioznost zbog briga oko učinka u seksualnom odnosu ili mogućnosti da se zadovolji partner utiče na sposobnost da se postigne i zadrži erekcija. Na stav osobe prema seksu mogu uticati njena verska ili kulturna uverenja. Istorija seksualnog zlostavljanja ili traume može izazvati emocionalnu reakciju tokom seksa i u seksualnim odnosima. Rešavanje ovih problema sa stručnjakom za mentalno zdravlje je ključno za izlečenje (41).

Seksualno ponašanje i erekciju penisa kontroliše hipotalamus, limbički sistem i moždani kora. Stoga stimulativne ili inhibitorne poruke mogu preneti na erektilni centar u sakralnom delu kičmene moždine. Dva moguća mehanizma su predloženi da objasne inhibiciju erekcije kod psihogene disfunkcije: 1. direktna inhibicija centra za erekciju u kičmenoj moždini od strane mozga kao prenatrženost inhibicija suprasakralnog centra; 2. prekomerni simpatikusni impulsi ili povišen nivo perifernih kateholamina, koji mogu povećati mišićni tonus kako bi se sprečilo njegovo neophodno opuštanje (8).

Karakteristike psihogene erektilne disfunkcije su: 1. normalne erekcije za vreme spavanja/i prisutne jutarnje erekcije (prvo jutarnje budjenje); 2. iznenadni početak erektilne disfunkcije; 3. Eretilna disfunkcija koja se pojavljuje i prolazi; 3. visok nivo stresa; 4. problemi sa mentalnim zdravljem ili problem u odnosima sa partnerkom (42).

5.5 Klasifikacija psihogene erektilne disfunkcije (8)

Predložena je sledeća klasifikacija psihogene erektilne disfunkcije, koja je prikazana u Tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija psihogene erektilne disfunkcije:

I. Generalizovana psihogeni erektilni disfunkcija

A. Generalizovano nereagovanje

1. Primarni nedostatak seksualne uzbuđenosti
2. Smanjenje seksualne uzbuđenosti povezano sa starenjem

B. Generalizovana inhibicija

1. Hronični poremećaj seksualne intimnosti

II. Situacioni psihogeni erektilni disfunkcija

A. Vezano za partnera

1. Nedostatak uzbuđenosti u specifičnom odnosu
2. Nedostatak uzbuđenosti zbog preferencije seksualnog objekta
3. Visoka centralna inhibicija zbog partnerskog sukoba ili pretnje

B. U vezi sa učinkom

1. Povezano sa drugim seksualnim disfunkcijama (npr. Brza ejakulacija)
2. Situaciona anksioznost u pogledu performansa (npr. strah od neuspeha)

C. Psihički stres ili prilagođavanje

1. Povezan sa negativnim stanjem raspoloženja (npr. depresija) ili veliki životni stres (npr. smrt partnera)

5.6 Metode lečenja psihogene erektilne disfunkcije

Dostupne su različite metode lečenja: kognitivno-bihejvioralna terapija, savetovanje za parove, smanjenje anksioznosti i lekovi (41).

5.6.1 Kognitivno-bihejvioralna terapija

Kognitivna bihejvioralna terapija (CBT) se pojavila kao potencijalni i obećavajući izbor lečenja za mlađe muškarce. Ovaj tretman može uvesti nove tehnike stimulacije kao što je fizička ili audiovizuelna stimulacija za povećanje seksualne želje. Međutim, još uvek je potrebno više istraživanja da bi se identifikovala efikasnost CBT-a za starije muškarce ili muškarce svih uzrasta.

5.6.2 Savetovanje za parove

Savetovanje pruža olakšan, siguran prostor za parove da komuniciraju o seksualnim i emocionalnim pitanjima, sa ciljem povećanja intimnosti i poboljšanja komunikacije. Ovo je povećalo seksualno zadovoljstvo.

5.6.3 Smanjenje anksioznosti

Suočavanje sa osnovnim uzrocima spoljašnjeg stresa kao što su nisko samopouzdanje i stres u vezi sa poslom, porodicom ili stresom u vezi može smanjiti i sprečiti ED.

5.6.4 Medikamentozno lečenje (43)

Kada ED koegzistira sa depresijom ili anksioznošću, lečenje poremećaja raspoloženja može biti najprikladniji prvi korak. Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), poznatiji kao antidepresivi, mogu se uzimati za upravljanje simptomima depresije i anksioznosti koji mogu dovesti do PED.

Inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE5I) su pokazali da poboljšava erektilnu funkciju kod muškaraca sa depresijom i može se koristiti u kombinaciji sa tretmanima za poremećaje raspoloženja kao što su SSRI. PDE5I nisu efikasni samo kod fizičkih uzroka erektilnih problema. Ovi lekovi mogu pomoći u smanjenju anksioznost u vezi sa seksualnim odnosom i da dugoročno poveća samopouzdanje.

6. Patofiziologija erektilne disfunkcije

Kritični proces u procesu erekcije penisa je relaksacija intrakavernoznih glatkih mišića. Ovaj proces omogućava povećan protok krvi u kavernozna tela, koja se pune krvlju i komprimuju emisarne vene, smanjujući venski odliv. Paraventrikularna i medijalna preoptička jezgra hipotalamusa kontrolišu ovaj proces. Signali putuju kroz parasimpatički nervni sistem do parasimpatičkih nerava S2-S4 sakralnog

pleksusa, a zatim do penisa preko kavernoznih nerava. Azotni oksid koji oslobađaju kavernozni nervni završeci pokreće erektilni proces, dok azot oksid iz endotelnih ćelija deluje da ga održava (8,12).

Azot oksid stimuliše proizvodnju cikličnog gvanozin monofosfata (GMP) kada uđe u glatke mišiće. Ciklični GMP aktivira protein kinazu G, koja otvara kalijumove kanale i zatvara kanale kalcijuma. Nizak intracelularni kalcijum uzrokuje opuštanje intrakavernoznog glatkog mišićnog tkiva, povećavajući arterijski protok uz istovremenu veno-okluzivnu aktivnost. Ovo rezultira krutom erekcijom sa minimalnim protokom krvi u ili iz tela kada se erekcija uspostavi. Kada fosfodiesteraza penisa razgradi ciklični GMP, glatki mišić tela ponovo se kontrahuje i proces se obrće. Patologija koja proističe iz bilo kog od gore navedenih procesa može dovesti do erektilne disfunkcije (8,12).

Patofiziologija ED može biti vaskulogena, neurogena, anatomska, hormonska, izazvana lekovima i/ili psihogena (Tabela 2.) (7). U većini slučajeva, brojni patofiziološki putevi mogu koegzistirati i mogu svi da negativno utiču na erektilnu funkciju. Predloženu etiološku i patofiziološku podelu ED ne treba smatrati preskriptivnom. U većini slučajeva, ED je povezana sa više od jednog patofiziološkog faktora i vrlo često, ako ne i uvek, ima i psihološku komponentu. Isto tako, organske komponente mogu negativno uticati na erektilnu funkciju sa različitim patofiziološkim efektima (31).

Tabela 2. Patofiziologija erektilne disfunkcije (EAU Guidelines, 2025.)

Vaskulogeni uzroci
Rekreativne navike (npr. pušenje cigareta)
Nedostatak redovnih fizičkih vežbi
Gojaznost
Kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, bolest koronarnih arterija, periferna vaskulopatija)
Dijabetes melitus tipa 1 i 2; hiperlipidemija; metabolički sindrom; hiperhomocisteinemija
Velika operacija u karlici (npr. radikalna prostatektomija) ili radioterapija (karlica ili retroperitoneum)
Neurogeni uzroci
Centralni uzroci
Degenerativni poremećaji (npr. multipla skleroza, Parkinsonova bolest, multipla atrofija itd.)
Trauma ili bolesti kičmene moždine
Udar
Tumori centralnog nervnog Sistema
Periferni uzroci
Dijabetes melitus tipa 1 i 2
Hronična bubrežna insuficijencija, hronična insuficijencija jetre
Polineuropatija
Hirurgija (velika operacija karlice/retroperitoneuma) ili radioterapija (karlica ili retroperitoneum)
Hirurgija uretre (striktura uretre, otvorena uretroplastika, itd.)
Anatomski ili strukturalni uzroci
Hipospadija, epispadija; mikropenis
Fimoza
Pejronijeva bolest
Karcinom penisa (drugi tumori spoljnih genitalija)
Hormonski uzroci
Diabetes mellitus; Metabolički Sindrom;

Hipogonadizam (bilo koji tip)
Hipertireoidiza
Hiper- i hipokorticismKušingova bolest, itd)
Panhipopituitarizam i multipla endokrina oboljenja
Mešoviti patofiziološki putevi
Jatrogeni uzroci (npr. TRUS vođena biopsija prostate)
Psihogena
Generalizovani tip (npr. nedostatak uzbuđenosti i poremećaji seksualne intimnosti)
Tip situacije (npr. problemi u vezi sa partnerom, problemi u vezi sa učinkom ili zbog nevolje)
Hronične sistemske bolesti (npr. dijabetes melitus, hipertenzija, metabolički sindrom, hronična bubrežna bolest, hronični poremećaji jetre, hiperhomocisteinemija, hiperurikemija, hronična opstruktivna plućna bolest, reumatska bolest)
Psorijaza, gihtni artritis, ankilozni spondilitis, nealkoholna masna bolest jetre, hronični parodontitis, glaukom otvorenog ugla, inflamatorna bolest creva, sindrom hroničnog umora, alergijski rinitis, opstruktivni san, apneja, depresija.
Lekovima izazvan (uzrokovan)
Rekreativne droge (npr. heroin, kokain, marihuana, metadon, sintetičke droge, anabolički steroidi, prekomerni unos alkohola)
Antihipertenzivi (tj. tiazidni diuretici, beta-blokatori)
Antidepresivi (npr. selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklici)
Antipsihotici
Antiandrogeni (analozi i antagonisti GnRH; 5-ARI)
Psihogena
Generalizovani tip (npr. nedostatak uzbuđenosti i poremećaji seksualne intimnosti)
Tip situacije (npr. problemi u vezi sa partnerom, problemi u vezi sa učinkom ili zbog stresa)
Trauma
Fraktura penisa
Fraktura karlice

GnRH = gonadotropin-oslobađajući hormon; 5-ARI = inhibitori 5 α -reduktaze.

7. Organska erektilna disfunkcija (8)

Organska ED se može klasifikovati na:

I. Vaskulogena ED

A. Arteriogena ED

B. Kavernoza ED

C. Mešovita ED

II. Neurogena ED

III. Anatomska ED

IV. Endokrinološka ED

II Neurogena erektilna disfunkcija

Erekcija je neurovaskularni fenomen. Zbog toga, bilo koja bolest ili disfunkcija koja utiče na mozak, kičmenu moždinu, kavernozne ili pudendalne nerve mogu izazvati erektilnu disfunkciju. Medijalna

preoptička regija (MPOA), paraventrikularni nucleus (PVN) i hipokampus se smatraju važnim integracijskim centrima za seksualni nagon i erekciju i patološki procesi u ovim regionima kao što su Parkinsonova bolest, moždani udar, encefalitis ili epilepsija temporalnog režnja su često udruženi sa ED. Isto tako, i tumori, demencije, Alchajmerova bolest, Shi-Dragerovog sindrom i traume mogu biti uzrok ED (8).

Priroda, lokalizacija i stepen povrede kičmene moždine određuje u kom stepenu će biti ED, poremećena ejakulacija i orgazam. Refleksogena erekcija je očuvana kod 95% pacijenata sa potpunom lezijom gornjeg motornog neurona, ali u samo oko 25% pacijenata sa potpunom lezijom sakralnog i infrasakralnog dela kičmene moždine. (8) Sakralni parasimpatički neuroni su važni u očuvanju refleksogene erekcije, iako torakolumbalni put može da nadoknadi sakralni gubitak putem sinaptičkih veza. Kod ovih pacijenata, minimalna taktilna stimulacija može da izazove erekciju, iako kratkog trajanja i koja zahteva kontinuiranu stimulaciju. Drugi poremećaji na nivou kičme, kao što su spina bifida, diskus hernija, siringomijelija, tumor, transverzalni mijelitis i multipla skleroza mogu uticati na aferentne ili eferentne nervne puteve koji su uključeni u proces erekcije. Nakon radikalnih hirurških operacija u maloj karlici (prostata, rectum i bešika) i oštećenja kavernoznog nerva incidence ED se kreće između 43 do 100% (8).

U slučajevima preloma karlice (fraktura pelvis), ED može biti rezultat povrede kavernoznog nerva ili povrede krvnih sudova (vaskularna insuficijencija) ili oba (8). Kod muškaraca sa povredom zadnje uretre, rana primarna anastomoza (early realignment) je udruženo sa boljim rezultatima u pogledu očuvanja erekcije u odnosu na odloženu anastomozu (stopa ED 34% naspram 42%). (44) Kod dijabetičara registruje se oštećenje neurogene i endotelijum zavisne relaksacije, što rezultira neadekvatnim oslobađanjem NO i ED (8).

Dijagnostika neurogene ED je otežana, jer se autonomna inervacija penisa ne može direktno testirati. (8) Elektromiografija korpus kavernozuma je razvijena metoda i usavršena za dijagnozu različitih stanja koja utiču na penis (uključujući i autonomnu neuropatiju), ali je klinička korist ovog ispitivanja još uvek diskutabilna. (45) Rowland i kolege su registrovali smanjenje taktilne osetljivosti penisa sa starenjem. (46). Senzorni aferentni putevi sa genitalne regije su od suštinskog značaja za postizanje i održavanje refleksne erekcije. U procesu starenja ovi senzorni putevi postaju još važniji, jer stariji ljudi postepeno gube psihogenu erekciju. Smanjenje erektalnog kapaciteta kod starijih muškaraca može biti povezano sa smanjenjem senzorne i autonomne funkcije. (47) Zbog toga senzorna evaluacija genitalne regije treba da bude sastavni deo evaluacije ED kod svih pacijenata sa ili bez prividnog neurološkog poremećaja (8).

Endokrina erektilna disfunkcija

Hipogonadizam je čest nalaz kod pacijenata sa ED. Androgeni utiču na rast i razvoj muškog reproduktivnog trakta i sekundarne polne karakteristike, kao i na libido i seksualno ponašanje.

Danas se pouzdano zna da testosteron (1) povećava seksualni interes; (2) povećava učestalost seksualnih odnosa; i (3) povećava učestalost noćnih erekcija, ali ima mali ili nikakav uticaj na fantaziju ili vizuelno stimulisane erekcije (8).

Traish i kolege (2009) su sveobuhvatnim pregledom literature, registrovali da nizak testosteron prethodi povišenom insulinu natašte, vrednosti glukoze i hemoglobina A1c (HbA1C) kod muškaraca koji će dobiti dijabetes, što sugeriše da hipogonadizam može biti prvi (stražarski) događaj u razvoju dijabetesa. Autori dalje predlažu da je nedostatak androgena povezan sa insulinskom rezistencijom, dijabetes tipa 2, metabolički sindrom i sa povećanim taloženjem visceralne masti. Visceralna mast

može poslužiti kao endokrini organ, koji proizvodi inflamatorne citokine i tako promoviše endotelnu disfunkciju i vaskularnu bolest. (47)

Androgeni imaju beneficirajuće (blagotvorno) dejstvo na endotelne ćelije i glatke mišićne ćelije: androgeni pospešuju (promovišu) preživljavanje endotelnih ćelija, smanjuju endotelnu ekspresiju proinflamatornih markera i inhibiraju proliferaciju i migraciju ćelija glatkih mišića u intimu krvnih sudova. Nizak nivo androgena je povezan sa apoptozom ćelija endotela i glatkih mišićnih ćelija. Štaviše, nizak nivo androgena ometa proliferaciju, migraciju progenitorskih ćelija endotela, kao i miogenu diferencijaciju mezenhimalnih progenitorskih ćelija. Testosteron i dihidrotestosteron takođe relaksira penisnu arteriju i kavernozne glatke mišića kroz njihove negenomske efekte (48).

Svaka disfunkcija u osovini hipotalamus-hipofiza može dovesti do hipogonadizma. Hipogonadotropni hipogonadizam može biti urođen ili uzrokovan tumorom ili povredom. Uzroci hipergonadotropnog hipogonadizma mogu biti: tumori, povrede, operacije ili mumps orhitisa (zauške) (8).

Hiperprolaktinemija, bilo zbog adenoma hipofize ili droga, rezultira reproduktivnom i seksualnom disfunkcijom. Simptomi mogu uključivati gubitak libida, ED, galaktoreju, ginekomastiju i neplodnost. Hiperprolaktinemija je povezana sa niskim nivoom cirkululišućeg testosterona, za koje izgleda da su posledica inhibicije sekrecije gonadotropin-oslobađajućeg hormona povišenim nivoom prolaktina (Leonard et al, 1989). Zanimljivo, da je u studijama registrovano da je prolaktin povezan sa metaboličkim sindromom i arteriogenom ED, kao i kod prevremene ejakulacije i anksioznosti (Corona et al, 2009) (8).

ED može biti povezan i sa hipertireozom i hipotireozom. Hipertireoza se obično povezuje sa smanjenim libidom (koji može biti uzrokovan povećanom cirkulacijom nivoa estrogena) i ređe sa ED. Kod hipotireoze uzrok je nisko lučenje testosterona i povišeni nivoi prolaktina koji doprinose ED (8).

Arteriogena erektilna disfunkcija

Aterosklerotična ili traumatska okluzivna bolest arterija u hipogastrično-kavernozno-helicinskom arterijskom koritu može smanjiti perfuzioni pritisak i arterijski protok u sinusoidnim prostorima, čime se povećava vreme do maksimalne erekcije i smanjenje rigidnosti penisa u erekciji (8).

Kod većine pacijenata sa arteriogenom ED, poremećena perfuzija penisa je komponenta generalizovanog aterosklerotskog procesa. Uobičajeni faktori rizika koji su povezani sa arterijskom insuficijencijom uključuju hipertenziju, hiperlipidemiju, pušenje cigareta, dijabetes melitus, tupu trauma perineuma ili karlice, i zračenje karlice (8).

Na arteriografiji, bilateralna difuzna bolest pudendalnih, zajedničkih penisnih i kavernoznih arterija nalazi se kod impotentnih pacijenata sa aterosklerozom. Fokalna stenoza zajedničke penisne ili kavernozne arterije najčešće se vide kod mladih pacijenta koji su pretrpeli tupu traumu karlice ili perineuma (8). Vožnja biciklom na velike udaljenosti takođe predstavlja factor rizika za vaskulogenu i neurogenu ED.

Kod arteriogene ED, pritisak (tenzija) kiseonika u krvi korpus cavernozuma je manja nego kod psihogene ED. Smanjenje pritiska kiseonika može smanjiti kavernozni trabekularni sadržaj glatkih mišića i dovesti do difuznog venskog odliva (8).

Endotelna disfunkcija je predložena kao zajednička veza između kardiovaskularnih bolesti i ED. Disfunkcija vaskularnog endotela je obeležje većine stanja koja su povezana sa aterosklerozom i stoga se smatra da je rana karakteristika aterogeneze. Međutim, mehanizmi kojima nastaje endotelna disfunkcija kod pušenja, dislipidemije, hiperhomocisteinemije, dijabetes melitusa, arterijske

hipertenzije, cerebrovaskularnih bolesti, koronarne arterijske bolesti i srčane insuficijencije su složeni i heterogeni. Najnoviji podaci ukazuju da je endotelna disfunkcija često povezana sa erektilnom disfunkcijom, koja može prethoditi i predvideti kardiovaskularne bolesti kod muškaraca. (49) Oštećenje endotelijum-zavisne dilatacije posredovane protokom (FMD) brahijalne arterije je registrovano kod muškaraca sa ED, a stepen oštećenja korelira sa težinom ED. (50)

Endotelnu disfunkciju karakteriše promena delovanja endotela ka smanjenoj vazodilataciji, proinflamatornom stanju i protrombotičkim svojstvima. Povezan je sa većinom oblika kardiovaskularnih bolesti, kao što su hipertenzija, koronarna arterijska bolest, hronična srčana insuficijencija, bolest perifernih arterija, dijabetes i hronična bubrežna insuficijencija. Mehanizmi koji učestvuju u smanjenim vazodilatatornim odgovorima kod endotelne disfunkcije uključuju smanjeno stvaranje azotnog oksida, oksidativni višak i smanjenu proizvodnju hiperpolarizujućeg faktora. Povećanje regulacije adhezivnih molekula, stvaranje hemokina kao što je hemoatraktantni peptid makrofaga-1 i proizvodnja inhibitora aktivatora plazminogena-1 učestvuju u inflamatornom odgovoru i doprinose protrombičkom stanju. Vasoaktivni peptidi kao što su: angiotenzin II i endotelin-1, akumulacija asimetričnog dimetilarginina, endogenog inhibitora azotnog oksida, hiperholesterolemija, hiperhomocisteinemija, izmenjena insulinska signalizacija i hiperglikemija mogu doprineti ovim različitim mehanizmima. Odvajanje i apoptoza endotelних ćelija (anoikis) su povezani fenomeni. Endotelna disfunkcija je važan rani događaj u patogenezi ateroskleroze, doprinoseći inicijaciji i progresiji plaka. Smanjenje cirkulišućih endotelnih progenitornih ćelija koje učestvuju u regeneraciji endotela učestvuju u endotelnoj patofiziologiji. Pokazalo se da ozbiljnost endotelne disfunkcije ima prognostičku vrednost za kardiovaskularne događaje. Korekcija endotelne disfunkcije može biti povezana sa smanjenim kardiovaskularnim rizikom. Cirkulišuće endotelne progenitorne ćelije mogu predstavljati potencijalni terapijski pristup za endotelnu disfunkciju. (51)

Kavernozna (venogena) erektilna disfunkcija (8)

Neuspeh adekvatne venske okluzije je predložen kao jedan od najčešćih uzroka vaskulogene impotencije. Venno-okluzivna disfunkcija može biti posledica različitih patofizioloških procesa: degenerativne promene tunike, fibroelastične strukturne promene u penisu, nedovoljna relaksacija glatkih mišića trabekula i venski šantovi.

Degenerativne promene (Pejronijeva bolest, starost i dijabetes) ili traumatska povreda tunike albuginea (fraktura penisa) može da poremeti kompresiju subtunikalnog venskog plexusa i emisarnih vena.

Kod Pejronijeve bolesti, neelastična tunika albuginea (plak) može da ne zatvara emisarne vene (insuficijencija zatvaranja). To je tzv. venski odliv udružen sa plakom. Strukturne promene u fibroelastičnim komponentama trabekula, kavernoznih glatkih mišića i endotela može dovesti do venskog gubitka. Nedovoljna relaksacija trabekularnih (opuštanje) glatkih mišića, uzrokuje neadekvatno sinusoidalno širenje i nedovoljnu kompresiju subtunikalnih venula, te se mogu javiti kod anksioznih osoba sa prekomernim adrenergičnim tonusom ili kod pacijenata sa neadekvatnim oslobađanjem neurotransmitera. Stečeni venski šantovi (glans/ kavernozum ili kavernozum/spongiosum) koji nastaju kao rezultat operativne korekcije priapizma, mogu izazvati erektilnu disfunkciju.

Fibroelastična komponenta u penisu igra ulogu u nastanku erektilne disfunkcije. Gubitak komplijanse sinusoide penisa udružen sa povećanim taloženjem kolagena i smanjenjem elastičnih vlakana može se videti kod dijabetesa, hiperholesterolemije, vaskularne bolesti, povrede penisa ili u starosti. Satar i kolege (1994) su prijavili značajne razlike u srednjoj vrednosti procenat elastičnih vlakana penisa: 9%

kod normalnih muškaraca; 5,1% kod pacijenata sa venskim curenjem; a 4,3% kod pacijenata sa arterijskom insuficijencijom. U životinjskom modelu vaskulogene ED, Nehra i saradnici (1998) su pokazali da je kavernoza ekspanzivnost u korelaciji sa sadržajem glatkih mišića i može se koristiti za predviđanje trabekularne histologije. Moreland i kolege (1995) su pokazali da PGE1 potiskuje sintezu kolagena pomoću TGF- β 1 kod ljudi kavernoznih glatkih mišića, što podrazumeva da intrakavernozni injekcija PGE1 može biti korisna u prevenciji intrakavernozne fibroze.

8. Lekovima uzrokovana erektilna disfunkcija

Erektilna disfunkcija je česta među starijim muškarcima i neizbežno koegzistira sa drugim oboljenjima koji su sami faktori rizika za ED kao što su depresija, dijabetes i kardiovaskularne bolesti (Feldman et al, 1994). (34) Pored toga, seksualne disfunkcije povezane sa lekovima obično uključuju i simptome u vezi seksualne želje, uzbuđenja i orgazma.

- Antihipertenzivni lekovi

Donedavno se smatralo da skoro svi antihipertenzivni lekovi kao potencijalni neželjeni efekat imaju ED, ali sue nedavno dobro dizajnirana kontrolisana klinička ispitivanja su razjasnila neke mitove. Diuretici, neselektivni beta-antagonisti, metil-dopa imaju negativan efekat na erektilnu funkciju (Tabela 3.)

Beta-blokatori su jedan od lekova izbora za lečenje hipertenzije (Chobanian et al., 2003). The Cross-National Istraživanje o muškim zdravstvenim problemima pokazalo je da do 20% muškaraca koji su imali ED lečeni su beta-blokatorima (Shabsigh et al., 2005). Ipak, beta-blokatori se razlikuju u odnosu na njihovu β 1-selektivnost adrenoreceptora i njihov dodatni vazodilatativni efekat. Nebivolol je β 1-selektivni blokator adrenoreceptora sa dodatnim vazodilatatornim svojstvima (Gao et al., 1991). Ova vazodilatatorna svojstva mogu se pripisati endotelnom oslobađanju azot-oksida (NO) (Veber, 2005; Brikius et al., 2001,2007) verovatno zbog posredovane stimulacije β 3-adrenoceptora endotelne NO-sintetaze (eNOS) preko Ser1177-fosforilacije i aktivacije enzima (Dessi et al., 2005; Brikius et al., 2001, 2007).

Antagonisti β 1-adrenoceptora, kao što je nebivolol, imaju vazodilatatorni efekat koji je posredovan oslobađanjem azot oksida (Reidenbach et al, 2007). U cross-over studijama, nebivolol nije smanjio seksualnu aktivnost kod hipertoničara i u nekim slučajevima je imao pozitivne efekte na erektilnu funkciju (Boidak et al, 2005; Brikius et al, 2007). (52)

Studije na životinjama su pokazale pozitivan efekat na erekciju blokatora α -adrenoceptora (adrenergičnih receptora), posebno one koji deluju na α 1-receptore, povećanjem ili produženjem relaksacije kavernoznih glatkih mišića (53). Pored toga, prejunkcijska aktivacija α 2-receptora modulira oslobađanje noradrenalina, što ukazuje na pretpostavljenu relaksantnu ulogu za α 2-blokatore. U kliničkim posmatranjima, lekovi kao što je doksazosin, koji se koristi za lečenje hipertenzije (54) ili simptoma donjeg urinarnog trakta nisu bili povezani sa pritužbama na ED i zaista je imao niže stope nego u placebo grupi.

Inhibitori enzima koji konvertuje angiotensin nemaju bilo periferni ili centralni efekat koji bi ometao seksualnu funkciju. Eksperiment in vivo je pokazao da ACE inhibitor kaptopril nije izazvao značajan negativan uticaj na seksualnu funkciju. U tri kliničke studije upoređujući terapiju hipertenzije sa ACE inhibitorima sa drugim lekovima i placebo, registrovano je da nije bilo razlike u odnosu na placebo ili se poboljšala seksualna funkcija iznad početne vrednosti u poređenju sa drugim lekovima (54-56).

Antagonist receptora angiotenzin II tipa 1 (AT1) (npr. losartan, valsartan, kandesartan) su u studijama na životinjama, pokazali pozitivan efekat na strukturu promena u vaskulaturi penisa i erektilnu funkciju (Hale et al, 2001, 2002; Park et al, 2005; Hannan et al, 2006). Štaviše, u kliničkim studijama preseka, AT1 receptor antagonisti, za razliku od drugih antihipertenzivnih lekova, dovode do poboljšanja erektilne funkcije (57).

Blokatori kalcijumskih kanala su u kliničkim studijama pokazali da nemaju štetnog uticaja na erekciju, a tegobe sa ejakulacijom, koje mogu biti posledica smanjene snage bulbokavernoznih mišića, izgleda da su kratkotrajne (Suzuki et al, 1988). U studiji TOMHS nije registrovano povećanje ED u odnosu na placebo u grupi koja je primala amlodipin (54).

Spironolakoton i eplerenon su antagonisti receptora aldosterona. To su mineralokortikoid-blokatori koji imaju sposobnost da blokiraju i epitelno i neepitelno delovanje aldosterona. Spironolakton je neselektivni mineralokortikoidni receptor antagonist sa umerenim afinitetom i za progesteron i za androgene receptore. Zbog afiniteta prema androgenim receptorima, postoji verovatnoća da nastanu endokrini neželjeni efekti uključujući gubitak libida, ginekomastiju i erektilnu disfunkciju. Eplerenon je aldosteronski receptor nove generacije antagonist selektivan samo za aldosteronske receptore. Ima manji afinitet prema progesteronskim i androgenim receptorima (58).

Tabela 3. Efekat antihipertenzivnih lekova na seksualnu funkciju (59)

Antihipertenzivni lek	Efekat	Mehanizam dejstva
Diuretici	ED	nepoznat
β blokator (nenselektivni)	ED	α 2-inhibicija receptora
β 1 blokatori (selektivni)	Nijedan	
α 1 blokator	Smanjuje stopu ED ali može biti uzrok retrogradne ejakulacije	Neuspešno zatvaranje vrata m. beške i proksimalne uretre tokom ejakulacije
α 2 blokator	ED	Inhibicija centralnih α 2 receptora
Angiotenzin-konvertujući inhibitor enzima	Nijedan	
Angiotenzin II receptor blokator	Smanjuje stopu ED	
Blokatori kalcijumskih kanala	Nijedan	
Spironolakoton	Gubitak libida i ED	Afinitet prema androgenim receptorima

- Psihotropni lekovi.

U nerandomizovanoj komparativnoj studiji antipsihotika, prevalencija seksualne disfunkcije kretao se od 40% do 70% (Virshing et al, 2002). Klinički efekat antipsihotika na seksualnu funkciju će varirati u zavisnosti od njihovog afiniteta za određene receptore. Kompleksnost receptora i međusobna povezanost puteva unutar CNS-a čine izuzetno verovatnim da neuroni i ganglije koji su uključeni u seksualno funkcionisanje mogu biti pod uticajem psihotropnih lekova, što dovodi do funkcionalnih promena koje mogu biti pozitivne ili negativne. Jedan primer je gubitak seksualne želje kod pacijenata koji ne uzimaju lekove za šizofreniju, dok su oni na antipsihotičkim lekovima pokazali veću želju, ali i povećani poremećaj erekcije i ejakulacije (60).

Antipsihotici su klasa lekova imaju mnogobrojne efekte na receptore CNS, a mogu delovati i periferno. Njihov terapijski efekat se odnosi na blokadu dopaminergičkih receptora unutar limbičkog i prefrontalnog područja mozga. Njihovi neželjeni efekti su zbog β -adrenergičke blokade, antiholinergičkih osobina i antidopaminergičkog delovanja unutar bazalnih ganglija, izazivajući ekstrapiramidalne neželjene efekte koji obično proizvode seksualne simptome. Dodatni efekat od dopaminergičke blokade je hiperprolaktinemija, koja takođe menja seksualnu funkciju smanjenjem oslobađanja DA u permissivnim cerebralnim centrima (61).

Antidepresivi izazivaju seksualne neželjene pojave i kod muškaraca i kod žena. Lekovi se obično propisuju pacijentima koji su mlađi i srednjih godina. Antidepresivi koji će najverovatnije izazvati seksualne neželjene efekte uključuju: selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin i sertralin. Paroksetin ima najveći rizik od seksualnih neželjenih efekata (62).

Triciklični antidepresivi deluju tako što inhibiraju ponovno preuzimanje kateholamina u CNS. Smatra se da je njihov profil seksualnih neželjenih efekata posledica dejstva na periferne antiholinergike i β -adrenergičkog efekta. Takođe je moguće da oni antagonizuju 5-HT receptore. Kontrolisane kliničke studije sugerišu da poremećaji orgazma su česta kod oba pola, što objašnjava upotrebu ovih lekova kao inhibitore ejakulacije (62).

Inhibitori monoamin oksidaze su povezani sa višom stopom orgazmičke disfunkcije u kontrolisanim ispitivanjima, ali tačna priroda deljstva je nejasna (62).

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) su klasa leka koji se trenutno koriste za lečenje depresije. Oni inhibiraju ponovno preuzimanje 5-HT u neuronima CNS i mogu da proizvode stimulatívne efekte na različite 5-HT receptore. Procenjuje se da do 50% pacijenata koji su na terapiji SSRI dožive promenu seksualne funkcije. Mogući mehanizmi uključuju stimulaciju 5-HT₂ i 5-HT₃ receptore, koji mogu inhibirati erektogene puteve unutar kičmene moždine smanjeno oslobađanje dopamina u MPOA inhibicija NOS i niži nivoi LH, FSH i testosterona u serumu. Podizanjem nivoa serotonina u telu, osoba koja uzima SSRI lek, doživljava osećaj smirenosti i smanjenu anksioznost. Međutim, taj isti osećaj smirenosti i stabilnosti može smanjiti naš libido. Oni sprečavaju da hormoni koji uzrokuju da naša tela reaguju na seks prenesu svoju poruku do našeg mozga. Kontrolisana klinička studija je sugerisala da je poboljšanje u seksualnoj funkciji koja je rezultat ublažavanja kliničkih simptoma depresije usled terapije SSRI je nadmašila svaki njihov negativan efekat (62).

Studije sugerišu da se ovi neželjeni efekti se mogu modifikovati istovremenom terapijom sa drugim lekovima kao što je PDE inhibitorima (63) ili mianserin (64). SSRI se razlikuju po svojoj sposobnosti da izazovu ED. Visoka incidenca je primećena kod pacijenata lečenih paroksetinom (62), dok je manji uticaj prijavljen kod citaloprama (65).

Benzodiazepini mogu izazvati seksualne probleme, tako što potenciraju delovanje GABA u retikularnom i limbičkom sistemu i utiču na serotonin i dopaminergičke puteve. Eksperimentalne studije sugerišu da GABA-ergični lekovi inhibiraju indukovanu erekciju od apomorfina, agonista DA (66).

Anksiolitici kao što su kao bupropion i buspiron, nisu bili povezani sa seksualnim nuspojavama u placebom kontrolisanim ispitivanjima (67) i može se koristiti za ublažavanje seksualnih simptoma izazvanih antidepresivnim lekovima (68). Bupropion deluje uglavnom tako što inhibira ponovno preuzimanje DA. Buspiron deluje na 5-HT_{1A} receptore, odnosno to je agonist receptora serotonina, što znači da povećava dejstvo na serotonininske receptore u mozgu i tako pomaže u ublažavanju anksioznosti. Buspiron je bolji za anksioznost, dok je bupropion bolji za lečenje depresije ili odvikavanja

od pušenja. Bupropion može preokrenuti negativne efekte seksualne disfunkcije izazvane SSRI i može poboljšati libido. Buspiron se takođe može dodati da poveća libido i poboljša orgazam. Inicijalna doza buspirona je obično 7,5 mg oralno dva puta dnevno i može se povećavati na svaka 2 do 3 dana (69,70).

Buspiron se obično koristi za lečenje generalizovanog anksioznog poremećaja (GAD). Neki istraživači su pokušali da vide da li može pomoći ljudima sa drugim vrstama anksioznosti, kao što je socijalni anksiozni poremećaj (SAD). Do sada, međutim, izgleda da ima minimalne efekte (70).

Mnogi autori smatraju da se kod pacijenata koji su bili na terapiji selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i kod kojih je nastala seksualna disfunkcija, seksualna funkcija se ne vraća na početnu vrednost pre uzimanja leka nakon prestanka uzimanja SSRI. Stanje je poznato kao post-SSRI seksualna disfunkcija (PSSD) i najčešće se karakteriše gubitkom genitalnih senzacija, orgazmom bez zadovoljstva ili slabim orgazmom, gubitkom libida i erektilnom disfunkcijom. Seksualna disfunkcija nakon SSRI (PSSD) je jatrogeno stanje koje uključuje perzistenciju seksualnih neželjenih efekata nakon prekida uzimanja antidepresiva koji inhibiraju ponovno preuzimanje serotonina (71). Ova grupa pretežno uključuje selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitore ponovnog uzimanja serotonina-noradrenalina (SNRI) i neke triciklične antidepresive kao što su amitriptilin, klomipramin i imipramin.

Isto tako, jednostavno čekanje da se seksualni simptomi poboljšaju može biti efikasna strategija. Jedna studija je sugerisala da će se neželjeni efekti povući za 6 meseci kod otprilike 80% pacijenata, ali druge primećuju da se neželjeni efekti povlače za 6 meseci kod samo oko 10% pacijenata (72).

S obzirom na prevalenciju seksualne disfunkcije kod osoba sa depresijom, neophodno je da zdravstveni radnici daju potpunu procenu i objašnjenje potencijalnih neželjenih efekata farmakoterapije antidepresivima. Za seksualno aktivne pacijente kojima je potreban SSRI, preporučuje se da prvo probaju fluoksetin ili sertralin, jer oni imaju manju incidencu pojave seksualne disfunkcije. Paroksetin bi trebalo da bude poslednji antidepresiv kod izbora SSRI u terapiji depresije, jer ima najveću učestalost izazivanja seksualne disfunkcije. Kada se odabere SSRI, pacijenti treba da budu na najnižoj efektivnoj dozi kako bi se smanjio rizik od neželjenih efekata. Ako se seksualni neželjeni efekti pojave kod pacijenata koji su stabilizovani na SSRI, rešenja uključuju prelazak na alternativni antidepresiv ili dodavanje dodatnog antidepresiva (npr. bupropion) (62).

Šta treba izbegavati od suplemenata kod bolesnika na SSRI terapiji?

5HTP (5-hidroksitriptofan) može povećati rizik od serotoniniskog sindroma: Suplementi koji sadrže serotonin ili menjaju metabolizam serotonina, kao što je 5HTP (prekursor serotonina) ili kantarion mogu izazvati (potencijalno po život opasan) serotoniniski sindrom (73).

- Antikonvulzivni lekovi

Seksualna disfunkcija je čest komorbiditet kod ljudi sa epilepsijom koji negativno utiče na njihov kvalitet života. Skoro polovina muškaraca i žena sa epilepsijom ima seksualnu disfunkciju, ali u većini slučajeva to često ostaje neprimećeno. Velike varijacije u prijavljenim prevalencijama seksualne disfunkcije kod bolesnika sa epilepsijom su posledica značajne heterogenosti među studijama u pogledu populacije pacijenata, vrste i težine epilepsije, broja i vrste korišćenih lekova protiv napada i drugih terapijskih postupaka koji se koriste za procenu seksualne disfunkcije. Generalno, pacijenti sa nekontrolisanom epilepsijom, dužim trajanjem epilepsije, fokalnom epilepsijom, većom učestalošću napada i oni koji primaju enzimске i višestruke antiepileptike imaju veću verovatnoću da imaju seksualnu disfunkciju. Žene generalno imaju disfunkciju u domenu želje, dok muškarci obično imaju poremećaj uzbuđenja kao što su erektilna disfunkcija i prevremena ejakulacija (74).

Epileptična pražnjenja mogu uticati na funkciju osovine hipotalamus-hipofiza, a samim tim i nivo hormona koji su važni za seksualnu funkciju (Morris et al, 2005). Seksualna funkcija i nivo bioraspoloživog testosterona kod muškaraca koji se leče od epilepsije lamotriginom su uporedive sa kontrolnom grupom nelečenih pacijenata sa epilepsijom i vrednostima koje su značajno veće nego kod lečenih muškaraca sa karbamazepinom ili fenitoinom (Herzog et al, 2004). Orgazmička disfunkcija je česta kod pacijenata koji primaju karbamazepin, a gubitak seksualne želje je čest kod muškaraca koji se leče sa valproatom (Kuba et al, 2006). Postoje izveštaji o poboljšanju seksualne funkcije i pojave naglašene seksualne želje kod pacijenata lečenih lamotriginom (Gil-Nagel et al, 2006; Grabovska-Grzib et al, 2006). Ovo poboljšanje seksualne funkcije sa lamotriginom bi moglo biti rezultat poboljšanja epilepsije, promene u kvalitetu života, eliminacije neželjenih efekata drugih antiepileptika ili efekta lamotrigina koji stabilizuje raspoloženje. Ograničeni podaci sugerišu da noviji antiepileptici, uključujući okskarbazepin, lamotrigin i levetiracetam, ne uzrokuju ili minimalno izazivaju seksualnu disfunkciju. Depresija i anksioznost značajno doprinose seksualnoj disfunkciji kod bolesnika sa epilepsijom (74).

- Antiandrogeni

Antiandrogeni su klasa lekova koji ili inhibiraju proizvodnju androgena ili blokiraju signalizaciju androgenih receptora, sprečavajući androgene da posreduju u njihovim biološkim efektima u telu

Antiandrogeni su lekovi koji deluju vezivanjem za intracelularne androgene receptore, sprečavajući efekte endogenih androgena na ciljna tkiva kao što su testisi, folikuli dlake, hipotalamus, hipofiza, jajnici i prostate (*National Institutes of Health*). Antiandrogeni se koriste za različita hiperandrogena stanja kao što su akne, hirzutizam i parafilije, ali njihova glavna upotreba je u terapiji karcinoma prostate. Hemijski, antiandrogeni se dele na steroidne (kao što je ciproteron acetat) i nesteroidne (uključujući flutamid, nilutamid i bikalutamid). (75)

Antiandrogen je supstanca koja sprečava vezivanje androgena (muških polnih hormona) za proteine koji se nazivaju androgeni receptori, koji se nalaze u normalnim ćelijama prostate, nekim ćelijama karcinoma prostate i ćelijama nekih drugih tkiva (*National Cancer Institute*). Sprečavanje ovog vezivanja blokira efekte ovih hormona u telu. Lečenje antiandrogenima može sprečiti rast ćelija karcinoma prostate. Primeri antiandrogena koji se koriste za lečenje karcinoma prostate su apalutamid, bikalutamid, darolutamid, enzalutamid, flutamid i nilutamid. Antiandrogeni se takođe se nazivaju antagonistima androgenih receptora i blokatorima androgenih receptora (*National Cancer Institute*) (76).

Smatra se da androgeni modifikuju seksualno ponašanje modulacijom androgenih receptora (AR) unutar centralnog nervnog sistema. Modulacija je proces u kojem signal informacije menja drugi signal više frekvencije, takozvani nosilac, da bi se omogućio prenos. Antiandrogeni uzrokuju delimičnu ili skoro potpunu blokadu delovanja androgena inhibicijom proizvodnje ili antagonizacijom androgenih receptora (AR). Efekti nedostatka androgena na seksualnu aktivnost su promenljiva, u rasponu od potpunog gubitka do normalne funkcije. Studije na ljudima sugerišu da noćne erekcije tokom REM faze spavanja zavise od androgena, dok su erekcije nastale vizuelnom seksualnom stimulacijom androgen nezavisne. Istraživanja na životinjama, ukazuje da testosteron obnavlja aktivnost NOS, ali tretman finasteridom sprečava ovaj oporavak, što sugeriše da bi dihidrotestosteron (DHT) mogao biti važan androgen u tkivu penisa (77). Inhibitor 5- α -reduktaze, finasterid, je antiandrogen sa najmanjim uticajem na cirkulišući testosteron. U randomizovanim placebo kontrolisanim studijama pacijenti koji su bili na terapiji finasteridom (5 mg dnevno) zbog simptoma donjeg urinarnog trakta zbog benigne hiperplazije prostate, 3.4% se žalilo ED i 4.7% na smanjenu seksualnu želju u poređenju sa 1.7%, odnosno 1.3% u placebo grupi. (78) Kod muškaraca koji su lečeni zbog alopecije nižom dozom (1 mg/dnevno), nije primećena seksualna disfunkcija. (79)

Mnogo kompletnija ablacija androgena postiže se kompetitivnim antagonizam na AR, čime se sprečava transdukcija signala od testosterona i DHT. Nesteroidni lekovi kao što su flutamid i bikalutamid imaju relativno čiste efekte na AR. Steroidni antiandrogen ciproteron acetat takođe ima inhibitorni efekat na hipotalamus. Ovi lekovi su se koristili u palijativnom lečenju lokalno uznapredovalog i metastatskog karcinoma prostate, bilo samostalno ili u kombinaciji sa hormonom koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) agonist. Skoro potpuna deprivacija androgena postiže se medicinskom kastracijom sa LHRH agonistima, što rezultira gubitakom seksualne želje, koja je obično praćena i ED (80). To je objektivno potvrđeno praćenjem noćne tumescencije penisa (NPT) pre i posle početka terapije. (81).

- Statini

Statini (*inhibitori HMG-CoA reduktaze*) su klasa lekova koja se koristi za snižavanje nivoa holesterola inhibicijom enzima HMG-CoA reduktaza, koji ima centralnu ulogu u produkciji holesterola u jetri. Povišeni nivoi holesterola su povezani sa kardiovaskularnim bolestima. Statini su grupa lekova koji su efikasni u tretmanu holesterola i potencijalno mogu biti spasonosni. Oni su najpopularniji oblik lekova koji se koriste za smanjenje nivoa holesterola lipoproteina niske gustine (LDL) (koji je efektivno „loš“ holesterol). Holesterol se proizvodi u jetri i može biti i dobar (HDL) i loš (LDL). Kada se proizvodi previše lošeg holesterola, ona se može nakupiti u arterijama i ograničiti protok krvi. Statini smanjuju količinu LDL holesterola koju jetra proizvodi, čime se poboljšava protok krvi i smanjuju zdravstveni rizici kao što su krvni ugrušci i srčani udari. Statini su klasifikovani kao prirodni (lovastatin), polusintetički (simvastatin) i sintetički (atorvastatin, cerivastatin) i strukturno su heterogeni. Zbog toga statini mogu imati različite efekte na seksualnu funkciju, koji tek treba da se razjasne (82, 83).

Prilikom odlučivanja o odgovarajućoj terapiji statinima, nakon modifikacije životnog stila, važno je klasifikovati pacijente u dve kategorije, one kod kojih je potrebna primarna prevencija i one sa kliničkim dokazima kardiovaskularnih bolesti kod kojih je potrebna sekundarna prevencija. Trenutna preporuka je da se koriste statini visokog intenziteta za pacijente sa kliničkom aterosklerotskom bolešću i da se osigura da pacijenti imaju pristup lekovima i da se prati pridržavanje terapije. Za pacijente sa kliničkim dokazima kardiovaskularnih bolesti (sekundarna prevencija), za većinu pacijenata preporučuje se lečenje statinima visokog intenziteta prema smernicama Američkog udruženja za kardiologiju (American Heart Association-ACC/AHA) iz. (84) Za primarnu prevenciju, terapija statinima se preporučuje za pacijente sa holesterolom lipoproteina niske gustine (LDL-C) >190 mg/dL, kao i za pacijente sa dijabetesom. Za pacijente sa LDL-C između 70 i 189 mg/dL preporučuje se terapija statinima umerenog ili visokog intenziteta ako je 10-godišnji rizik od ateroskleroze $\geq 7,5\%$, a terapija statinima umerenog intenziteta za rizik između 5,0% i 7,4%. Ako je rizik manji od 5%, lečenje je individualizovano. (84) Kod pacijenata koji su netolerantni na statine, mogu se koristiti antitela na proprotein konvertazu subtilizin/keksin (PCSK9).

Statini mogu poboljšati erektilnu funkciju, jer je LDL-C povezan sa boljom funkcijom endotela, a dobra endotelna funkcija je važna za erekciju. Pored toga, statini mogu poboljšati endotelnu funkciju kroz „pleiotropne“ efekte, uključujući povećanu dostupnost azot-oksida, koji se smatra glavnim medijatorom erekcije penisa, smanjenim oksidativnim stresom i antioksidativnim efektima. Međutim, statini mogu narušiti erektilnu funkciju, jer blokiraju 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG CoA) reduktazu u ranoj fazi biosinteze holesterola i na taj način smanjuju stvaranje testosterona, koji je neophodan za normalnu seksualnu funkciju. Kosis i sar. su uradili meta-analizu randomizovanih studija o uticaju statina na erektilnu disfunkciju. U sistematskoj pretrazi MEDLINE-a, Web of Science, Cochrane baze podataka i ClinicalTrials.gov, identifikovali su 11 randomizovanih studija koje su bile uključene u meta-analizu. Rezultati su ukazali na klinički značajno poboljšanje erektilne funkcije mereno

Internacionalnim indeksom erektilne funkcije (IIEF). Statini su bili povezani sa poboljšanjem od 3,4 jedinice (95% interval poverenja [CI], 1,7–5,0; $p=0,0001$) u poređenju sa kontrolom. Ograničenja ove studije bili su mali broj ispitanika (713 pacijenata) koji je uključivao analizu, kratko trajanje praćenja, medijana 3 meseca, prosečno $4,2 \pm 3$ meseca, kao i moguća pristrasnost objavljivanja. Nedavno objavljeni izveštaj Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3), gde Džozef i saradnici (59) izveštavaju o efektu rosuvastatina na erektilnu funkciju u poređenju sa placebom. Ova studija je obuhvatila 2.153 pacijenta, sa 5,8 godina praćenja (tri puta više pacijenata i više od 15 puta prosečnog praćenja) u odnosu na prethodnu meta-analizu Kostisa i sar. U HOPE-3, rosuvastatin je bio povezan sa malim poboljšanjem IIEF-a u poređenju sa placebom. U rezimeu, podaci iz trenutno dostupnih, randomizovanih studija ukazuju na malo poboljšanje erektilne funkcije sa statinima. To implicira da su potrebne dalje studije o korelaciji erektilne funkcije i statina (85). Funkcionalno, statini poboljšavaju endotelnu funkciju tako što smanjuju dejstvo oksidisanog lipoproteina niske gustine (LDL) na endotelne ćelije, što dovodi do povećanja aktivnosti NO. Nekoliko studija je otkrilo da statini mogu brzo da poboljšaju funkciju endotela, čak i pre promene lipidnog profila. Međutim, pokazalo se da povišen holesterol u serumu i smanjenje nivoa lipoproteina visoke gustine (HDL) su povezani sa povećanim rizikom od ED. Međutim, nije utvrđeno da li korekcija dislipidemije može smanjiti rizik od razvoja ED. Pored toga, prijavljeno je da je terapija statinima bila povezana sa smanjenim nivoima testosterona, pa čak i simptomima hipogonadizma. (86) Na osnovu prethodno navedenih podataka, otvorena je debata o efektima lekova za snižavanje lipida na kvalitet erekcije.

- Antagonisti histaminskih H2 receptora.

Široko rasprostranjena klinička upotreba H2 antagonista za peptički ulkus je povezana sa izveštajima o impotenciji. Histamin je vazoaaktivni amin koji se endogeno proizvodi u mnogim organima uključujući i penis. Identifikovana su 3 podtipa histaminskih receptora (H1, H2 i H3). Međutim, uloga i funkcija histamina u fiziologiji kavernoznog tela su slabo rasvetljeni (shvaćeni). (87) Mehanizam dejstva H2RA: smanjuju sekreciju želudačne kiseline reverzibilnim vezivanjem za histaminske H2 receptore koji se nalaze na parijetalnim ćelijama želuca, čime inhibiraju vezivanje i aktivnost endogenog liganda histamina. H2 blokatori stoga funkcionišu kao kompetitivni antagonisti. Cimetidin i ranitidin su često korišćeni lekovi za profilaksu i lečenje ulkusne bolesti (88). Izveštaji o slučajevima sugerišu da je cimetidin povezan sa ED. Jedna studija na životinjama in vitro sugeriše da je H2 stimulacija receptora izaziva kavernoznu relaksaciju, verovatno preko endotelnog oslobađanja NO (77). H2 blokatori mogu izazvati erektilnu disfunkciju, smanjen libido, smanjiti broj spermatozoida kao i povećanje grudi kod muškaraca) kada se uzimaju u visokim dozama tokom dužeg vremenskog perioda.

9. Duvan i erektilna disfunkcija

Pušenje cigareta može izazvati vazokonstrikciju penisnih krvnih sudova i venski gubitak tokom erekcije penisa zbog njegovog kontraktilnog efekta na kavernozne glatke mišiće (89). U NPT studiji na pušačima cigareta, Hirškovici i njegove kolege (1992) su prijavili inverznu korelaciju između noćnih erekcija (i rigidnost i trajanje) i broja cigareta dnevno: Muškarci koji su pušili više od 40 cigareta imali su najslabije i najkraće noćne erekcije (90). Pasivno pušenje je povezano sa malim, statistički beznačajnim povećanjem rizika od ED (91). Pušenje cigareta je bilo povezano sa lošijim seksualnim zdravljem u poređenju sa nepušačima, dok su bivši pušači imali bolju erektilnu funkciju i libido od sadašnjih pušača. Prestanak pušenja može poboljšati seksualno zdravlje muškaraca i savetovanje o prestanku pušenja može se razmotriti u vreme procene seksualnog zdravlja. (92)

10. Opijati / opiodi i seksualna disfunkcija

Seksualna disfunkcija izazvana opioidima (OISD) registrovana je kod polovine hroničnih korisnika opioida. Patofiziologija OISD je još uvek predmet istraživanja, i može uključivati poremećaje endokrinog i nervnog sistema.

Opioidni analgetici ostaju fundamentalni i često se koriste u lečenju bolova kod bolesnika koji boluju od kancera. Međutim, oni utiču na seksualnu funkciju prvenstveno zbog njihovog delovanja na osovinu hipotalamus–hipofiza–gonada. Mogući su i drugi mehanizmi kao što je uticaj na centralni i periferni nervni sistem. Seksualna disfunkcija izazvana opioidima uključuje: erektilnu disfunkciju, nedostatak želje i uzbuđenja, poremećaj orgazma i smanjeno ukupno seksualno zadovoljstvo. Relativni rizik od seksualne disfunkcije kod pacijenata koji su na hroničnoj opioidnoj terapiji i zavisnika od opioida povećao se dva puta u velikoj meta-analizi. Opioidi se razlikuju po svom potencijalu da izazovu seksualne disfunkcije. Delimični agonisti i opioidi kratkog dejstva mogu verovatno u manjoj meri izazvati seksualnu disfunkciju. Nekoliko farmaceutskih terapija se pokazalo efikasnim: terapija testosteronom, inhibitori PDE5, bupropion, trazodon, opioidni antagonisti i lekovi biljnog porekla kao što su Rosa damascena i ginseng. Nefarmakološke opcije, kao što su psihoseksualne ili fizičke terapije, takođe treba razmotriti. Jedna od opcija lečenja takođe može biti izbor opioida za koji je manje verovatno da će izazvati seksualnu disfunkciju, ali su neophodna dalja istraživanja.

Međutim, dokazi su oskudni. Dalja istraživanja su neophodna da bi se istražio problem seksualnosti kod pacijenata sa kancerom i uloga opioida u izazivanju seksualne disfunkcije. (93)

11. Alkoholi i seksualna disfunkcija

Ovaj pregled ima za cilj da razmotri dva suprotstavljena pogleda na efekat alkohola na seksualni odgovor (seksualno ponašanje) u svetlu trenutnih istraživanja. Vredno je pažnje da je tek u poslednjih decenija došlo do intenzivnog, ozbiljnog naučnog napora da razotkrije precizan odnos između alkohola i seksa.

Alkoholna pića (etil alkohol ili etanol), duvan i kofein su psihoaktivne supstance koje se najčešće koriste od pamtiveka. Ljudi konzumiraju alkohol iz brojnih razloga, i u različitim društvenim i kulturnim kontekstima. Razlozi konzumacije alkohola mogu biti: iz zadovoljstva ili opuštanja, zbog promene raspoloženja, povećane kreativnosti, intoksikacije, zavisnosti, zaboravljanje tuge ili za gašenje žeđi. Alkohol se uvek uzima oralno u obliku piva, vina i destilovanih žestokih pića.

Tradicionalno, alkohol se širom sveta smatra moćnim fasilitatorom, promoterom, dezinhibitorom i zajedničkim pratiocem seksualnog ponašanja. U ovom kontekstu, alkohol ostaje standardni lek za seksualno inhibirane i nesposobne, kao i za uživanje. Ima reputaciju afrodizijačkih kvaliteta i među korisnicima i među nasilnicima. Međutim, zajedno sa svojim poznatim moćima kao seksualni pojačivač, neki alkohol takođe smatraju potencijalno destruktivnim i štetnim za seksualnu reakciju kada se uzima u prevelikoj količini. (94)

Čuveni britanski dramaturg Vilijam Šekspir je tvrdio da: „Alkohol izaziva želju, ali oduzima predstavu“. Dejstvo alkohola na seksualno ponašanje zanima ljude od davnina. Mnogi mitovi i verovanja o alkoholu evoluirali su vekovima. Pre prvih naučnih radova, uobičajena literatura i pozorište su isticali kontroverzne efekte ovog napitka na seksualne odnose. Nedavna istraživanja pokazuju da male količine alkohola ne utiču na seksualno ponašanje, za razliku od popularnog verovanja o poboljšanju seksualnog učinka i uzbuđenja. Sa unosom umerene do velike količine alkohola, muške i ženske seksualne aktivnosti su narušene i karakterišu ih smanjena osetljivost, gubitak seksualne želje i odloženi ili odsutni orgazam i ejakulacija. Alkohol je često uključen u seksualne napade, ali izgleda da je više povezan sa poremećajem ličnosti sa impulsivnošću. U skladu sa teorijom o alkoholnoj kratkovidnosti, muškarci pod uticajem alkohola pokazuju nižu kontrolu svoje seksualne želje i impulsa, kao i veću pogrešnu percepciju ponašanja žena. Faktori životne sredine takođe mogu biti uključeni u

seksualnu agresiju. Seksualno rizično ponašanje takođe podstiče alkohol. Međutim, ovi podaci su kontroverzni i uključuju druge faktore kao što su ličnost pojedinca, socio-kulturni uticaj ili programi u vezi sa prevencijom. Uprkos negativnoj povezanosti alkohola i seksualnog ponašanja, studije su i dalje kontroverzne o efektima alkohola. Prijavljena su mnoga metodološka ograničenja tako da je generalizacija rezultata trenutno opasna. Još uvek je potrebno mnogo napora da bi se tačno razumela veza između alkohola i seksualnosti. (95, 96)

Hronični alkoholičari, kao rezultat bolesti jetre i alkoholizma per se, razvijaju neplodnost, atrofiju gonada, hipoandrogenizaciju i feminizaciju. Abnormalnosti u osovini hipotalamus-hipofiza-gonada kao posledica alkoholizma uključuju hiperprolaktinemiju, suprimiranu sekreciju gonadotropina u plazmi i gubitak rezerve gonadotropina. (97)

Konsumacija alkoholnih pića je uobičajena karakteristika svakodnevnog života savremenog čoveka, koja utiče na krvni pritisak, mokraćnu kiselinu i trombogenezu, a takođe izgleda da predstavlja faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, kako povoljno tako i nepovoljno. Prekomerna potrošnja etanola je povezana sa mnogim medicinskim poremećajima, uključujući cirozu jetre, kardiomiopatiju, lošim opštim zdravstvenim stanjem i neuhranjenošću (98). S druge strane, epidemiološke studije su pokazale da dnevna mala do umerena konzumacija alkohola daje kardioprotektivnu korist i smanjuje oboljevanje i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Kombinacija zaštitnih i štetnih uticaja konzumiranja alkohola rezultira krivom mortaliteta u obliku slova J. (99, 100)

Ljudi mogu koristiti alkohol i druge supstance da bi se uhvatili u koštac sa anksioznošću seksualnih performansi, poboljšali seksualni učinak ili prevazišli seksualnu disfunkciju. Studija Svetske zdravstvene organizacije o alkoholu i visokorizičnom seksualnom ponašanju objavila je da je 12% muškaraca u opštoj populaciji konzumiralo alkohol pre prvog seksualnog odnosa zbog uočenog pozitivnog efekta alkohola na poboljšanje seksualnog zadovoljstva. Štaviše, alkohol se obično koristio pre odnosa sa komercijalnim seksualnim radnicima. Međutim, dugoročno gledano, zloupotreba supstanci može negativno uticati na seksualno funkcionisanje i može dovesti do pojave seksualnih poremećaja (101). Seksolozi su svesni biološke osnove za seksualnu disfunkciju kod alkoholičara, pri čemu je konzumacija alkohola glavni faktor u etiopatogenezi takvih problema. Savetnici za alkoholizam postaju svesni da seksualne disfunkcije mogu doprineti iniciranju početku alkoholizma i faktor su recidiva kod alkoholičara-bolesnika, a samim tim i da lečenje alkoholizma treba da se bavi seksualnim pitanjima (102).

Koncentracija alkohola u krvi dostiže svoj maksimum oko 30–45 minuta nakon konzumiranja jednog standardnog pića. Uglavnom je potrebno oko sat vremena da telo očisti jedno standardno piće, iako to varira od osobe do osobe. Hrana u stomaku smanjuje brzinu apsorpcije alkohola u krvotok. Trenutni efekti alkohola se ispoljavaju u mozgu obično u roku od oko 5 minuta posle popijenog alkoholnog pića. Efekti se ogledaju u osećanju opuštenosti, blagostanja i gubitka inhibicija. Ako se unos alkohola povećava, ovi efekti postaju neprijatni i štetni, kao što je pospanost, gubitak ravnoteže, mučnina i povraćanje. Akutni efekti etanola na ponašanje varira među pojedincima u odnosu na mnoge faktore kao što su doza, brzina pijenja, pol, telesna težina, nivo alkohola u krvi i vreme od prethodne doze. Veoma mala količine etanola može se izlučiti nepromenjen preko urina, znoja i disanja, dok se većina metabolizuje do acetaldehida enzimom alkoholnom dehidrogenazom u jetri. Etanol izaziva različite vrste tolerancije. Metabolička tolerancija se javlja i ogleda se u povećanju metaboličkih enzima, što rezultira povećanjem doze alkohola ili je potrebna češća upotreba alkohola za dobijanje željenih psihofarmakoloških efekta. Efekti etanola se uveliko razlikuju među pojedincima zbog genetske varijacije ovih metaboličkih enzima (103).

Etanol povećava inhibitornu aktivnost koju ostvaruje preko receptora gama-aminobuterne kiseline-A koji uključuje motoričku inkoordinaciju, anksiolizu i sedaciju kod ljudi. Alkohol takođe smanjuje

ekscitatornu aktivnost posredovanu glutamatnim receptorima, posebno NMDA (N-metil D-aspartat) receptori (69). Ova dva mehanizma zajedno doprinose opštem sedativnom dejstvu alkohola i oštećenju pamćenja u periodima intoksikacije. Pored efekata na receptore centralnog nervnog sistema, alkohol suprimira oslobađanje gonadotropina i antidiuretskog hormona iz hipofize, te može biti udružen sa hipogonadizmom i hipovolemijskim šokom. Hronična zloupotreba alkohola može izazvati atrofiju testisa, inhibiciju proizvodnje testosterona i oštećenje spermatogeneze. Pored toga alkohol ima i direktnu oksidativnu toksičnost na spermatogenezu (103).

Postoje različiti istraživački teorijski koncepti u vezi odnosa između zloupotrebe alkohola i seksualne disfunkcije. Biološki koncepti naglašavaju neurološka oštećenja ili endokrinološke abnormalnosti, dok psihološki koncepti opisuju važnost partnerskih sukoba i druge psihološke mehanizme koji generalno održavaju seksualnu disfunkciju (104).

11.1 Epidemiologija seksualne disfunkcije usled alkohola

Seksualne disfunkcije se kreću u rasponu od 8% do 58% i često su registrovane kod muškaraca koji su hronični alkoholičari. Lemere i Smith su ustanovili da je 8% od 17.000 lečenih pacijenata od alkoholizma imali ED, a prevalencija nedostatka seksualne želje se kretala od 31% do 58% kod hroničnih alkoholičara. Vhalley je registrovao ED kod 54% hospitalizovanih alkoholičara, u odnosu na 24% zdravih pacijenata sa ED u kontrolnoj grupi (104).

Jensen je izvestio da je 63% oženjenih muškaraca alkoholičara je imalo neku vrstu seksualne disfunkcije, posebno nedostatak seksualne želje, u odnosu na 10% muškaraca u kontrolnoj grupi ispitanika (104). Arackal i Benegal ispitujući hospitalizovane pacijente na lečenju od alkoholizma registrovali su 72 % pacijenata sa seksualnom disfunkcijom. U odnosu na tip seksualne disfunkcije, 37,5% pacijenata je imalo prevremenu ejakulaciju, 36% imalo nisku seksualnu želju, ED je prijavilo 33,3% pacijenata, 14,58% imalo je nedostatak zadovoljstva u trenutku ejakulacije (anorgazmiju) i 10,41% je imalo inhibiranu ili odloženu ejakulaciju (104). Utvrđeno je da je ED značajno veća kod muškaraca koji konzumiraju više od tri standardne jedinice alkohola (12 g etanola) dnevno. Različiti autori su u svojim ispitivanjima hroničnih alkoholičara registrovali signifikantnu koegzistenciju ED i hipoaktivne seksualne želje. Schiavi i sar. nisu uspjeli da pronađu nikakvu značajnu razliku u seksualnoj disfunkciji između alkoholičara koji apstiniraju 2-3 meseca u poređenju sa bezalkoholnom kontrolnom grupom, spekušući da je alkoholom izazvana seksualna disfunkcija reverzibilna sa abstinencijom (104).

Uprkos dokazima koji govore suprotno, muškarci često nastavljaju da veruju da im alkohol pojačava seksualnu funkciju. Ovi podaci ilustruju teškoću u pomirenju objektivnih i subjektivnih informacija o seksualnom ponašanju. Rubin i Henson su zaključili da muškarci veruju da većom konzumacijom alkohola mogu poboljšati seksualne sposobnosti produženjem faze uzbuđenja odnosno erekcije i tako povećati raspoloživo vreme za seksualnu stimulaciju svog partnera i verovatnoću da će doživeti orgazam. O'Farrell i saradnici su utvrdili da muškarci alkoholičari imaju tri puta veću prevalenciju ozbiljne ED od demografski slične populacije nealkoholičara (104). Hronična i dugotrajna upotreba alkohola direktno ili indirektno utiče na skoro svaki sistem odnosno organ u telu čoveka. ED i srčana oboljenja imaju iste kardiovaskularne faktore rizika, a uzimajući u obzir poznate hronične citotoksične efekte alkohola na funkciju jetre i imunitet organizma, narušava se opšte zdravlje hroničnog alkoholičara. Prema tome, narušeno opšte zdravlje može biti posrednik između konzumacije alkohola i ED (103). Ovaj odnos u obliku slova J može objasniti zašto su studije pokazale štetne efekte teškog alkoholizma na erektilnu funkciju. Snider i Karacan su merili noćnu tumescenciju penisa na uzorku od 26 muškaraca alkoholičara koji prolaze kroz detoksikaciju. Otkrili su da je veća verovatnoća da muškarci alkoholičari imaju manje, sporije i manje čvrste noćne erekcije u odnosu na nealkoholičare (103).

11.2 Uticaj količine(doze) alkohola na seksualnu funkciju

- Male doze alkohola mogu izazvati: oslobađanje inhibicije i povećanje agresije, povećanje seksualne želje, povećano uzbuđenje, kontrolu preuranjene ejakulacije i smanjenu tumescenciju penisa.
- Umerene doze alkohola mogu izazvati: dužu predigru, povećano vreme do erekcije, teškoće u održavanju erekcije, neizvesni orgazam i smanjenu tumescenciju penisa.
- Velike doze alkohola mogu izazvati: erektilnu i ejakulatornu disfunkciju, nepromišljenost, neprijatnu ejakulaciju i agresivnost.

Hronični alkoholizam može dovesti do gubitka libida, gubitka seksualnog zadovoljstva, erektilne disfunkcije, insuficijencije testosterona, neplodnosti, ginekomastije, smanjene dlakavosti na telu i smanjenja testisa (104).

Cheng i saradnici su istraživali rizik od razvoja ED koji je povezan sa različitim nivoima konzumacije alkohola putem meta-analize (82). Registrovali su da je redovna konzumacija alkohola bila negativno povezana sa ED (OR=0,79; 99% interval poverenja (CI):0,67-0,92; $P<0,001$). Konzumacija 8 ili više pića nedeljno značajno je smanjila rizik od ED (OR=0,85; 99% CI, 0,73-0,99; $P=0,007$), ali konzumacija manje alkohola (1-7 pića nedeljno) nije bila značajna (OR =0,73; 99% CI, 0,44, 1,20; Begov i Egerov test nisu otkrili značajnu pristrasnost publikacije. Procene u analizama osetljivosti su učinjene beznačajnim kada je korišćena definicija Međunarodnog indeksa erektilne funkcije i kada je statističko prilagođavanje izvršeno samo za uzrast. Meta-analiza studija preseka dala je zaštitnu povezanost alkohola sa ED, ali dve kohortne studije nisu pokazale nikakve značajne nalaze za konzumaciju alkohola. Zaključak i preporuka ove meta analize je da je potrebno više istraživanja da bi se potvrdilo da li alkohol ima protektivnu ulogu i da li je povezan sa razvojem ED (105).

Kumar Acharya i saradnici u studiji preseka ispitivali su seksualnu funkciju kod vanbolničkih hroničnih alhoholičara korišćenjem validiranih upitnika za seksualnu disfunkciju i upitnika jačine zavisnosti od alkohola (Sexual dysfunction checklist, constructed by Arackal and Benegal; The Leeds dependence questionnaire). Studija je ukazala da je seksualna disfunkcija bila značajno i pozitivno povezana sa trajanjem, dnevnim količinom konzumiranog alkohola i jačinom zavisnosti od alkohola (106).

Najčešća seksualna disfunkcija prijavljena u studiji Yadav i saradnika bila je smanjeno seksualno zadovoljstvo (71,8% ispitanika), praćeno hipoaktivnom seksualnom željom (61,5%ispitanika). Ovi nalazi naglašavaju činjenicu da alhohol pored erektilne disfunkcije značajno kompromituje skoro sve domene seksualnog funkcionisanja (107). Lemere i Smith smatraju da seksualna disfunkcija kod alhoholičara nije ni psihološki, ni hormonski defekt, već je posledica destruktivnog dejstva alkohola na neurogeni refleksni luk koji je uključen u proces erekcije. Oštećenje može biti ireverzibilno, zbog čega neki muškarci nisu u stanju da ponovo steknu potenciju (108). Sung Čul Kam je istraživao akutne efekte etil alkohola na tonus tkiva korpus kavernozuma, kao i na intracelularnu koncentraciju kalcijuma (Ca^{2+}) i aktivnost kalijumovih [K] kanala glatkih mišića korpus kavernozuma (85). Etil alkohol je indukovao kontinuirano povećanje [Ca^{2+}] na način koji zavisi od doze. Ekstracelularna primena etil alkohola značajno povećava K^{+} struje u celoj ćeliji na način koji zavisi od koncentracije. Etil alkohol povećava aktivnost kanala povećavajući koncentraciju kalcijuma [Ca^{2+}]. Ovakav nalaz sugeriše da povećan tonus glatkih mišićnih ćelija korpus kavernozuma uzrokovan etil alkoholom može biti jedan od mehanizama ED nakon obilnog unošenja alkohola (109).

Li i saradnici su ispitivali (istraživali) povezanost izmedju konzumacije alkohola i rizika za nastanak ED u meta analizi koja je obuhvatala 46 studija i 216.461 učesnika. U zaključku ove meta analize notiran je odnos u obliku slova J između konzumiranja alkohola i rizika od ED. Alkohol treba uzimati u umerenim količinama kako bi se postigao dvostruki efekat dezinhibicije i relaksacije (opuštanja). Ova

meta-analiza je pokazala da je redovna konzumacija alkohola značajno povezana sa smanjenim rizikom od ED. Isto tako, pronađena je nelinearna povezanost prilikom analize doze i odgovora između konzumacije alkohola i rizika od ED, a rizik se brzo povećao u uslovima unosa velike količine alkohola. Ako se alkohol konzumira hronično, može izazvati vaskularna oštećenja. Alkohol i druge droge deluju na limbičko-hipotalamusne hedonističke motivacione puteve koji služe osnovnim biološkim funkcijama uključujući seksualno ponašanje. Oni takođe mogu imati niz drugih fizioloških i psiholoških efekata na seksualnu funkciju. Njihova upotreba može biti povezana sa rizičnim ili štetnim seksualnim ponašanjem. Farmakoterapije koje se obično koriste u lečenju zavisnosti, uključujući opioidne farmakoterapije, sedative/hipnotike, antidepresive i antipsihotike, mogu negativno uticati na seksualnu funkciju. Isto tako, uobičajeni psihološki i fizički komorbiditeti kod ljudi sa bolestima zavisnosti mogu izazvati seksualnu disfunkciju (110).

The Health Professionals Follow-up Study (HPFS) studija preseka uključila je 31 742 muškarca starosti 53–90 i verovatno je bila najveća studija preseka o ED do danas. Multivarijantno prilagođen relativni rizik (RR) za ED je smanjen sa umerenim nivoom konzumacije alkohola. Registrovani RR su bili 1,0 (0,9–1,2), 0,9 (0,8–1,0), 0,8 (0,7–1,0) i 1,0 (0,8–1,2) za 0,1–4,9, 5,0–14,9, 15–29,9, $\geq 30,0$ g/dan konzumacije alkohola nakon prilagođavanja komorbiditeta, lekova, pušačkog statusa, fizičke aktivnosti, gledanja televizije, indeksa telesne mase (BMI) i drugih faktora (111).

HPFS prospektivna kohortna studija je pokazala nezavisni efekt fizičke aktivnosti (RR 0,7, 95% CI, 0,7–0,8), gojaznosti (multivarijantni RR 1,9, 95% CI, 1,6–2,2) i pušenja (RR 1,5, 95% CI, 1,3–1,7) na razvoj ED. Oko 51 529 zdravstvenih radnika muškog pola je regrutovano na početku, nakon uključivanja onih koji su bili zdravi na početku i isključivanja onih koji su bili izgubljeni zbog praćenja, te je uključeno 22 086 muškaraca u analizi. Nije registrovana (pronađena) značajna razlika u riziku od razvoja ED u svim kategorijama konzumiranja alkohola: multivarijantni prilagođen RR 1,0 (0,9–1,1), 1,0 (0,9–1,1), 1,0 (0,9–1,1) i 1,1 (1,0–1,2), za 0,1–4,9, 5,0–14,9, 15–29,9, $\geq 30,0$ g/ dan konzumiranja alkohola. Statistička prilagođavanja su napravljena za godine, bračno stanje, pušenje, alkohol i BMI. Odnos između konzumiranja alkohola i ED je složen. Konzumacija alkohola često prethodi seksualnom odnosu (seksualnoj aktivnosti) i obično se veruje da je alkohol snažan seksualni facilitator i afrodizijak zbog svoje osobine da ima dezinhibicioni efekat. Isto tako, alkohol se odavno smatra faktorom rizika za ED. Ipak, većina epidemioloških populacionih studija su stalno ukazivale da odnos između konzumacije alkohola i koronarne arterijske bolesti (CAD) i erektilne funkcije je u obliku slova J, tj. umerena konzumacija alkohola pruža najveću zaštitu, a veća konzumacija doprinosi poremećaju erektilne funkcije (112).

Prospektivna studija o starenju muškaraca u Masačusetsu (The Massachusetts Male Aging Study) je ispitala uticaj različitog stepena konzumiranja alkohola, praćenjem 513 muškaraca bez ED na početku studije. Na kraju studije rezultati su pokazali da nema značajne razlike u učestalosti ED među ispitanicima, nakon prilagođavanja ostalim faktorima rizika (113).

Anketa o zdravlju zajednice u Bostonu (The Boston Area Community Health Survey) je u prospektivnoj studiji ispitala uticaj gojaznosti, fizičke aktivnosti, upotrebe alkohola i pušenja na razvoj erektilne disfunkcije (91). U ovoj studiji kohorta zdravstvenih radnika je praćena i uključivala je 22.086 muškaraca iz Sjedinjenih Američkih Država od 40 do 75 godina. Pokazalo se da nepušenje, umeren unos alkohola, održavanje idealne telesne težine i bavljenje fizičkom aktivnošću smanjuju rizik od dijabetesa, kardiovaskularnih i hroničnih bolesti. Studija je pokazala da je značajno manja verovatnoća za nastanak umerene do teške ED sa upotrebom alkohola od jednog do tri pića dnevno (112).

Zaključak: Alkohol u malim količinama deluje “proerektilno”, poboljšava erekciju i seksualni nagon zbog njegovog vazodilatatornog efekta i supresije anksioznosti. Međutim, velike količine mogu izazvati centralnu sedaciju, smanjen libido i prolaznu ED.

11.3 Sindrom alhoholne feminizacije

Sindrom alhoholne feminizacije je poseban, određeni sindrom feminizacije povezan sa uznapređovalom bolešću alhoholne jetre koji se dijagnostikuje kod nekih hroničnih alkoholičara muškog pola. Kliničke karakteristike muškaraca sa ovim problemom su: erektilna disfunkcija, atrofija testisa i ginekomastija u različitom stepenu. Dva međusobno povezana procesa su odgovorna za ove efekte: hipoandrogenizacija, patološki pad produkcije androgena, što dovodi do smanjenja nivoa testosterona i hiperestrogenizacija, prekomerni nivoi estrona, estradiola i prolaktina, što dovodi do različitog stepena feminizacije (114).

11.4 Poremećaj upotrebe alkohola (Alcohol use disorder - AUD)

Poremećaj upotrebe alkohola (Alcohol use disorder - AUD) je zdravstveno stanje koje karakteriše smanjena sposobnost zaustavljanja ili kontrole upotrebe alkohola uprkos negativnim društvenim, profesionalnim ili zdravstvenim posledicama. To stanje neki ljudi nazivaju zloupotrebom alkohola, zavisnošću od alkohola, alkoholna adikcija i kolokvijalnim terminom alkoholizam. Uzimajući u obzir poremećaj mozga, AUD može biti blaga, umerena ili teška. Trajne promene u mozgu izazvane zloupotrebom alkohola održavaju AUD i čine pojedince podložnim recidivu. Dobra vest je da bez obzira koliko ozbiljan problem može izgledati, tretman zasnovan na dokazima sa bihejvioralnim terapijama, grupama uzajamne podrške i/ili lekovima može pomoći ljudima sa AUD da postignu i održe oporavak. Nacionalna istraživanja u Americi pokazuju da milioni Amerikanaca imaju AUD (115).

11.5 Alkoholizam: njegov uticaj na funkciju osovine hipotalamus-hipofiza- gonada

Značajni dokazi ukazuju da zloupotreba alkohola dovodi do kliničkih abnormalnosti jednog od najvažnijih sistema tela, endokrinog sistema. Ovaj sistem obezbeđuje pravilnu komunikaciju između različitih organa, u kontaktu je sa imunološkim i nervnim sistemom i neophodan je za održavanje konstantnog unutrašnjeg okruženja (92). Endokrini sistem uključuje osovinu hipotalamus–hipofiza–nadbubrežne žlezde, osovinu hipotalamus–hipofiza–gonada, osovinu hipotalamus–hipofiza–tireoidna žlezda, osovinu hipotalamus–hipofiza–hormon rasta/insulinu sličan faktor rasta–1 i hipotalamus–posteriornu hipofiznu osovinu, kao i druge izvore hormona, kao što su endokrini pankreas i endokrino masno tkivo. Zloupotreba alkohola narušava sve ove sisteme i uzrokuje hormonske poremećaje koji mogu rezultirati različitim poremećajima, kao što su netolerancija na stres, reproduktivna disfunkcija, probleme sa štitnom žlezdom, imunološke abnormalnosti, psihičke poremećaje i poremećaje ponašanja (116). Zajedno sa nervnim sistemom, endokrini sistem je neophodan za kontrolu protoka informacija između različitih organa i ćelija tela. Nervni sistem je odgovoran za brzi prenos informacija između različitih delova tela, dok endokrini sistem, koji se sastoji od složenog sistema žlezda koje proizvode i luče hormone direktno u krvotok, ima dugotrajnije delovanje. Zajedno, nervni sistem i endokrini sistem obezbeđuju pravilnu komunikaciju između različitih organa tela kako bi se održalo konstantno unutrašnje okruženje, koje se naziva i homeostaza (116). Gotovo svaki organ i ćelija u telu su pogođeni endokrinim sistemom. Njegovi hormoni kontrolišu metabolizam i nivo energije, ravnotežu elektrolita, rast i razvoj i reprodukciju. Endokrini sistem je takođe od suštinskog značaja, jer omogućava telu da reaguje na odgovarajući način sa promenama u unutrašnjem ili spoljašnjem okruženju (npr. promene u telesnoj temperaturi ili u sastavu elektrolita u telesnim tečnostima), kao i da reaguje na stres i povrede. Alkoholna intoksikacija izaziva hormonalne poremećaje koji mogu poremetiti sposobnost tela da održi homeostazu i na kraju mogu dovesti do različitih poremećaja, kao što su kardiovaskularne bolesti, reproduktivni deficiti, imunološka disfunkcija, određeni karcinomi, bolesti kostiju, psihičkih poremećaja i poremećaja ponašanja (116).

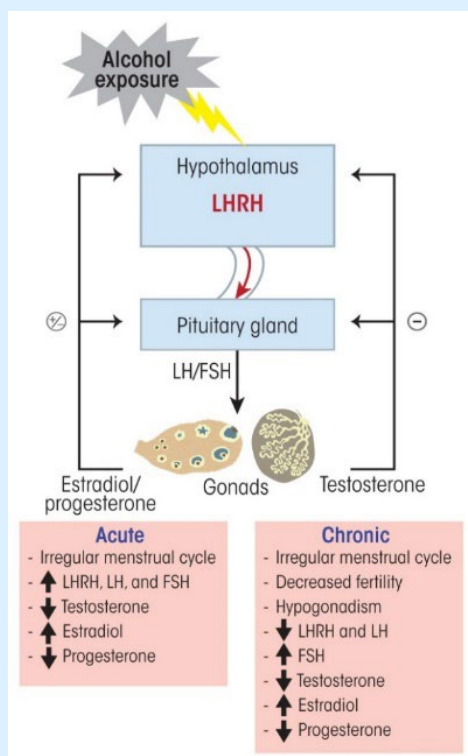
- Normalno funkcionisanje HPG ose

Reproduktivnu funkciju reguliše kaskada događaja koji su pod kontrolom HPG ose. Hipotalamus proizvodi i luči LHRH, koji se takođe naziva gonadotropin-oslobađajući hormon, u portalnu mrežu hipotalamus-hipofiza. U prednjoj hipofizi, LHRH stimuliše proizvodnju i lučenje FSH i LH iz gonadotropnih ćelija u opštu cirkulaciju. Ovi gonadotropini regulišu razvoj folikula (tj. folikulogenezu) kod žena i sperme (tj. spermatogenezu) kod muškaraca. Štaviše, svakog meseca tokom folikularne faze menstrualnog ciklusa, FSH stimuliše razvoj dominantnog folikula u jajniku, koji zatim proizvodi i luči hormon estradiol. Porast estradiola putem mehanizma povratne sprege je odgovoran za porast nivoa LH i FSH koji se javlja sredinom menstrualnog ciklusa. LH zatim indukuje ovulaciju i razvoj žutog tela, koje zauzvrat proizvodi i luči progesteron, važan hormon koji pomaže u održavanju trudnoće. U testisima, nasuprot tome, LH stimuliše proizvodnju i oslobađanje testosterona, dok FSH kontroliše spermatogenezu. Funkcija HPG ose se kontroliše putem mehanizama povratne sprege, gde testosteron, estrogen i progesteron kontrolišu sopstvenu proizvodnju delujući na hipotalamus i prednju hipofizu da inhibiraju ili stimulišu oslobađanje LHRH, LH i FSH (116).

- Uticaj alkohola na hipotalamus–hipofiza–gonada (HPG) osovina

Brojne studije su dokumentovale različite štetne efekte alkohola na osovini hipotalamus–hipofiza–gonada (HPG) i njene hormone (Slika 10). Nastala disfunkcija HPG-a primećena kod ljudi sa AUD može biti povezana sa različitim ishodima, uključujući smanjen libido, neplodnost i atrofiju gonada. Takođe je važno napomenuti da ovi štetni efekti nisu ograničeni samo na odrasle osobe koje piju, već mogu uticati i na adolescente u pubertetu koji počinju da konzumiraju alkohol. Kod žena, upotreba alkohola može izazvati mnoštvo reproduktivnih poremećaja, kao što su nepravilni menstrualni ciklusi, odsustvo ovulacije (tj. anovulacija), povećan rizik od spontanih pobačaja i rana menopauza. Unos alkohola, čak i samo pet pića nedeljno, bio je povezan sa smanjenom plodnošću kod zdravih žena starosti 20–35 godina. Takođe, studije su pokazale da unos alkohola konstantno izaziva povećanje nivoa estradiola kod ljudi (116).

Opsežna istraživanja na životinjama i ljudima takođe su dokumentovala štetne efekte alkohola na reproduktivnu funkciju muškaraca, uključujući smanjen nivo testosterona. Akutni unos alkohola smanjio je cirkulišuće nivoe LH i testosterona kao rezultat smanjenog oslobađanja LHRH hipotalamusa. Nasuprot tome, hronična konzumacija alkohola značajno je povećala nivoe FSH, LH i estrogena, ali je smanjila nivoe testosterona i progesterona kod muškaraca sa AUD u poređenju sa muškarcima bez AUD. Grupa bolesnika sa AUD je takođe imala značajno manji volumen sperme, broj spermatozoida, pokretljivost i broj morfološki normalnih spermatozoida. Studije na ljudima su dokumentovale da umerena konzumacija alkohola izaziva poremećaje u normalnom nivou hormona tokom puberteta, uključujući smanjenje nivoa estrogena kod adolescentkinja koje je trajalo duže vreme. Isto tako, zloupotreba alkohola je izazvala značajno smanjenje nivoa testosterona, LH i FSH kod adolescenata (116).



Slika 10. Uticaj alkohola na osovinu hipotalamus-hipofiza-gonada (HPG). Neuronu u hipotalamusu oslobađaju luteinizirajući hormon-oslobađajući hormon (LHRH) u portni krvni sistem hipofize. LHRH zatim stimuliše lučenje gonadotropina (tj. LH i FSH). Tokom folikularne faze jajnika, FSH stimuliše razvoj dominantnog folikula, koji proizvodi i luči estradiol. Estradiol zatim stimuliše porast LH i FSH tokom sredine ciklusa menstrualnog ciklusa. LH stimuliše ovulaciju i razvoj žutog tela, koje zatim proizvodi i luči progesteron. U testisima, LH stimuliše proizvodnju i oslobađanje testosterona, dok FSH kontroliše spermatogenezu. Funkcija HPG ose se kontroliše preko mehanizama povratne sprege. Testosteron inhibira lučenje LHRH, LH i FSH putem negativne povratne sprege, dok estradiol i progesteron mogu imati negativnu i pozitivnu povratnu reakciju, u zavisnosti od faze ciklusa jajnika, i mogu inhibirati ili stimulisati oslobađanje LHRH, LH i FSH. Akutna izloženost alkoholu dovodi do povećanja LHRH, LH, FSH i estradiola i smanjenog testosterona i progesterona. Hronična izloženost alkoholu, nasuprot tome, izaziva smanjenje LHRH, LH, testosterona i progesterona i povećanje estradiola i FSH. Ove hormonske disregulacije izazvane alkoholom izazivaju mnoštvo reproduktivnih poremećaja, kao što su nepravilnost menstrualnog ciklusa, smanjena plodnost i hipogonadizam.

- Alkohol i prolaktin

Prolaktin, takođe poznat kao luteotropin, je polipeptidni hormon koji proizvode i luče specijalizovane ćelije u prednjoj hipofizi koje se nazivaju laktotropi. Kao što ime govori, prolaktin je uključen u održavanje laktacije od strane mlečnih žlezda. Međutim, prolaktin je takođe uključen u mnoštvo drugih bioloških funkcija ili odgovora, kao što je razvoj mlečne žlezde, reprodukcija, imunološke funkcije i funkcije ponašanja, uključujući učenje, pamćenje i prilagođavanje. Prolaktin se reguliše brojnim mehanizmima, uključujući i inhibitorne i stimulatívne signale iz hipotalamusa. Glavni hipotalamički faktor odgovoran za inhibiciju oslobađanja prolaktina je dopamin. Dakle, sekrecija prolaktina se kontroliše inhibitornim povratnim efektom kratke petlje, pri čemu povišeni nivoi prolaktina u cirkulaciji stimulišu hipotalamus da oslobodi dopamin, koji zatim deluje na hipofizu da zaustavi dalje oslobađanje prolaktina. Dopamin takođe može blokirati oslobađanje prolaktina direktno na nivou laktotropa. Pored dopamina, g-aminobuterna kiselina koju oslobađaju neuronu hipotalamusa inhibira oslobađanje prolaktina. Suprotno tome, nekoliko hipotalamičkih faktora stimuliše

oslobađanje prolaktina iz prednje hipofize, uključujući hormon koji oslobađa tiotropin, vazoaktivni intestinalni peptid, oksitocin, b-endorfin, neurotensin, supstancu P, serotonin i prostaglandine. Nekoliko studija je pokazalo da hronična upotreba alkohola može izazvati previsoke nivoe prolaktina u krvi (tj. hiperprolaktinemiju) i kod muškaraca i kod žena. Na primer, uporna hiperprolaktinemija je primećena kod žena sa poremećajem upotrebe alkohola (Alcohol use disorder-AUD) i bez kliničkih dokaza o alkoholnoj cirozi jetre koje su prijavile prosečni dnevni unos alkohola od 170 g (tj. otprilike 12 standardnih pića) tokom 2 do 16 godina. Povišeni nivoi prolaktina su takođe prijavljeni kod žena sa AUD i primljenih na lečenje od alkoholizma koje su prijavile da su pile u proseku 84 g alkohola (tj. otprilike 7 standardnih pića) dnevno tokom najmanje 7 godina. Alkoholom izazvana hiperprolaktinemija je takođe bila evidentna kod žena u postmenopauzi i kod muškaraca sa AUD. Ove i druge studije na životinjama jasno su pokazale da je hronična konzumacija alkohola pozitivan faktor rizika za razvoj prolaktinoma i hiperprolaktinemije. Uobičajene manifestacije hiperprolaktinemije kod žena uključuju nedostatak menstrualnog ciklusa (tj. amenoreju) i prekomerno ili spontano lučenje mleka (tj. galaktoreju). Muškarci sa hiperprolaktinemijom obično pokazuju hipogonadizam, sa smanjenim seksualnim nagonom, smanjenom proizvodnjom sperme i erektilnom disfunkcijom, a takođe može nastati ginekomastija, iako vrlo retko proizvode mleko (116).

- Psihoaktivni lekovi

Skoro svi psihoaktivni lekovi uključujući i alkohol, koji se koriste imaju uticaj na seksualnu funkciju i posebno na erektilnu funkciju. Psihoaktivni lekovi ispoljavaju nepovoljne efekte bilo kroz centralne inhibitorne neuroendokrine mehanizme i/ili lokalne neurovaskularne uticaje ili utiču na hormonski milje. Etanol izaziva povećanje inhibitorne aktivnosti GABA-A (gama-amino buterna kiselina) receptora i smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamatnog receptora u CNS. To suprimira (potiskuje) seksualnu osovinu i rezultira hipogonadizmom (117).

12. Seksualna disfunkcija i karcinom

Pacijenti sa kancerom koji su mlađi od 44 godine čine oko 13% novodijagnostikovanih slučajeva širom sveta (118). Neke vrste kancera mogu biti povezane sa privremenim ili trajnim seksualnim oštećenjem ili subfertilitetom. Na primer, pacijenti sa karcinomom testisa često imaju loš kvalitet sperme nakon dijagnoze, ali većina njih postiže dobru vrednost nakon lečenja; tako, početna analiza sperme može predvideti kvalitet sperme i genetski integritet. Efekat karcinoma na seksualnu funkciju može se pripisati samoj bolesti i njenom tretmanu. S obzirom na to da se osoba kojoj je dijagnostikovao karcinom mora odmah da se leči, oštećenje seksualne funkcije ili plodnosti obično je povezano sa tretmanima karcinoma, kao što su hemoterapija, radioterapija i hirurgija, koji mogu direktno pogoršati SD ili uticati na različite veze povezane sa SD, kao što su poremećaj hormona, oštećenje nerava i vaskularne povrede penisa. Pored toga, SD kod pacijenata sa karcinomom nije samo zbog same bolesti već i zbog anemije, anoreksije, atrofije mišića i oštećenja nerava. Štaviše, psihološki faktori, kao što su strah, očaj i anksioznost zbog pojave karcinoma, u velikoj meri utiču na seksualni život pacijenata i na taj način doprinose učestalosti SD (118).

13. Dijagnostički kriterijumi (DSM-5) za erektilni poremećaj (119)

Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje (DSM-5) Američke asocijacije psihijatarata, klasifikuje erektilni poremećaj kao pripadnost grupi poremećaja seksualne disfunkcije koje tipično karakteriše klinički značajna nesposobnost da se seksualno reaguje ili doživi seksualno zadovoljstvo.

Seksualno funkcionisanje uključuje složenu interakciju između bioloških, interpersonalnih, sociokulturnih i psiholoških faktora, a složenost ove interakcije otežava utvrđivanje kliničke etiologije

seksualne disfunkcije. Pre nego što se postavi dijagnoza seksualne disfunkcije, problemi koji se objašnjavaju neseksualnim mentalnim poremećajem ili drugim stresorima se prvo moraju rešiti. Dakle, pored kriterijuma za erektilni poremećaj, potrebno je uzeti u obzir sledeće:

- Partnerski faktori (npr. seksualni problemi partnera ili zdravstveni problemi)
- Faktori međusobnog odnosa (npr. problemi u komunikaciji, različiti nivoi želje za seksualnom aktivnošću ili partnersko nasilje)
- Individualni faktori ranjivosti (npr. istorija seksualnog ili emocionalnog zlostavljanja, postojeća psihijatrijska stanja kao što je depresija ili stresori kao što je gubitak posla)
- Kulturni ili verski faktori (npr. inhibicije ili konfliktni stavovi u vezi sa seksualnošću)
- Medicinski faktori (npr. postojeće zdravstveno stanje ili efekti lekova ili lečenja)

Specifični DSM-5 kriterijumi za erektilni poremećaj su sledeći:

- U skoro svim ili svim (75-100%) seksualnim aktivnostima, iskustvo najmanje jednog od sledeća tri simptoma: (1) izražene teškoće u dobijanju erekcije tokom seksualne aktivnosti, (2) izražene teškoće u održavanju erekcije do završetak seksualne aktivnosti, ili (3) značajno smanjenje erektilne rigidnosti.
- Gore navedeni simptomi traju otprilike 6 meseci.
- Gore navedeni simptomi izazivaju značajnu uznemirenost pojedinca.
- Disfunkcija se ne može bolje objasniti neseksualnim mentalnim poremećajem, zdravstvenim stanjem, efektima leka ili lekova, ili teškim poremećajem u vezi ili drugim značajnim stresorima.

14. Faktori rizika za erektilnu disfunkciju

Seksualno zdravlje je striktno povezano sa opštim zdravljem kod oba pola. U prisustvu seksualne disfunkcije, stručnjak za seksualnu medicinu ima za cilj da otkrije specifičnu težinu fizičkih i psihičkih faktora koji mogu izazvati ili prouzrokovati seksualni problem. Istovremeno, seksualna disfunkcija može predstavljati marker budućeg razvoja nezaraznih bolesti (NCD) kao kardiovaskularnih ili metaboličkih bolesti (120).

U fazi evaluacije, specijalista za seksualno zdravlje mora se fokusirati na ove aspekte, posebno se fokusirajući na rizike i zaštitne faktore koji mogu uticati na mušku i žensku seksualnost (120).

Erektilna disfunkcija je povezana sa nepromenljivim i promenljivim uobičajenim faktorima rizika, uključujući godine (starost), opšte zdravstveno stanje, dijabetes melitus, dislipidemija, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti (KVB), body mass index (BMI/gojaznost/obim struka), metabolički sindrom (MetS), hiperhomocisteinemija, istovremeno postojanje drugih genitourinarnih oboljenja, psihijatrijski/psihološki poremećaji, i socio-demografski uslovi, nedostatak vežbanja i pušenje (pozitivna povezanost doze i odgovora između količine i trajanja pušenja). Metabolički sindrom koji se sastoji od intolerancije glukoze, insulinske rezistencije, gojaznost, dislipidemija i hipertenzija povećavaju rizik od ED (121).

Lekovi za KVB (npr. tiazidni diuretici i b-blokatori, osim nebivolola), imaju štetne efekte na erektilnu funkciju, dok noviji lekovi (tj. inhibitori enzima koji konvertuje angiotenzin, blokatori angiotenzin receptora i blokatori kalcijumskih kanala) imaju neutralne ili čak korisne efekte. Podaci iz velikog ispitivanja u Velikoj Britaniji pokazali su da je dvostruko više muškaraca koji su bili na terapiji tiazidnih diuretika za blagu hipertenziju prijavilo je ED u odnosu na one pacijente koji su lečeni propranololom ili placebo. Lekovi najčešće povezani sa ED su antiandrogeni, antidepresivi i antihipertenzivi. Agonisti luteinizirajućeg hormona koji oslobađaju hormone rezultiraju smanjenjem seksualne želje kod 70%

pacijenata. Isto tako, seksualna disfunkcija je česta nakon uvođenja antiretrovirusne terapije. Upotreba psihotropnih lekova povećava rizik razvoja ED (121).

Atrijalna fibrilacija, hipertireoza, nedostatak vitamina D, hiperurikemija, nedostatak folne kiseline, depresija i anksiozni poremećaji, hronična bolest bubrega, reumatska bolest, moždani udar i hronična opstruktivna bolest pluća su takođe prijavljeni kao faktori rizika. Dostupni podaci ne mogu da potvrde jasnu povezanost između ED i hipertireoze i hiperprolaktinemije (121).

Zanimljivo je da je predložena dvostruka (uzročno-posledična) povezanost između ED i osteoporoze, i stoga pacijente sa ED treba proceniti na osnovu mineralne gustine kostiju ili kod muškaraca sa osteoporozom treba proceniti erektilnu funkciju. Sadašnji dokazi potvrđuju činjenicu da transplantacija bubrega poboljšava erektilnu funkciju i rizik od ED se progresivno smanjuje od pre do posle operacije (121).

Epidemiološki podaci su takođe istakli druge potencijalne faktore rizika povezane sa ED uključujući poremećaje spavanja, opstruktivnu apneju u snu, psorijazu, gihtni artritis i ankilozantni spondylitis, nealkoholna masna bolest jetre, drugi hronični poremećaji jetre, hronični parodontitis, glaukom otvorenog ugla, inflamatorna bolest creva, sindrom hroničnog umora i alergijski rinitis i spina bifida (121).

Trenutno nema dovoljno podataka za korelaciju prvenstveno organske ili primarno psihogene ED sa oboljenjem povezanom sa infekcijom SARS-CoV-2 (COVID-19). Slično tome, predložena je pozitivna korelacija između vožnje bicikla i ED, iako su trenutno dostupni podaci oskudni, čak i nakon prilagođavanja starosti i nekoliko komorbiditeta. Nedavni nalazi pokazuju da su prelomi karličnog prstena povezani sa početkom ED sa važnim uticajem na kvalitet života, posebno kod mladih pacijenata. Nedavna meta-analiza je pokazala da kod muškaraca čije žene (partnerke) pate od seksualne disfunkcije (Female Sexual Dysfunction-FSD) postoji povećan rizik od razvoja seksualnog oštećenja, posebno erektilne i ejakulatorne disfunkcije (121).

15. Determinante koje određuju (modifikuju) seksualno ponašanje u starenju

Seksualna funkcija, a posebno erektilni kapacitet, opada sa godinama kod muškaraca. Prevalencija i težina erektilne disfunkcije se povećava sa starenjem. Različiti patogenetski faktori mogu doprineti ED u vezi sa starenjem. Starenje proizvodi promene koje mogu negativno da ometaju i utiču na endokrini, vaskularni i neurološki sistem, što dovodi do oštećenja seksualnih odnosa i seksualnog učinka. Organski faktori su najvažnija determinanta ED u svim starosnim grupama, ali je njihov doprinos važniji kod starijih pacijenata. Isto tako, psihološke promene i međupartnerski odnosi mogu igrati suštinsku ulogu u ovom procesu (46).

Pri kvantifikaciji doprinosa organskih, relacionih i intrapsihičkih komponenti u patogenezi ED kod starenja pacijenata, koristi se SIEDI (SIEDY), validirani strukturirani upitnik koji istražuje organske faktore, psihološke promene i međupartnerske odnose. Siedi (SI) je kratki strukturirani upitnik koji daje rezultate korisne za identifikaciju i kvantifikaciju patogenetskih faktora erektilne disfunkcije. SI se sastoji od 13 stavki, sa tri skale. Skala 1 se koristi za procenu organske komponente ED. Skala 2 se odnosi na partnerski odnos. Skala 3 meri psihopatološke osobine. Siedi upitnik pruža informacije o patogenezi ED i može pomoći lekarima u dijagnostičkom i terapijskom izboru (122).

Zanimljivo je da nije pronađeno nikakvo značajno smanjenje seksualne želje kod starijih pacijenata, ali je notiran gubitak libida u zavisnosti od starosti njihovih partnera (102). Otuda, nesklad između muške i ženske seksualne želje, koji bi mogao poremetiti odnose, i može se primetiti kod mnogih ostarelih parova. Shodno tome, kod starijih pacijenata, postoji povećanje rezultata SIEDI skale 2, koja

istražuje relaciju komponentu ED. Na sličan način, kao uočeno i očigledno očekivano povećanje rezultata na skali 1, koja istražuje organsku komponentu ED. Nasuprot tome, rezultati na SIEDI skali 3, koji meri intrapsihičku komponentu ED, imaju tendenciju da se smanjuju kod starijih pacijenata (123).

16. Urološka stanja i procedure udružene sa erektilnom disfunkcijom

Erektilna disfunkcija je često povezana sa drugim urološkim oboljenjima i operacijama.

- Transuretralna resekcija prostate (TURP) nije negativno uticala na erektilnu funkciju, nakon dugotrajnog postoperativnog praćenja erektilne funkcije kod pacijenata. Preoperativna ED se može poboljšati TURP-om i dugotrajna erektilna funkcija se održava nakon TURP-a (124). Utvrđeno je i postoperativno poboljšanje erektilne funkcije u zavisnosti od stepena poboljšanja simptoma donjeg urinarnog trakta. Bez obzira na primenjenu operativnu tehniku, operacija zbog BPH/LUTS nije imala značajan uticaj na erektilnu funkciju tokom dugotrajnog (5 godina) perioda praćenja, dok je blaga prednost pokazana kod podizanja prostatične uretre (PUL) u odnosu na konvencionalni TURP nakon 24 meseca praćenja (125).
- Epidemiološke studije su pokazale dosledne dokaze o povezanosti između simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS) zbog benigne hiperplazije prostate (BHP) i seksualne disfunkcije, bez obzira na godine, druge prateće bolesti i faktore načina života. Multinacionalno istraživanje o studiji starenja muškaraca (The Multinational Survey on the Aging Male study), sprovedenoj u SAD, Francuskoj, Nemačkoj, Italiji, Holandiji, Španiji i UK, sistematski se istraživao odnos između LUTS i seksualne disfunkcije kod > 12.000 muškaraca starosti 50-80 godina godine. Kod 83% muškaraca za koje je prijavljeno da su seksualno aktivni, ukupna prevalencija LUTS-a bila je 90%, i sa ukupnom prevalencijom ED od 49% i prijavljenim potpunim odsustvom erekcije kod 10% pacijenata, a ukupna prevalencija poremećaja ejakulacije bila je 46% (126).
- Uglavnom kod mlađih muškaraca je potvrđena povezanost između ED i hroničnog prostatitisa/sindroma hroničnog pelvičnog bola (CP/CPPS). (127) Prostatitis je klasifikovan kao akutni bakterijski prostatitis (kategorija I), hronični bakterijski prostatitis (kategorija II), hronični prostatitis (CP)/sindrom hroničnog karličnog bola (CPPS, kategorija III) i asimptomatski inflamatorni prostatitis (kategorija IV), prema klasifikaciji prostatitisa Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH). Hronični prostatitis/sindrom hroničnog karličnog bola (CP/CPPS), takođe poznat kao NIH kategorija III Prostatitis je visoko rasprostranjen sindrom sa značajnim uticajem na kvalitet života. Kao heterogeni sindrom, ne postoji terapija „jedna veličina koja odgovara svima“ sa dokazima nivoa 1 koji bi vodili terapiju. Ovo često dovodi do nihilističkog pristupa pacijentima, a klinički ishodi su loši. S obzirom na to da su monoterapije obično manje efikasne za ublažavanje simptoma (128), uspostavljen je klinički fenotipski sistem klasifikacije tzv. UPOINT sistem. U ovom sistemu klasifikacije, fenotip pacijenata sa CP/CPPS je klasifikovan u šest kliničkih domena: urinarni, psihosocijalni, organski specifični, infekcijski, neurološki/sistemski i osetljivost mišića (129). Klasifikacija i specifičan tretman muškaraca sa CP/CPPS korišćenjem UPOINT sistema su u velikoj meri poboljšali simptome CP/CPPS. Međutim, UPOINT klasifikacija ne uzima u obzir seksualnu disfunkciju, a o uključivanju domena seksualne disfunkcije u UPOINT sistem se stalno raspravlja (130). U poređenju sa opštom populacijom, čini se da je veća verovatnoća da će muškarci sa CP/CPPS doživeti seksualnu disfunkciju uključujući erektilnu disfunkciju, prevremenu ejakulaciju, bolnu ejakulaciju i smanjenu seksualnu želju (131, 132). Isto tako, razvoj seksualne disfunkcije kod pacijenata sa CP/CPPS je pozitivno povezan sa trajanjem bolesti (133). Li i saradnici su u meta analizi registrovali 62% ukupnu prevalenciju seksualne disfunkcije među muškarcima sa CP/CPPS. Prevalencija erektilne disfunkcije i prevremene ejakulacije iznosila je 29 % i 40 %, respektivno. Isto tako su utvrdili da je prevalencija erektilne disfunkcije među muškarcima sa CP/CPPS imala trend rasta poslednjih godina (127).

- Postoji pozitivna korelacija između erektilne disfunkcije i bešičnog bolnog sindroma /intersticijalni cistitis (BPS/IC). (134) Kako se pokazalo ovaj sindrom BPS/IC prolazi kroz inflamatorne puteve izazivajući endotelnu disfunkciju, koja je glavni faktor u razvoju ED.

17. Hirurgija u karlici i erektilna disfunkcija

Hirurgija u karlici, posebno za onkološke bolesti (npr. radikalna prostatektomija (RP) ili radikalna cistektomija i kolorektalna hirurgija), mogu imati negativan uticaj na erektilnu funkciju i ukupno seksualno zdravlje (121).

Najrelevantniji uzročni faktor je lezija neurovaskularnih snopova koji kontrolišu složen mehanizam kavernoznog erektilnog odgovora. Delimična ili potpuna prezervacija ovih neurovaskularnih snopova tokom operacije se naziva operacijom koja štedi nerve (nerve sparing surgery – NS). Ovaj pristup je primenljiv na sve vrste operacija koje su potencijalno štetne za erektilnu funkciju. Dakle, operacija koja dovodi do oštećenja neurovaskularnih snopova, može dovesti do ED (121).

18. Karcinom prostate i erektilna disfunkcija

Međutim, čak i nehirurški tretmani (tj. radioterapija, ili brahiterapija) karcinoma prostate (PCa) može biti udružena sa nastankom ED. Koncept aktivnog nadzora (aktivnog praćenja) za lečenje PCa je razvijen da bi se izbeglo prekomerno lečenje neznatnih lokalizovanih bolesti niskog rizika, uz ograničavanje potencijalnih funkcionalnih neželjenih efekata uključujući i ED. Međutim, zanimljivo je da podaci govore o tome da čak i aktivan nadzor ima štetan uticaj na erektilnu funkciju i seksualno blagostanje u celini (121). Radikalna prostatektomija (otvorena, laparoskopska ili uz pomoć robota) je široko izvodjena procedura sa kurativnom namerom za pacijente sa klinički lokalizovanim PCa srednjeg ili visokog rizika i očekivanim životnim vekom od > 10 godina na osnovu zdravstvenog stanja i komorbiditeta. Ovo operativno lečenje može dovesti do specifičnih posledica koje utiču na kvalitet života. Muškarci koji treba da budu operisani radikalnom prostatektomijom (bilo kojom tehnikom) treba da budu adekvatno informisani pre operacije, u smislu da postoji značajan rizik od seksualnih promena. Promene se mogu desiti u erektilnoj funkciji sa posledičnom ED, u smanjenju libida, promene u orgazmu, anejakulaciji, fibrozne promene na penisu nalik na Pejronijevu bolest i promene u dužini penisa. Ove posledice su postale sve važnije sa češćom dijagnozom PCa i kod mlađih i starijih muškarca. Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) se smatraju tretmanom prve linije kod operisanih pacijenata zbog karcinoma prostate sa erektilnom disfunkcijom (ED) zbog njihovog profila bezbednosti i efikasnosti (31).

19. Ispitivanje bolesnika sa seksualnom disfunkcijom (osnovna obrada pacijenta)

19.1 Medicinska i seksualna anamneza (istorija bolesti)

Prvi korak u proceni ED je detaljna medicinska i seksualna anamneza pacijenata i njihovih partnera. (31) Važno je uspostaviti opuštenu atmosferu tokom uzimanja istorije bolesti. U takvoj atmosferi lakše i bolje je postavljati pitanja o erektilnoj funkciji i drugim aspektima seksualne istorije pacijenta, te da se objasni dijagnoza i terapijski pristup pacijentu i njegovom partneru. Na slici 11 prikazana je minimalna dijagnostička evaluacija tj. osnovna obrada kod pacijenata sa ED. (31)

Kod bolesnika sa seksualnom disfunkcijom treba razjasniti simptome i potvrditi dijagnozu erektilne disfunkcije ili neke druge seksualne disfunkcije. Zatim, utvrditi stepen erektilne disfunkcije i uzrok, a potom sprovesti rutinsko metodološko ispitivanje. Svi bolesnici sa ED se moraju medicinski ispitati da bi se otkrila ili isključila oboljenja koja dovode do ED, pre svega šećerna bolest, povišene masnoće,

povišen krvni pritisak, gojaznost, depresija, neurološka oboljenja, benigno uvećanje ili karcinom prostate, poremećaj mokrenja ili druga značajna oboljenja, koja mogu biti uzrok muške erektilne slabosti. Seksualni simptomi su najspecifičniji simptomi povezani sa kasnim hipogonadizmom (Late onset hypogonadism-LOH). To su sledeći simptomi: smanjen libido, erektilna disfunkcija i redukovane spontane/jutarnje erekcije. Smanjena energična aktivnost, otežano hodanje > 1 km i smanjeno savijanje su fizički simptomi udruženi sa LOH. Loše raspoloženje, smanjena motivacija i umor su specifični psihološki simptomi povezani sa LOH (31).

Bolesnici sa velikim kardiovaskularnim rizikom moraju da urade stres test. Prema Prinstonskom vodiču u kardiologiji, svaki bolesnik sa ED se smatra kardiološkim ili vaskularnim bolesnikom, dok se ne dokaže suprotno. To znači da svaki bolesnik sa ED treba da se kardio-vaskularno ispita bez obzira da li ima ili nema kardiološke simptome. Smatra se da ED predstavlja marker stanja srčanih krvnih sudova i ostalih krvnih sudova u organizmu čoveka. Prvo se javljaju simptomi erektilne disfunkcije, a nakon nekoliko godina infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult (šlog). To je zato što su krvni sudovi penisa manjeg promera od krvnih sudova srca, te se prvi simptomi opstrukcije (suženja) krvnih sudova javljaju od strane penisa (31). Tako je penis postao "drugo srce čoveka", odnosno vrh ledenog brega tj. Ono što se prvo vidi.

Glavobolja i/ili poremećaj vida mogu ukazivati na poremećaj u vezi sa hipofizom. Mora se uzeti u obzir istorija hirurške intervencije za kriptorhizam ili hipospadiju. Prema tome, ispitivanje bolesnika sa erektilnom disfunkcijom treba da bude multidisciplinarni (31).

Seksualna anamneza mora da sadrži podatke: o seksualnom i rodnom identitetu i orijentaciji, sveukupnom zdravlju i komorbiditetu, partnerskim odnosima i ulozi kulturnih i ličnih očekivanja i stavova. Isto tako, treba ispitati prethodne i trenutne seksualne odnose, trenutni emocionalni status, početak i trajanje erektilnog problema, kao i prethodne konsultacije i tretmane. Seksualno zdravstveno stanje partnera takođe može biti korisno. Od pacijenta treba dobiti detaljne informacije o rigidnosti (čvrstini) penisa i trajanju erekcije tokom seksualne stimulacije i detaljan opis jutarnjih erekcija. Potrebno je ispitati sve faze seksualnog odgovora odnosno ispitati seksualnu želju, uzbuđenje, ejakulaciju i orgazam (31, 135).

Validirani psihometrijski upitnici

U ispitivanju pacijenata sa ED treba koristiti validirane psihometrijske upitnike, kao što je Međunarodni indeks erektilne funkcije (The International index of erectile function; IIEF) (122) ili njegovu kratku verziju (tj. Inventar seksualnog zdravlja za muškarce; Sexual Health Inventory for Men; SHIM), koji pomažu da se procene različite oblasti seksualne funkcije (tj. seksualna želja, erekcija, orgazmička funkcija, zadovoljstvo seksualnim odnosom i ukupno zadovoljstvo), kao i potencijalni uticaj specifičnog modaliteta lečenja (31).

Međunarodni indeks erektilne funkcije (The International index of erectile function; IIEF)

Međunarodni indeks erektilne funkcije (IIEF-15) je višedimenzionalna skala za procenu erektilne disfunkcije. (122) IIEF-15 je široko korišćen instrument za procenu seksualne funkcije kod muškaraca. Pacijent sam procenjuje svoju seksualnu funkciju popunjavanjem upitnika. Preporučuje se kao primarna krajnja tačka za klinička ispitivanja ED i za dijagnostičku procenu težine ED. IIEF se bavi relevantnim oblastima seksualne funkcije kod muškaraca. Upitnik je psihometrijski je ispravan i lingvistički je potvrđen na više od 20 jezika u svetu. Ovaj upitnik se primenjuje u istraživačkim ili kliničkim okolnostima. IIEF pokazuje osetljivost i specifičnost za otkrivanje promena u vezi sa lečenjem kod pacijenata sa erektilnom disfunkcijom. IIEF se sastoji od 15 pitanja koja kvantifikuju 5 domena:

seksualna želja (2 pitanja), erektilna funkcija (6 pitanja), zadovoljstvo seksualnim odnosom (3 pitanja) ejakulacija/orgazmička funkcija (2 pitanja) i ukupno seksualno zadovoljstvo (2 pitanja). (136)

Domen erektilne funkcije (EF) kvantifikuje težinu ED na skali od 5-30; rezultati od 26-30 su u skladu sa normalnom erektilnom funkcijom, 22-25 u skladu sa blagom ED, 17-21 sa blagom do umerenom ED, 11-16 sa umerenom ED, 6-10 sa teškom ED. Kliničari treba da budu svesni da klinički značajni stepeni poboljšanja erektilne funkcije zavise od početne ozbiljnosti simptoma (136).

Upitnik o seksualnom zdravlju muškaraca (The Male Sexual Health Questionnaire)

Upitnik o seksualnom zdravlju muškaraca takođe pruža dublju procenu seksualne funkcije. (40) Ovaj instrument ima 25 pitanja koja čine podskale za erekciju, ejakulaciju i zadovoljstvo. Takođe je dostupna verzija podskale ejakulacije sa četiri pitanja za merenje disfunkcije ejakulacije (137).

Inventar seksualnog zdravlja za muškarce (The Sexual Health Inventory for Men; SHIM)

SHIM upitnik (takođe poznat kao IIEF-5) je skraćena i malo modifikovana verzija od 5 stavki Međunarodnog indeksa erektilne funkcije (IIEF-15) od 15 stavki, dizajniran za laku upotrebu, od strane kliničara, za dijagnozu prisustva i ozbiljnosti ED u kliničkim uslovima. SHIM upitnik je široko korišćena skala za skrining i dijagnozu ED i težine ED u kliničkoj praksi i istraživanju. Takođe, upitnik se koristi u proceni efikasnosti lečenja ED (138).

IIEF-5 je u stanju da jasno napravi razliku između pacijenata sa ED i onih bez ED, kao i da se klasifikuje stepen težine poremećaja. Težina erektilne disfunkcije se često opisuje kao blaga, umerena ili teška prema upitniku sa pet stavki Međunarodnog indeksa erektilne funkcije (IIEF-5), sa rezultatom 1–7 što ukazuje na tešku ED, 8–11 umerenu ED, 12–16 umerenu ED, 17–21 blagu ED i 22–25 bez erektilne disfunkcije. (138) Takođe, validirani strukturirani upitnici omogućavaju identifikaciju i kvantifikaciju različitih osnovnih faktora koji utiču na erektilnu funkciju. Dva glavna aspekta muške erekcije, refleksna erekcija i psihogena erekcija, mogu biti uključeni u disfunkciju i podložni su terapiji: refleksna erekcija se postiže direktnom stimulacijom genitalne regije i pod kontrolom je perifernih nerava i sakralnih delova kičmene moždine, a psihogena erekcija se postiže erotskim ili emocionalnim stimulansima i pod kontrolom je limbičkog sistema mozga (139). Upitnik IIEF ima neka od ograničenja koja se odnose na inherentni dizajn i konstrukciju instrumenta. IIEF se fokusira samo na trenutno seksualno funkcionisanje i pruža površnu procenu domena seksualnog funkcionisanja osim erekcije. Ne pruža nikakve specifične informacije o partnerskom odnosu ili seksualnom funkcionisanju partnera. Moglo bi se tvrditi da su to važne oblasti za procenu u kliničkoj praksi (136). Slično tome, IIEF pruža ograničenu procenu domena seksualne želje i orgazmičke disfunkcije. Isto tako, IIEF ne pravi razliku između različitih tipova poremećaja seksualne želje (npr. primarni od sekundarnih) ili da pravi razliku između prerane ejakulacije i drugih tipova poremećaja muškog orgazma. Iako je IIEF dizajniran kao višedimenzionalni instrument, glavni fokus instrumenta je pre svega na erektilnoj funkciji. Iz tog razloga, preporučuje se samo za upotrebu u kliničkim ili istraživačkim kontekstima u kojima je procena erektilne funkcije primarni cilj (136).

Skala tvrdoće erekcije (Erectile Hardness Score; EHS)

Psihometrijske analize takođe podržavaju upotrebu upitnika erektilne tvrdoće (Erection hardness score-EHS) za procenu rigidnosti penisa u praksi i u kliničkim istraživanjima (31). Tvrdoća erekcije (EH) je važan indikator ED i obično se procenjuje pomoću taktilnog alata. To je subjektivno merenje tvrdoće erekcije od strane pacijenta i može se postići ocenom tvrdoće erekcije (EHS). Bliska i direktna veza između tvrdoće erekcije i uspešnog seksualnog odnosa podržava širu upotrebu skora erektilne tvrdoće (EHS) u kliničkoj praksi. EHS je jednostavan, validiran, polu-kvantitativan, samoprocenjivan alat koji

ocenjuje EH na skali od 4 tačke (Tabela 4.). EHS zavisi od subjektivnih osećanja pacijenta, ali pošto se EH kontinuirano povećava tokom erekcije, on je statistički kontinuirana varijabla, dok je EHS varijabla stepena. Dakle, kvantitativno merenje EH bi bilo objektivnije i tačnije. U kliničkoj praksi nije postojala druga metoda za merenje EH osim EHS (140).

Tabela 4. Ocena tvrdoće erekcije (Erection hardness score-EHS)

0	Penis se ne povećava
1	Penis je veći, ali nije tvrd
2	Penis je tvrd, ali nedovoljno tvrd za penetraciju
3	Penis je dovoljno tvrd za penetraciju, ali nije potpuno tvrd
4	Penis je potpuno tvrd i potpuno krut

19. 2 Fizički pregled pacijenta sa erektilnom disfunkcijom

Svaki pacijent mora biti fizički pregledan. Pregled treba da bude fokusiran na genitourinarni, endokrini, vaskularni i neurološki sistem. Fizički pregled može otkriti Pejronijevu bolest, predmaligne ili maligne lezije genitalija, uvećanje prostate ili nepravilnosti/nodularnost prostate, ili znake i simptome koji ukazuju na hipogonadizam (npr. mali testisi ili promene u sekundarnim polnim karakteristikama), abnormalnosti penisa (npr. hipospadija, urođena kurvatura penisa) (31).

Krvni pritisak i rad srca treba meriti ako nisu procenjeni prethodnih 3-6 meseci. Isto tako, izračunati indeks telesne težine (body mass index- BMI) ili izmeriti obim struka, te tako proceniti pacijente za eventualni komorbiditet (npr. MetS) (31). Takođe, gojaznost je često povezana sa hipogonadizmom uglavnom funkcionalnim. Veličina testisa i penisa, kao i prisustvo seksualnih sekundarnih karakteristika mogu biti korisne informacije o ukupnom statusu androgena. U slučaju smanjene zapremine testisa uvek treba da probudi sumnju na hipogonadizam. Pored toga, odnos gornji/donji segment (n.v. > 0,92) i odnos raspona ruku i visine (n.v. < 1,0) može biti koristan za identifikaciju evnuhoidnog oblika tela, posebno kod pacijenata sa prepubertalnim hipogonadizmom ili zakasnelim (odloženim) pubertetom. Konačno, treba obaviti digitalni rektalni pregled (DRE). (31)

Treba obaviti kratak neurološki pregled, uz procenu senzacija u donjim ekstremitetima, dubokih tetivnih refleksa i perinealnih senzacija. Bulbokavernozni ili kremasterični refleks i tonus sfinktera na rektalnom pregledu se mogu kvantifikovati. Digitalni rektalni pregled pruža informacije o veličini prostate, konzistenciji, prisutnim suspektnih indurativnih ili nodularnih lezija u prostati, bolu ili prostatitisu (31).

Ako se pojave pitanja u vezi sa senzacijom penisa, vibraciono ispitivanje senzacija glansa penisa i penisa se može obaviti u ordinaciji sa bioteziometrom. Rezultate treba uporediti sa nomogramom prilagođenim za dati uzrast da bi se identifikovali pacijenti sa smanjenim osećajem glansa penisa (141). Bioteziometrija penisa uključuje jednostavan ambulantni skrining test za neuropatiju penisa koji koristi osetljivost na prag vibracije kože. Proces podrazumeva postavljanje vibracione sonde sa tupim vrhom na desnu i levu osovину, kao i na glavić penisa. Od pacijenata se traži da naznače kada prvi put oseće da vrh vibrira, određujući njihov prag vibracione osetljivosti. Ova vrednost se upoređuje sa normalnim standardima zasnovanim na uzrastu nakon dobijanja 5 odvojenih očitavanja na svakoj lokaciji i usrednjavanja rezultata. (142) Iako ne ispituje direktno erektilne nerve, to je razuman, siguran i isplativ ambulantni test za neuropatiju penisa. Pacijenti sa pozitivnim testom mogu se podvrgnuti specijalizovanijem testiranju nerava. Dok to nije potvrđeno, neki sugerišu da pacijenti sa abnormalnim

bioteziometrijskim testom mogu pokazati preosetljivost na terapiju intrakavernoznom injekcijom zbog preosetljivosti na denervaciju. (142)

19. 3 Laboratorijsko ispitivanje

Laboratorijsko ispitivanje mora biti prilagođeno u odnosu na žalbe pacijenta i faktore rizika. Potrebno je uraditi merenje glukoze u krvi natašte ili HbA1c i lipidni profil ako nisu procenjeni u prethodnih 12 meseci. Endokrina stanja koja mogu biti povezana sa erektilnom disfunkcijom uključuju hipogonadizam, hipertireozu i dijabetes melitus (31).

Proizvodnja testosterona je cirkadijalna, a vrhunac se javlja ujutru. Da bi se procenio status testosterona, krv treba vaditi ujutru (između 7 i 11 ujutru) u stanju gladovanja. Testosteron cirkuliše kao slobodan, vezan za albumin i vezan za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG). SHBG vezuje testosteron sa mnogo većim afinitetom od albumina. Samo 0,5-3% testosterona je nevezano. Prema hipotezi o "slobodnom hormonu" samo nevezana frakcija je biološki aktivna. Međjutim hormon vezan za albumin se lako disocira u kapilarima i može biti biodostupan. Slobodni testosteron i testosteron vezan za albumin čine bioraspoloživi testosteron. (143)

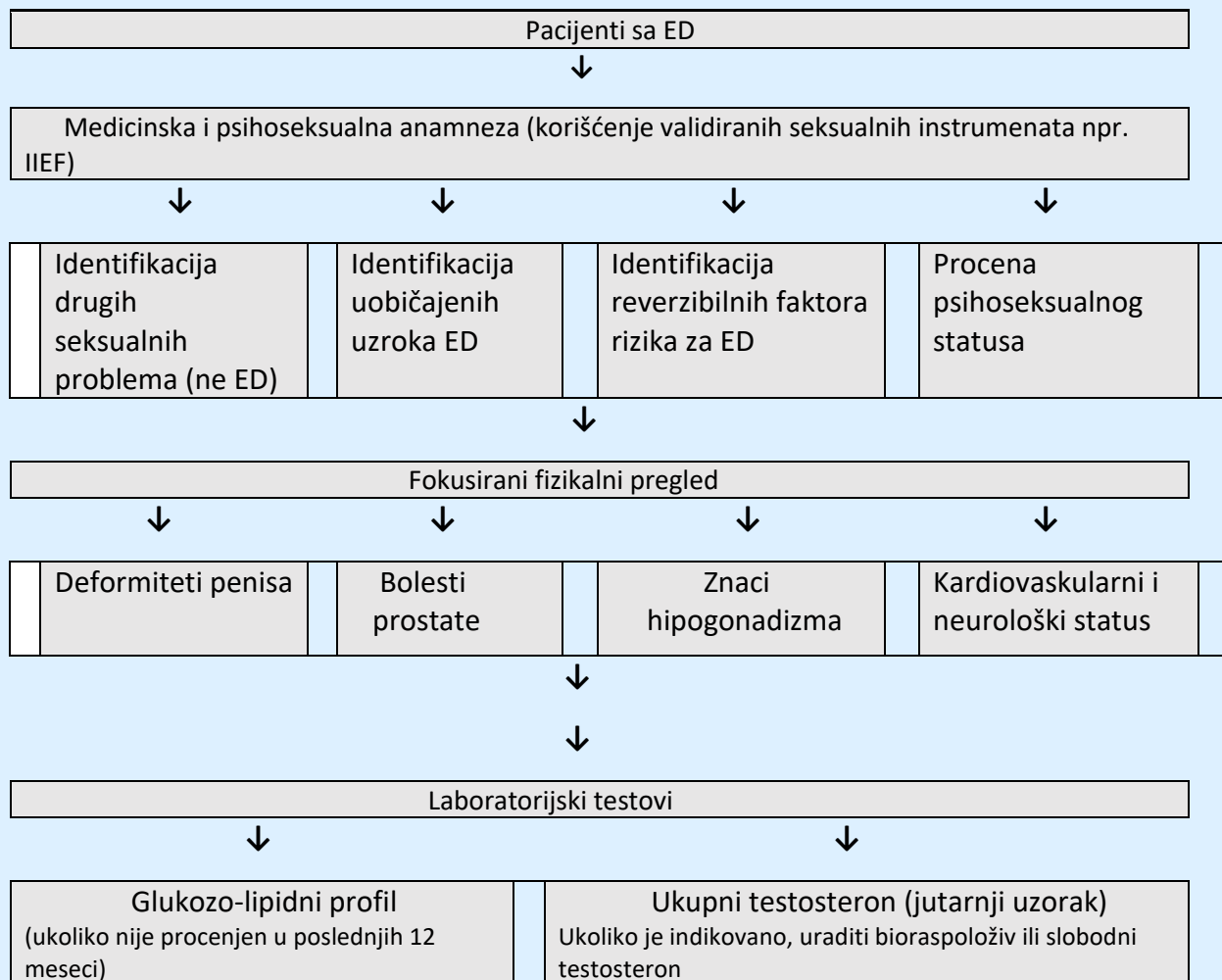
Bioraspoloživi testosteron ili vrednosti slobodnog testosterona mogu ponekad biti potrebne, da bi potvrdio merenje ukupnog testosterona odnosno hipogonadizma. Međutim, prag testosterona potreban za održavanje erekcije je nizak i ED je obično simptom težih slučajeva hipogonadizma. Dostupni imunološki testovi nisu u stanju da daju tačnu procenu slobodnog testosterona (fT). Zbog tog razloga se ne preporučuje i treba ga izbegavati direktna fT evaluacija ovim metodama. Ravnotežna dijaliza je najtačnija metoda za merenje ukupnog testosterona i izračunavanje fT. Alternativno, fT se može izvesti iz specifičnih matematičkih proračuna koji koriste ukupni testosteron dobijen uobičajenim imunološkim testovima i uzimajući u obzir pol u serumu nivoa globulina koji vezuje hormone (SHBG) i albumina (<http://vvv.issam.ch/freetesto.htm>). (144) Podaci iz meta-analize su pokazali da je terapija testosteronom neefikasna kada su bazalni nivoi > 12 nmol/L (3,5 ng/mL). Pozitivni rezultati se dokumentuju kada je nivo testosterona < 12 nmol/L, veća je kod simptomatskih pacijenata sa težim oblicima hipogonadizma (< 8 nmol/L). Dakle, 12 nmol/L treba uzeti u obzir kao mogući prag za početak terapije testosteronom u prisustvu hipogonadnih simptoma. (145) Terapija testosteronom značajno poboljšava erektilnu funkciju i druge seksualne parametre merene IIEF-om kod hipogonadnih muškaraca. Ovi rezultati govore da se seksualna disfunkcija treba smatrati prepoznatljivom manifestacijom deficita testosterona (T), pošto se ti simptomi mogu značajno poboljšati normalizacijom serumskog T. Pored toga, ovi rezultati sugerišu da se sama terapija testosteronom može smatrati razumnim tretmanom za hipogonadalne muškarce sa blažim stepenom erektilne disfunkcije, dok dodavanje drugih tretmana, kao što su inhibitori fosfodiesteraze-5, može biti prikladniji za muškarce sa izraženijim stepenom erektilne disfunkcije. Uprkos potencijalnoj kliničkoj vrednosti, nije potvrđeno koji su pragovi za fT koji su dostupni iz kliničkih studija i ovo predstavlja oblast neizvesnosti. Međutim, podaci iz EMAS-a su pokazali da nivoi fT < 220 pmol/L (6,4 ng/dL) povećavaju verovatnoću za ispravnu identifikaciju hipogonadizma u poređenju sa samim nivoom ukupnog testosterona, posebno kada su nivoi ukupnog testosterona između 8,0 i 11 nmol po litru (145).

Dodatni laboratorijski testovi mogu se razmotriti kod odabranih pacijenata sa specifičnim znacima i simptomima. To su testovi koji određuju ukupni PSA, prolaktin (PRL) i lutenzirajući hormon (LH). Određivanje LH se mora izvršiti zajedno sa prolaktinom (PRL) kada se detektuju patološki totalni nivoi testosterona, kako bi se pravilno definisali osnovni uslovi i isključili mogući organski uzroci. Određivanje folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) može dodatno podržati dijagnozu primarnog ili sekundarnog hipogonadizma. Zbog negativnog uticaja na libido, PRL se takođe može uzeti u obzir kao

skrining prve linije kod pacijenata sa smanjenom seksualnom željom. Pored toga, magnetno rezonantno snimanje hipofize sa kontrastom (MRI hipofize), kao i druge procene hormona hipofize, je potrebno u prisustvu specifičnih simptoma kao što su smetnje vida, glavobolja i kada se potvrdi hiperprolaktinemija. Ograničeni dokazi sugerišu i izvođenje MRI hipofize u slučaju teškog hipogonadizma (< 6 nmol/L, 1,75 ng/mL) sa neadekvatnim nivoima gonadotropina (31).

Iako fizički pregled i laboratorijsko ispitivanje većine muškaraca sa ED možda neće otkriti tačnu dijagnozu, klinička i biohemijska procena predstavlja mogućnost (priliku) za identifikaciju komorbidnih stanja.

Slika 11. Minimalna dijagnostička evaluacija (osnovna obrada) kod pacijenata sa ED



ED=erektilna disfunkcija, IIEF= Međunarodni indeks erektilne funkcije.

20. Seksualna aktivnost i kardiovaskularni sistem

Pacijenti koji traže pomoć i lečenje zbog svoje seksualne disfunkcije imaju visoku prevalenciju kardiovaskularnih oboljenja (KVB). Epidemiološka istraživanja su naglasili povezanost između kardiovaskularnih/metaboličkih faktora rizika i seksualne disfunkcije kod muškaraca i žena. ED može poboljšati senzitivnost (osetljivost) skrininga za asimptomatsku KVB kod muškarca sa dijabetesom. Erektilna disfunkcija značajno povećava rizik od KVB, koronarne bolesti srca i moždanog udara. Štaviše,

rezultati nedavne prospektivne kohortne studije pokazali su da je ED nezavisni prediktor za incidentnu atrijalnu fibrilaciju. Svi ovi uzroci smrtnosti i porasta verovatno su nezavisni od konvencionalnih kardiovaskularnih faktora rizika. Longitudinalni podaci iz opservacione populacione studije od 965 muškaraca bez KVB pokazalo je da mlađi muškarci (posebno oni < 50 godina) sa prolaznom i perzistentnom ED imaju povećan Framingham rizik od kardiovaskularnih bolesti (31).

Prospektivna kohortna studija koja procenjuje potencijalnu vezu između kardiovaskularnih faktora rizika, ED (definisano sa Internacionalnim indeksom erektilne funkcije - IIEF upitnik) i stress testa pri vežbanju (EST) potvrdili su da pacijenti sa ED i pozitivnim EST treba smatrati kao pacijente sa izuzetno visokim rizikom za kardiovaskularne događaje, do te mere da se svi muški pacijenti koji su upućivani na EST treba ispitati erektilnu funkciju (146).

Aktuelne Smernice Evropskog udruženja urologa (EAU) o dijagnozi i lečenju muškaraca sa ED su prilagođene iz prethodno objavljenih preporuka sa konferencija Prinstonskog konsenzusa o seksualnoj disfunkciji i srčanom riziku (31).

Konferencija Prinstonskog konsenzusa (Ekpert Panel) je posvećena optimizaciji seksualne funkcije i očuvanju kardiovaskularnog zdravlja. Shodno tome, pacijenti sa ED mogu biti stratifikovani u tri kategorije u odnosu na kardiovaskularni rizik: kategorija niskog rizika, kategorija srednjeg ili neodređenog rizika i kategorija visokog rizika. Ova podela se može koristiti kao osnova za algoritam lečenja za započinjanje ili nastavak seksualne aktivnosti (Tabela 5.). Takođe je moguće, da kliničar proceni rizik od seksualne aktivnosti kod većine pacijenata iz njihovog nivoa tolerancije na vežbanje koji se može utvrditi uzimanjem anamneze pacijenta. (147)

Kategorija niskog kardiovaskularnog rizika

Kategorija niskog rizika uključuje pacijente koji nemaju značajan srčani rizik povezan sa seksualnim odnosom. Nizak rizik se obično podrazumeva sposobnošću izvođenja vežbi umerenog intenziteta, što se definiše kao, ≥ 6 metaboličkih ekvivalenata potrošnje energije u stanju mirovanja bez simptoma. Kod niskorizičnih pacijenata nije potrebno testiranje srca ili ispitivanje (evaluacija) pre započinjanja ili nastavka seksualne aktivnosti i nije potrebna terapija za seksualne odnose. (147)

Kategorija srednjeg ili neodređenog rizika

Kategoriju srednjeg ili neodređenog kardiovaskularnog rizika čine pacijenti sa neizvesnim kardiološkim stanjem ili pacijenti čiji profil rizika zahteva testiranje ili procenu pre nastavka seksualne aktivnosti. Zasnovan na osnovu rezultata testiranja, ovi pacijenti mogu biti prebačeni u grupu visokog ili niskog rizika. Kardiološka konsultacija je potrebna kod nekih pacijenata kako bi se pomoglo primarnom lekaru da utvrdi bezbednost seksualne aktivnosti. (147)

Kategorija visokog rizika

Pacijenti sa visokim rizikom imaju srčano stanje koje je dovoljno teško i/ili nestabilno za seksualnu aktivnost. Većina pacijenata sa visokim rizikom ima umerenu do tešku simptomatsku bolest srca. Osobe sa visokim rizikom treba uputiti na srčanu procenu i lečenje. Seksualne aktivnosti treba prekinuti, dok se srčano stanje pacijenta stabilizuje lečenjem ili odlukom kardiologa i/ili interniste da je bezbedno nastaviti seksualnu aktivnost. (147)

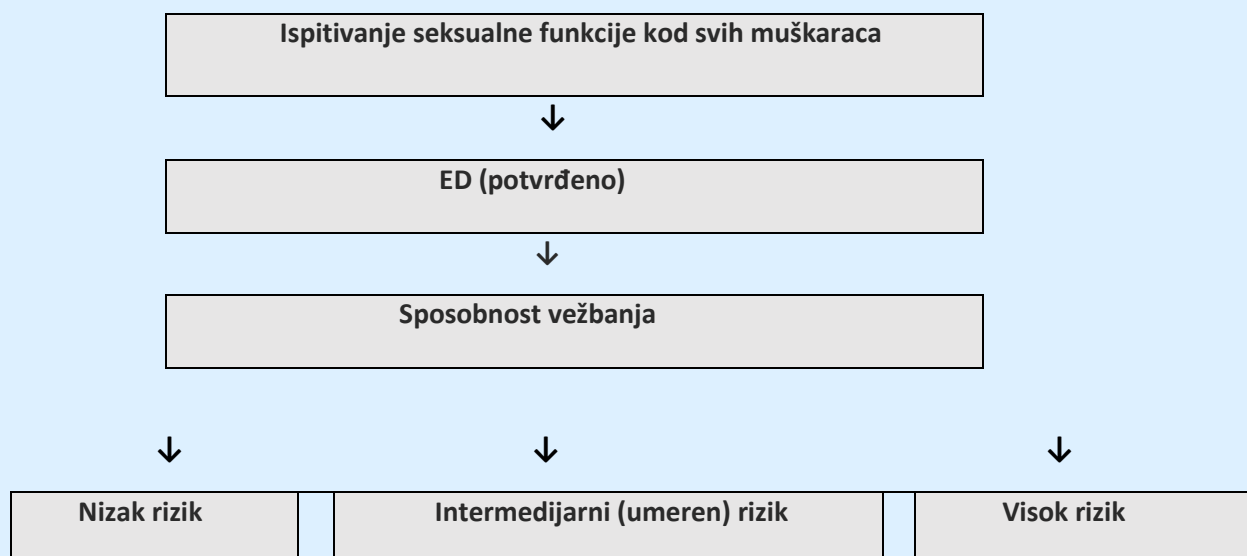
Tabela 5. Stratifikacija srčanog rizika (na osnovu 2. i 3. Prinstonskog konsenzusa) (31)

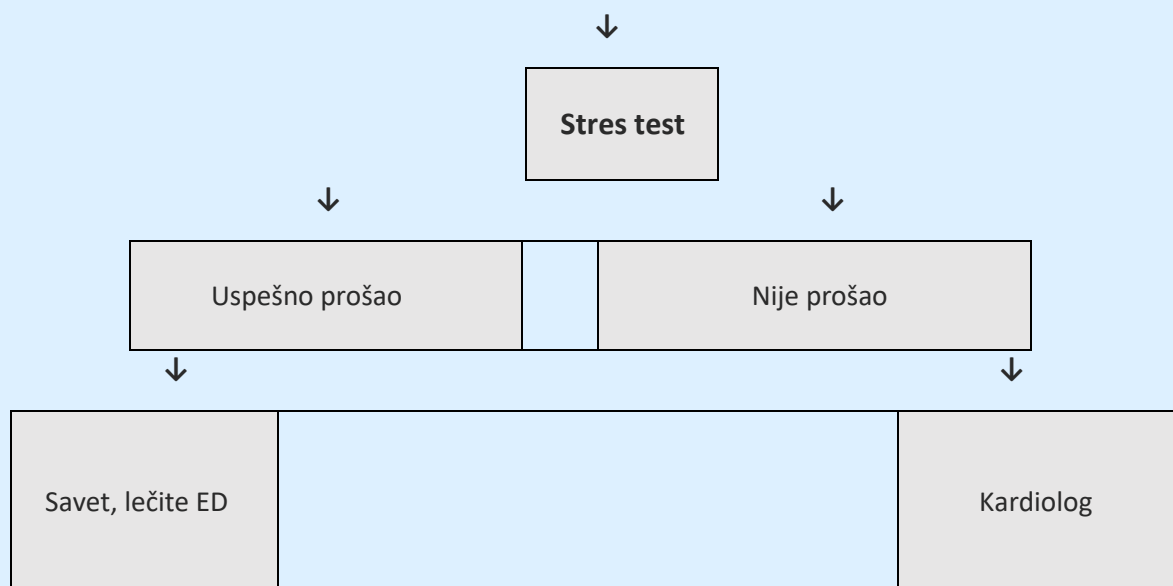
Kategorija niskog rizika	Kategorija srednjeg rizika	Kategorija visokog rizika
--------------------------	----------------------------	---------------------------

Asimptomatski, < 3 faktora rizika za CAD (ne uzima se u obzir seks)	> 3 faktora rizika za CAD (isključujući seks)	Aritmije visokog rizika
Blaga, stabilna angina (procenjuje se i/ili se leči)	Umerena, stabilna angina	Nestabilna ili refraktorna angina
Nekomplikovani prethodni MI	Nedavni MI (> 2, < 6 nedelja)	Nedavni MI (< 2 nedelje)
LVD/CHF (NIHA klasa I ili II)	LVD/CHF (NIHA klasa III)	LVD/CHF (NIHA klasa IV)
Nakon uspešne koronarne revaskularizacije	Nekardijalne posledice aterosklerotične bolesti (npr. moždani udar, periferna vaskularna bolest)	Hipertrofična opstrukcija i druge kardiomiopatije
Kontrolisana hipertenzija		Nekontrolisana hipertenzija
Blaga valvularna bolest		Umerena do teška valvularna bolest

CAD = bolest koronarne arterije; CHF = kongestivna srčana insuficijencija; LVD = disfunkcija leve komore; MI = infarkt miokarda; NIHA = New York Heart Association.

Slika 12: Algoritam lečenja za određivanje nivoa seksualne aktivnosti prema srčanom riziku u ED (bazirano na 3. Prinstonском konsenzusu) (31)





Seksualna aktivnost je ekvivalentna hodanju 1 milju po ravnom u toku 20 minuta ili brzom penjanju stepenicama na dva sprata za 10 sekundi. Seksualna aktivnost je ekvivalentna 4 minuta Bruceovog protokola na traci za trčanje (31).

21. Endotelna disfunkcija-erektilna disfunkcija

MMAS (Studija o starenju muškaraca u Masačusetsu) je ispitivala veliku populaciju baziranu na slučajnom uzorku i potvrdio je da je ED u visokoj korelaciji sa vaskularnim bolestima kao što su hipertenzija, srčane bolesti i dijabetes. Pacijenti koji su lečeni od hipertenzije su imali 15% verovatnoće potpune ED i oni koji su imali srčano oboljenje imali su verovatnoću od 39%. Ova verovatnoća povećana na 20% za hipertenzivne muškarce koji pušili cigarete i do 56% za srčane bolesnike koji su pušili. Veza između ED i hiperholesterolemije takođe je dokumentovano u grupi zdravih muškaraca koji se žale na ED, pri čemu preko 60% ima abnormalne koncentracije holesterola, a preko 90% njih pokazuje abnormalni nalaz na penisnoj arteriji na dopler ultrazvučnom testiranju. Dijabetes je bio povezan sa povećanim rizikom od ED. Prevalencija je približno 50%, sa rasponom od 27,5–59% u zavisnosti od starosti i težine bolesti. Druge studije su to pokazale da je ateroskleroza povezana sa skoro 40% slučajeva ED kod muškarca starosti 50 i više godina. Bortoloti i kolege su analizirali četiri studije koje su uključivale 1476 muškaraca sa srčanim oboljenjima, infarkt miokarda ili vaskularna hirurgija. Pronašli su incidencija ED u rasponu od 39–64% u svakoj grupi pacijenata. (147)

Kardiovaskularna oboljenja i erektilna disfunkcija su povezani sa endotelnom disfunkcijom. Disfunkcija endotela dovodi do nemogućnosti glatkih mišićnih ćelija koje oblažu arteriole da se relaksiraju (opuste, čime se sprečava vazodilatacija. Zbog oštećenja vazodilatatornog odgovora na farmakološke i fiziološke stresore, vodi u poremećaj balansa faktora koji rezultiraju u vaskularno oboljenje i mogao bi da predstavlja patofiziološki mehanizam i erektilne disfunkcije i kardiovaskularnih oboljenja. (147) Endotelna disfunkcija je prepoznata kao važan patogenetski mehanizam u mnogim oboljenjima, kao što su: kardiovaskularna oboljenja, inflamacija, rast tumora i metastaziranje, autoimuna oboljenja, odbacivanje grafta i erektilna disfunkcija (147, 148).

Mnogobrojne činjenice govore da je erektilna disfunkcija vaskularna bolest kod većine bolesnika. Isto tako, erektilna disfunkcija se smatra markerom subkliničke koronarne arterijske bolesti i nezavisnim prediktorom budućeg kardiovaskularnog događaja. Nastanak erektilne disfunkcije kod bolesnika bi trebao da predstavlja marker subkliničkog sistemskog vaskularnog oboljenja. Takvi asimptomatski

bolesnici sa erektilnom disfunkcijom predstavljaju rizik za skriveno kardiovaskularno oboljenje. Zato je važna rana identifikacija takvih bolesnika i terapija rizičnih faktora i stanja koja su udružena sa endotelnom disfunkcijom. Takva strategija će redukovati velike kardiovaskularne događaje (infarkt miokarda, moždani udar, i dr.).

Endotelna disfunkcija (ED) je inicijalni korak u nastanku aterosklerotičnog plaka. ED je rana faza aterosklerotičnog procesa. Ona se karakteriše redukcijom raspoloživih vazodilatatora, naročito azot oksida i predominacijom vazokonstriktora. Ova poremećena ravnoteža izaziva alteraciju endotelijum zavisne vazodilatacije. To je ključni nalaz kod endotelijalne disfunkcije. U ovoj ranoj fazi, makroskopski izgled vaskularnog zida je normalan. Endotelna disfunkcija je važan faktor i u kasnoj fazi ateroskleroze jer utiče na stabilnost plaka. Kroz promene u sastavu plaka doprinosi nastanku ishemije miokarda i akutnog koronarnog sindroma. Ne-invazivnim testovima možemo proceniti integritet endotelijuma. Endotelijum-zavisna protok-ostvarena vazodilatacija je najšire klinički korišćena metoda (149).

Prinstonski stručni panel je izradio posebne smernice za lečenje ED kod ovih pacijenata. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika je važan početni korak u lečenju takvih pacijenata. Kod srčanih pacijenata za koje se smatra da imaju nizak kardiovaskularni rizik, lečenje ED može biti bezbedno i efikasno.

Obrazloženje ovih smernica leži u principu da seksualna aktivnost predstavlja mali, ali definitivan rizik od srčanog događaja za pacijenta sa srčanim oboljenjem tokom i neposredno nakon seksualne aktivnosti. Zdrav muškarac star 50 godina ima osnovni godišnji rizik od infarkta miokarda od 1%. Kao posledica seksualne aktivnosti zdravog muškarca, rizik se povećava na 1,01%, ali se povećava na 1,1% kod muškarca sa prethodno dokumentovanom koronarnom bolešću (150).

Apsolutni rizik za zdrave muškarce da imaju srčani događaj u toku normalnog svakodnevnog života je jedna šansa u milion. Ovaj rizik se povećava na dve šanse na milion nakon seksualne aktivnosti i traje dva sata nakon seksualnog odnosa. Muškarci sa koronarnom bolešću imaju 10 puta povećan rizik. Dakle, mali, ali definitivan rizik od srčanog događaja postoji za pacijenta sa istorijom kardiovaskularnih bolesti koji nastavlja seksualnu aktivnost (150).

Tokom seksualnog odnosa prosečna maksimalna brzina otkucaja srca je 120-130 otkucaja u minuti sa povećanjem sistolnog krvnog pritiska na 150-180 mm Hg. Ovaj maksimum traje samo 3–5 minuta od prosečnog trajanja seksualne aktivnosti od 5–15 minuta. (151) Ovo je jednako 5–6 metaboličkih ekvivalenata ili 4 minuta Bruceovog protokola na traci za trčanje (10% ocena, 2,7 km/h). Da bi nastavili seksualnu aktivnost, pacijenti moraju biti sposobni da izdrže ovu fiziološku potrebu bez ikakvih kardiovaskularnih simptoma. Smernice Princetona stratificiraju pacijente u kardiovaskularne rizične grupe prema kardiovaskularnim simptomima i fiziološkoj rezervi (Tabela 5.).

Preporuke EAU za ispitivanje bolesnika sa ED (31)

Preporuke	Nivo preporuke
Uzmite sveobuhvatnu medicinsku i seksualnu istoriju kod svakog pacijenta koji ima erektilnu disfunkciju (ED). Uzmite u obzir psihoseksualni razvoj, uključujući životne stresore, kulturološke aspekte, i kognitivne faktore/stil razmišljanja pacijenta u vezi sa njihovim seksualnim performansama.	Jaka
Koristite validirani upitnik koji se odnosi na ED da biste procenili sve domene seksualne funkcije (npr. Međunarodni indeks erektilne funkcije) i efekat specifičnog modaliteta lečenja.	Jaka
Uključite fokusirani fizikalni pregled u početnu procenu muškaraca sa ED radi identifikacije osnovnih medicinskih stanja i komorbidnih poremećaja genitalija koji mogu biti povezani sa ED.	Jaka

Procenite rutinske laboratorijske testove, uključujući profil glukoze i lipida i ukupni testosteron, da biste identifikovali i lečilisve reverzibilne faktore rizika i faktore načina života koji se mogu modifikovati.	Jaka
Uključiti specifične dijagnostičke testove u početnu procenu ED.	Jaka

22. Specifični dijagnostički testovi za ED (31)

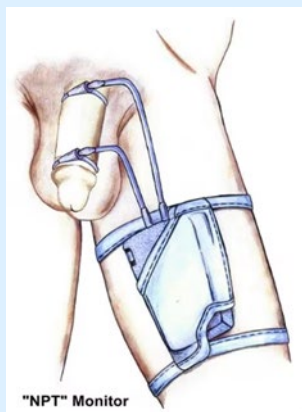
Većina pacijenata sa ED može se lečiti na osnovu njihove detaljne medicinske i seksualne anamneze, međutim, kod nekih pacijenta su potrebni specifični dijagnostički testovi (Tabela 6.)

Tabela 6. Specifični dijagnostički testovi za ED
Noćna tumescencija i rigidnost penisa (NTPR) korišćenjem Rigiscan®-a
Vaskularne studije • Intrakavernozna vazoaktivna injekcija leka • Dinamički duplex ultrazvuk penisa • Dinamička infuziona kavernozometrija i kavernozografija penisa • Unutrašnja pudendalna arteriografija
Specijalizovane endokrinološke studije
Specijalizovana psihodijagnostička evaluacija

22.1 Test noćne tumescencije penisa i rigidnosti koristeći Rigiscan®

Muškarci obično imaju 3-5 erekcija tokom 8 sati noćnog spavanja. Ovo se zove noćna tumescencija penisa (NTPR). NTPR test pokazuje da li je došlo do ovih erekcija. (152)

Test noćne tumescencije i rigidnosti penisa (NPTR) koristi poseban elektronski uređaj sa dva prstena koja su povezana sa penisom za noćno ispitivanje erekcije penisa. (Slika 11.) Uređaj meri broj erektilnih epizoda tokom noći, tumescenciju penisa (promena obima pomoću merača naprezanja), maksimalnu rigidnost (čvrstinu) penisa i trajanje noćnih erekcija. Jedan prsten se postavlja na vrh penisa, a drugi prsten na bazi penisa. Dok muškarac spava, uređaj prati njegove noćne erekcije, uključujući koliko erekcija se javlja, koliko dugo traju i kakve su čvrstine. Ovo ispitivanje treba uraditi najmanje tokom dve odvojene noći. Test se može uraditi kod kuće ili u laboratoriji za spavanje. (152)



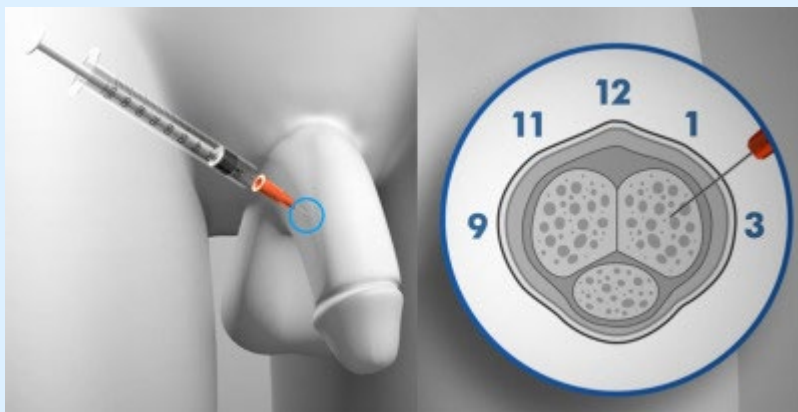
Slika 13. Test noćne tumescencije i rigidnosti penisa (NPTR)

Funkcionalni erektilni mehanizam ukazuje na erektilni događaj od najmanje 60% rigidnosti penisa zabeležen na vrhu penisa koji traje > 10 minuta (153). Noćno praćenje penisa i rigidnosti je atraktivan pristup za objektivno razlikovanje između organske i psihogene ED (pacijenti sa psihogenom ED obično imaju normalne nalaze na NPTR testu). Međutim, mnogi potencijalni zbunjujući faktori (npr. situacioni) može ograničiti njegovu rutinsku upotrebu u dijagnostičke svrhe. Na NPTR snimke mogu uticati depresija, pušenje, starenje, negativan sadržaj snova i poremećaji spavanja. Ovaj test se ne koristi često i nije rutinski način za procenu erektilne funkcije. (153)

22.2 Test intrakavernozne injekcije

Intrakavernozna injekcija (ICI) vazoaktivnog agensa je važan deo dijagnoze, evaluacije i lečenja erektilne disfunkcije (ED) od njenog prvobitnog opisa od strane Virag-a 1982. godine. Sama terapija ICI vazoaktivnih agenasa ima visok stepen zadovoljstva i efikasnosti kod pacijenata. (154) Mesto i način davanja intrakavernozne injekcije prikzano je na Slici 14.

ICI je veoma koristan u evaluaciji pacijenata sa ED u kombinaciji sa kolor dopler ultrazvukom penisa (CPDU (Slike 13 i 14) jer pomaže u otkrivanju vaskularnih abnormalnosti i razlikovanju vaskulogenih uzroka ED. (154) Vaskulogena ED je najčešći tip organske ED. Uzroci vaskulogene ED mogu biti: arterijska insuficijencija, venski gubitak tj. korporalna veno-okluzivna disfunkcija [CVOD]) ili kombinacija arterijske insuficijencije i venskog gubitka. Hemodinamska karakteristika funkcionalne/rigidne erekcije ukazuje na normalnu arterijsku i korporalnu veno-okluzivnu funkciju penisa.



Slika 14. Mesto i način davanja intrakavernozne injekcije (Izvor: ScienceDirect Topics)

Test intrakavernozne injekcije (penodinamski test) daje ograničene informacije o vaskularnom statusu penisa. Pozitivan test je krut (čvrst) erektilni odgovor (nemogućnost savijanja penisa) koji se pojavljuje u roku od deset minuta nakon intrakavernozne injekcije i traje 30 minuta. (155) Funkcionalni/rigidni erektilni odgovor može koegzistirati sa arterijskom insuficijencijom ili korporalnom veno-okluzivnom disfunkcijom. Prisustvo normalnog ili graničnog arterijskog priliva može kompenzovati minimalnu ili umerenu veno-okluzivnu disfunkciju, što rezultira funkcionalnom erekcijom. Takve informacije su kritične kada se test intrakavernozne injekcije koristi u dijagnostičke svrhe. Pozitivan test intrakavernozne injekcije ne mora da znači normalnu erektilnu hemodinamiku. Test je neuverljiv kao dijagnostička procedura. Ako je klinički opravdano, potrebno je uraditi ispitivanje dupleks dopler penisa. (155)

Reference:

1. Panchatsharam PK, Durland J, Zito PM. Physiology, Erection. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513278/>
2. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. J Urol. 1996 Sep;156(3):995-7.
3. Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzo K, Moreland RB, Krane J, Saenz de Tejada IS, Goldstein I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part I--Clinical implications of penile tissue mechanical properties. Int J Impot Res. 1998 Mar;10(1):15-24.
4. Hsu GL, Brock GB, Martinez-Pineiro L, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The three-dimensional structure of the tunica albuginea: anatomical and ultrastructural levels. Int J Impot Res. 1992;4:117-129.
5. Hsu GL, Brock G, Martínez-Piñeiro L, von Heyden B, Lue TF, Tanagho EA. Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. J Urol. 1994 May;151(5):1205-8.
6. Hoznek A., Rahmouni A., Abbou C. et al. The suspensory ligament of the penis: an anatomic and radiologic description. Surg Radiol Anat. 1998;20:413-417.
7. Filipoiu FM, Ion RT, Filipoiu ZF, Tulin AD, Enciu O, Enyedi M. Suspension of the penis - dissection, anatomical description and highlighting of anatomical risks in sectioning the suspensory ligaments. Basic Clin Androl. 2023 Oct 24;33(1):26.
8. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2005 Nov;32(4):379-95, v.
9. Sattar AA, Salpigidis G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. J Urol. 1995 Nov;154(5):1736-9.

10. Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. Dostupno na: Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction | Abdominal Key. Poslednji put pristupljeno: 19.03.2025.
11. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2021 Nov;48(4):513-525.
12. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000 Jun 15;342(24):1802-13.
13. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75.
14. Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, Yan P, Chen M, Wu J. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotox Res.* 2021 Jun;39(3):975-985.
15. van Amsterdam JG, Nabben T, van den Brink W. Increasing recreational nitrous oxide use: Should we worry? A narrative review. *J Psychopharmacol.* 2022 Aug;36(8):943-950.
16. Quax MLJ, Van Der Steenhoven TJ, Antonius Bronkhorst MWG, Emmink BL. Frostbite injury: an unknown risk when using nitrous oxide as a party drug. *Acta Chir Belg.* 2022 Apr;122(2):140-143.
17. Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006 Dec;8(12 Suppl 4):53-62.
18. Sangiorgi G, Cereda A, Benedetto D, Bonanni M, Chiricolo G, Cota L, Martuscelli E, Greco F. Anatomy, Pathophysiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management of Erectile Dysfunction in Patients Affected by Coronary Artery Disease: A Review. *Biomedicines.* 2021 Apr 16;9(4):432.
19. de Souza ILL, Ferreira EDS, Vasconcelos LHC, Cavalcante FA, da Silva BA. Erectile Dysfunction: Key Role of Cavernous Smooth Muscle Cells. *Front Pharmacol.* 2022 Jul 5;13:895044.
20. Calabrò RS, Cacciola A, Bruschetta D, Milardi D, Quattrini F, Sciarrone F, la Rosa G, Bramanti P, Anastasi G. Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue? *Brain Behav.* 2019 Dec;9(12):e01389.
21. Goldstein I. The Central Mechanisms of Sexual Function. Dostupno na: The Central Mechanisms of Sexual Function » Sexual Medicine » BUMC. Poslednji put pristupljeno: 19.03.2025.
22. Georgiadis JR. Functional neuroanatomy of human cortex cerebri in relation to wanting sex and having it. *Clin Anat.* 2015 Apr;28(3):314-23.
23. Schmidt MH, Schmidt HS. Sleep-related erections: neural mechanisms and clinical significance. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 Mar;4(2):170-8.
24. Schmidt MH, Schmidt HS. Chapter 24 Sleep-related erections: historical background, technical considerations and clinical indications. In: *Handbook of Clinical Neurophysiology.* Elsevier; 2005. pp:293-304.
25. Marson L, McKenna KE. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Exp Brain Res.* 1992;88(2):313-20.
26. Iovino M, Messana T, Iovino E, De Pergola G, Guastamacchia E, Giagulli VA, Triggiani V. Neuroendocrine Mechanisms Involved in Male Sexual and Emotional Behavior. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(4):472-480.
27. Previnaire JG. The importance of the bulbocavernosus reflex. *Spinal Cord Ser Cases.* 2018 Jan 10;4:2.
28. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Vernet-Maury E, Rada H, Collet C, Mazoyer B, Forest MG, Magnin F, Spira A, Comar D. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav.* 1999 Feb;28(1):1-21.
29. Melis MR, Sanna F, Argiolas A. Dopamine, Erectile Function and Male Sexual Behavior from the Past to the Present: A Review. *Brain Sci.* 2022 Jun 24;12(7):826.
30. Nunes KP, Webb CR. Mechanisms in Erectile Function and Dysfunction: An Overview. In: Nunes K (ed). *Erectile Dysfunction - Disease-Associated Mechanisms and Novel Insights into Therapy.* InTech, 2012.
31. Salonia A et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology, 2025.

32. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001 May;28(2):209-16, vii.
33. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):153-65.
34. Feldman, H.A., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994. 151: 54.
35. Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men—A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev* 2017;5:508–520.
36. The Baton Rouge Clinic. Do you have Erectile Dysfunction? Dostupno na: Erectile Dysfunction FAQs With a Louisiana Urologist. Poslednji put pristupljeno: 19.03.2025.
37. Singh M, Kumar P, Malik YK, Ray A, Sethi S, Gupta R. The Battle Within: Unveiling the Psychological Struggles of Erectile Dysfunction—A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Psychosexual Health*. 2024;5(4):247-252.
38. NIH, C.D.P.o.I. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 1993. 270: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8510302>
39. Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. *BMJ*. 2014 Jan 27;348:g129.
40. Miner M, Parish SJ, Billups KL, Paulos M, Sigman M, Blaha MJ. Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. *Sex Med Rev*. 2019 Jul;7(3):455-463
41. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. *Urologic Clinics*. 2001;28(2):269 – 278.
42. Majzoub A, Elbardisi H, Arafa M. Treating Erectile Dysfunctions. In book: Aziz N, Agarwal A. *The Diagnosis and Treatment of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians*. 2017. pp. 201-225.
43. Nurnberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ, Fava M, Rosen R, Shabsigh R. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology*. 2002 Sep;60(2 Suppl 2):58-66.
44. Mouraviev V.B., Coburn M., Santucci R.A. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*. 2005;173:873–876.
45. Meuleman E et al. Corpus Cavernosum Electromyography with Revised Methodology: An Explorative Study in Patients with Erectile Dysfunction and Men with Reported Normal Erectile Function. *The Journal of Sexual Medicine*. 2007;4(1):191–198.
46. Rowland DL, Greenleaf WJ, Dorfman LJ, Davidson JM. Aging and sexual function in men. *Arch Sex Behav*. 1993 Dec;22(6):545-57.
47. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl*. 2009 Jan-Feb;30(1):23-32.
48. Nagao K, Tai T, Saigo R, Kimura M, Tanaka N, Kobayashi H, Nakajima K. [Role of androgen in the elderly. Male sexual dysfunction and androgen]. *Clin Calcium*. 2013 Aug;23(8):1163-9.
49. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Lüscher TF, Mancina G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005 Feb;23(2):233-46.
50. Kovács I, Császár A, Toth J, Siller G, Farkas A, Tarján J, Horváth J, Koller A. Correlation between flow-mediated dilation and erectile dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008 Feb;51(2):148-53.
51. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):1983-92.
52. Reidenbach C, Schwinger RH, Steinritz D, Kehe K, Thiermann H, Klotz T, Sommer F, Bloch W, Brixius K. Nebivolol induces eNOS activation and NO-liberation in murine corpus cavernosum. *Life Sci*. 2007 Jun 6;80(26):2421-7.
53. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 1995 Jan;75(1):191-236.

54. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997 Jan;29(1 Pt 1):8-14.
55. Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, Baume RM, Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 1988 Apr;148(4):788-94.
56. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, et al. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens Suppl*. 1988;6(4):S649-S651.
57. Doumas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Apr;8(4):269-74.
58. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev*. 2005 Jan;10(1):23-9.
59. Nicolai MP, Liem SS, Both S, Pelger RC, Putter H, Schalij MJ, Elzevier HW. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice. *Neth Heart J*. 2014 Jan;22(1):11-9.
60. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1995 Apr;56(4):137-41.
61. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry*. 1990 Nov;41(11):1238-41.
62. Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:141-50.
63. Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, Holloway W, Nicholas S, Tseng LJ, Stecher VJ. Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):240-6.
64. Aizenberg D, Gur S, Zemishlany Z et al. Mianserin, a 5-HT_{2A/2C} and α_2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Neuropharmacology*. 1997;20(3):210-214.
65. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety*. 1999;9(2):54-60.
66. Zarrindast MR, Farahvash H. Effects of GABA-ergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Jun;115(1-2):249-53.
67. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther*. 2001 Jul;23(7):1040-58.
68. Gitlin MJ, Suri R, Altshuler L, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L. Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther*. 2002 Mar-Apr;28(2):131-8.
69. Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion. [Updated 2024 Sep 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/>
70. Wilson TK, Tripp J. Bupropion. [Updated 2023 Jan 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531477/>
71. Reisman Y. Post-SSRI sexual dysfunction. *BMJ*. 2020 Feb 27;368:m754.
72. Lorenz T, Rullo J, Faubion S. Antidepressant-Induced Female Sexual Dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1280-6.
73. Patel YA, Marzella N. Dietary Supplement-Drug Interaction-Induced Serotonin Syndrome Progressing to Acute Compartment Syndrome. *Am J Case Rep*. 2017 Aug 25;18:926-930.
74. Rathore C, Henning OJ, Luef G, Radhakrishnan K. Sexual dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 Nov;100(Pt A):106495.

75. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Antiandrogens. 2014 Jun 10.
76. National Cancer Institute. Definition of antiandrogen. Dostupno na: Definition of antiandrogen - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI. Poslednji put pristupljeno: 24.03.2025.
77. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 1995 Jan;75(1):191-236.
78. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Oct 22;327(17):1185-91.
79. Tosti A, Pazzaglia M, Soli M, Rossi A, Rebora A, Atzori L, Barbareschi M, Benci M, Voudouris S, Vena GA. Evaluation of sexual function with an international index of erectile function in subjects taking finasteride for androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 2004 Jul;140(7):857-8.
80. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, Dobs AS. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jun;56(6):779-86.
81. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol*. 1999 Jan;6(1):19-23.
82. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/>
83. Subhan M, Faryal R, Macreadie I. Exploitation of *Aspergillus terreus* for the Production of Natural Statins. *J Fungi (Basel)*. 2016 Apr 30;2(2):13.
84. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):e285-e350.
85. Kostis JB, Dobrzynski JM. Statins and Erectile Dysfunction. *World J Mens Health*. 2019 Jan;37(1):1-3.
86. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Bu SY, Wang KJ. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014 May-Jun;16(3):461-6.
87. Kim YC, Davies MG, Lee TH, Hagen PO, Carson CC 3rd. Characterization and function of histamine receptors in corpus cavernosum. *J Urol*. 1995 Feb;153(2):506-10.
88. Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H2 Blockers. [Updated 2024 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/>
89. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA, Benowitz NL, Abozeid M, Tanagho EA. The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol*. 1987 Aug;138(2):438-41.
90. Hirshkowitz M, Karacan I, Howell JW, Arcasoy MO, Williams RL. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology*. 1992 Feb;39(2):101-7.
91. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2):416-22.
92. Mima M, Huang JB, Andriole GL, Freedland SJ, Ohlander SJ, Moreira DM. The impact of smoking on sexual function. *BJU Int*. 2022 Aug;130(2):186-192.

93. Salata B, Kluczna A, Dzierżanowski T. Opioid-Induced Sexual Dysfunction in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 22;14(16):4046.
94. Leiblum SR, Rosen RC. Alcohol and Human Sexual Response. In: Carruth B (ef). *Alcoholism and Sexual Dysfunction*. 1st ed. Routledge, New York; 1984.
95. Abbey A. Alcohol's role in sexual violence perpetration: theoretical explanations, existing evidence and future directions. *Drug Alcohol Rev*. 2011 Sep;30(5):481-9.
96. Davis KC, Danube CL, Stappenbeck CA, Norris J, George WH. Background Predictors and Event-Specific Characteristics of Sexual Aggression Incidents: The Roles of Alcohol and Other Factors. *Violence Against Women*. 2015 Aug;21(8):997-1017.
97. Van Thiel DH, Lester R. Alcoholism: its effect on hypothalamic pituitary gonadal function. *Gastroenterology*. 1976 Aug;71(2):318-27.
98. Meza V, Arnold J, Díaz LA, Ayala Valverde M, Idalsoaga F, Ayares G, Devuni D, Arab JP. Alcohol Consumption: Medical Implications, the Liver and Beyond. *Alcohol Alcohol*. 2022 May 10;57(3):283-291.
99. Iacoviello L, de Gaetano G. Alcol e cardiovasculopatie. Attuali conoscenze e controversie [Alcohol and cardiovascular diseases. Current knowledge and controversies]. *Recenti Prog Med*. 2003 Oct;94(10):451-5.
100. Kannel WB, Ellison RC. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin Chim Acta*. 1996 Mar 15;246(1-2):59-76.
101. Grover S, Mattoo SK, Pendharkar S, Kandappan V. Sexual dysfunction in patients with alcohol and opioid dependence. *Indian J Psychol Med*. 2014 Oct;36(4):355-65.
102. Powell DJ (ed). *Alcoholism and sexual dysfunction: issues in clinical management*. Routledge, 2014.
103. Jiann BP. Effect of Alcohol Consumption on the Risk of Erectile Dysfunction. *Urol Sci* 2010;21(4):163–168
104. Fernandes A, de Sousa A. Alcohol Dependence and Sexual Dysfunction : a clinical review. *Medical Science*. 2014;3(4):187-190.
105. Cheng JY, Ng EM, Chen RY, Ko JS. Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res*. 2007 Jul-Aug;19(4):343-52.
106. Acharya RK, Panigrahi S, Samani MJ, Choudhary AK. Prevalence and Pattern of Sexual Dysfunction in Male Patients with Alcohol Dependence. *Addict Health*. 2022 Jul;14(3):192-197.
107. Yadav B, Dhillon HS, Sasidharan S, Kaur Dhillon G. Alcohol-associated sexual dysfunction: How much is the damage? *Med J Armed Forces India*. 2024 Mar-Apr;80(2):166-171.
108. Lemere F, Smith JW. Alcohol-induced sexual impotence. *Am J Psychiatry*. 1973 Feb;130(2):212-3.
109. Kam SC, Chae MR, Kim JY, Choo SH, Han DH, Lee SW. Effects of ethanol on the tonicity of corporal tissue and the intracellular Ca²⁺ concentration of human corporal smooth muscle cells. *Asian J Androl*. 2010 Nov;12(6):890-8.
110. Li S, Song JM, Zhang K, Zhang CL. A Meta-Analysis of Erectile Dysfunction and Alcohol Consumption. *Urol Int*. 2021;105(11-12):969-985.
111. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. 2003 Aug 5;139(3):161-8.
112. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):217-21.
113. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000 Apr;30(4):328-38.

114. Van Thiel DH, Gavaler JS, Slone FL, Cobb CF, Smith WI Jr, Bron KM, Lester R. Is feminization in alcoholic men due in part to portal hypertension: a rat model. *Gastroenterology*. 1980 Jan;78(1):81-91.
115. Mar Y, Whitley SD, Weigand TJ, et al. Treatment of Alcohol Use Disorder [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2023 Oct. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561234/>
116. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res*. 2017;38(2):255-276.
117. Jian BP. Erectile Dysfunction Associated with Psychoactive Substances. *Chonnam Medical Journal*. 2008;44(3): 117-124.
118. Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, Creutzberg C, Huyghe E, Kiserud CE. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. *EJC Suppl*. 2014 Jun;12(1):41-53.
119. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. DSM-5. American Psychiatric publishing;2013.
120. Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Di Sante S, Gravina GL, Carosa E, Lenzi A, Jannini EAF. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Feb 17;18(1):10.
121. Salonia A et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction. European Association of Urology; 2021.
122. Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R, Maggi M. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2003 Jun;15(3):210-20.
123. Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R, Mancini M, Forti G, Maggi M. Aging and pathogenesis of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004 Oct;16(5):395-402.
124. Mishriki SF, Grimsley SJ, Lam T, Nabi G, Cohen NP. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int*. 2012 Mar;109(5):745-50.
125. Light A, Jabarkhyl D, Gilling P, George G, Van Hemelrijck M, Challacombe B, Malde S, Popert R, Dasgupta P, Elhage O. Erectile Function Following Surgery for Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2021 Aug;80(2):174-187.
126. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003 Dec;44(6):637-49.
127. Li HJ, Kang DY. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *World J Urol*. 2016 Jul;34(7):1009-17.
128. Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*. 2010 Nov;106(9):1252-63
129. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):177-83.
130. Magri V, Wagenlehner FM, Perletti G. Re: Samplaski et al.: Inclusion of erectile domain to UPOINT phenotype does not improve correlation with symptom severity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. (*Urology* 2011;78:653-658). *Urology*. 2012 Feb;79(2):487-8; author reply 488-9.
131. Sönmez NC, Kiremit MC, Güney S, Arisan S, Akça O, Dalkılıç A. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. *Int Urol Nephrol*. 2011 Jun;43(2):309-14.

132. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, Leong WS, Cheah PY, Khan NA, Krieger JN. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2008 Jan;71(1):79-84.
133. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):568-70.
134. Chung SD, Keller J, Lin HC. A nationwide population-based study on bladder pain syndrome/interstitial cystitis and ED. *Int J Impot Res*. 2013 Nov-Dec;25(6):224-8.
135. Savoy M, O'Gurek D, Brown-James A. Sexual Health History: Techniques and Tips. *Am Fam Physician*. 2020 Mar 1;101(5):286-293.
136. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002 Aug;14(4):226-44.
137. Giuliano F. Les questionnaires recommandés en médecine sexuelle [Questionnaires in sexual medicine]. *Prog Urol*. 2013 Jul;23(9):811-21.
138. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:319-326.
139. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Feb 4;2:16003.
140. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakini AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med*. 2007 Nov;4(6):1626-34.
141. Carson CC. Urological and medical evaluation of men with erectile dysfunction. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S2-8.
142. Leslie SW, Sooriyamoorthy T. Erectile Dysfunction. [Updated 2024 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562253/>
143. Pinés Corrales PJ, Louhibi Rubio L, Aznar Rodríguez S, Lomas Meneses MA. Variaciones en las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales como causa importante de alteraciones en las concentraciones de testosterona total [Variations in the concentration of the sex hormone binding globulin is a major factor causing a variation in total testosterone values]. *Endocrinol Nutr*. 2009 Apr;56(4):209-12.
144. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3666-72.
145. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*. 2017 Dec;72(6):1000-1011.
146. Ahmed Memon S, Adil M, Raja Khan F, Ullah S, Rehmat S, Zad Gul N. Association between erectile dysfunction, cardiovascular risk factors, and coronary artery disease: Role of exercise stress testing and International Index of Erectile Function (IIEF-5) questionnaire. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Apr 18;40:101033.
147. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart*. 2003 Mar;89(3):251-3.
148. Montorsi P et al. The Triad of Endothelial Dysfunction, Cardiovascular Disease, and Erectile Dysfunction: Clinical Implications. *European Urology Supplements*. 2009;8(2):58-66.
149. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012 May;23(4):222-31.
150. Kloner RA, Burnett AL, Miner M, Blaha MJ, Ganz P, Goldstein I, Kim NN, Kohler T, Lue T, McVary KT, Mulhall JP, Parish SJ, Sadeghi-Nejad H, Sadovsky R, Sharlip ID, Rosen RC. Princeton IV consensus guidelines: PDE5 inhibitors and cardiac health. *J Sex Med*. 2024 Jan 30;21(2):90-116.

151. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000 Jul 20;86(2A):35F-37F.
152. ISSM's Communication Committee. What is the nocturnal penile tumescence (NPT) test? Dostupno na: What is the nocturnal penile tumescence (NPT) test? - ISSM. Poslednji put pristupljeno: 26.3.2025.
153. Zou Z, Lin H, Zhang Y, Wang R. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev.* 2019 Jul;7(3):442-454.
154. Belew D, Klaassen Z, Lewis RW. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev.* 2015 Mar;3(1):11-23.
155. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol.* 1999;36(1):60-7.

SE-NON-2025-00101

KNJIGA: Seksualno i reproduktivno zdravlje – 2B

22.3 Dinamički duplex ultrazvuk penisa

Dupleks ultrazvuk penisa (PDU), u kombinaciji sa farmakološkom stimulacijom erekcije, je zlatni standard za procenu višestrukih stanja penisa. Dinamički dupleks ultrazvuk penisa je dijagnostički test koji posebno proučava hemodinamsku patofiziologiju erektilne funkcije. Stoga se u kliničkoj praksi najčešće primenjuje kod onih stanja u kojima je moguća potencijalna vaskulogena etiologija ED (npr. diabetes melitus, transplantacija bubrega, višestruki prateći faktori rizika za kardiovaskularne bolesti i/ili očigledna periferna vaskularna bolest i kod pacijenata koji slabo reaguje na oralnu terapiju). Takodje, PDU je veoma koristan kod traume i frakture penisa. PDU otkriva karakteristike prijaipizma i razlikuje prijaipizam visokog (arterijski) i niskog (veno-okluzivni) protoka, uključujući arteriokavernozne fistule i visok otpor arterijskog protoka kroz kavernozne arterije. Isto tako, PDU može otkriti anatomske varijacije u vaskulaturi. Prema smernicama Američke urološke asocijacije (AUA), intrakavernozna injekcija sa ili bez PDU je indikovana pre bilo kakve invazivne intervencije za Pejronijevu bolest (PD). Smernice EAU preporučuju PDU samo u kontekstu sumnjive erektilne funkcije za utvrđivanje vaskularnih parametara, ali ne i za merenje veličine plaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ispitivanje se sprovodi u tihoj i udobnoj ordinaciji kako bi se osigurala privatnost pacijenata i saradnja. Pacijent je u ležećem položaju i penis u normalnom anatomskom položaju. Nakon nanošenja ultrazvučnog spojnog gela na ventralnu površinu penisa, radi se uzdužno i poprečno skeniranja penisa na sivoj skali i na dopleru u boji pre i posle injekcije vazoaktivnog leka. Uglavnom se koristi alprostadil (prostaglandin E1; PGE1) kao vazoaktivni lek.

Prvo se uradi dinamički dupleks ultrazvuk penisa u flacidnom stanju penisa, skenirajući ceo penis (u B-režimu slike) koristeći ultrazvučnu linearnu sondu od 7,5 do 12 MHz. U flacidnom stanju penisa treba ispitati eventualno prisustvo plakova, fibroze ili defekt/prelom tunike albugineje. Prečnik (dijametar) arterije i maksimalna sistolna brzina (peak systolic velocity; PSV) kavernoznih arterija treba da budu procenjene pre intrakavernozne injekcije.

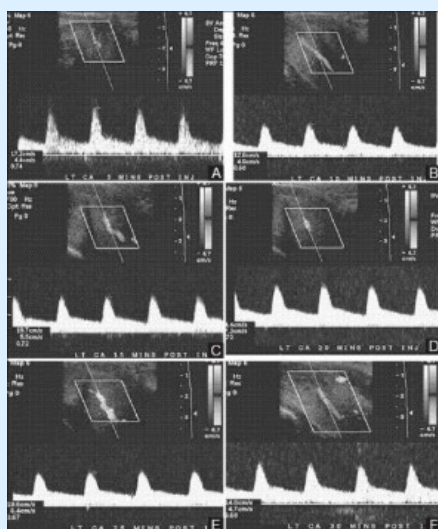
Tunika albuginea je dvoslojni omotač kavernoznog (sundjerastog) tkiva penisa sa spoljašnjim uzdužnim vlaknima i unutrašnjim kružnim vlaknima, koja se vizualizuje kao linearna hiperehogena struktura, uglavnom debljine manje od 2mm. Unutrašnji sloj čini intrakavernozni septum (pregrada), koji je uglavnom kompletan proksimalno i postaje fenestriran duž dorzalnog aspekta u srednjem distalnom delu.

Zatim se primenjuje intrakorporalna injekcija jednog ili kombinacije vazoaktivnih agenasa (npr. prostaglandin E1, fentolamin i papaverin) i zatim se ponovo radi dinamički dupleks ultrazvuk penisa u različitim vremenskim intervalima, poželjno uz audiovizuelnu seksualnu stimulaciju (AVSS). Intrakavernozna injekcija se daje bočno pri bazi penisa sa iglom od 30-gauge u aseptičnom stanju, u bilo koji korpus kavernozum. Varijacije u dozama vazoaktivnog agensa su u zavisnosti od pacijentove starosti. Koriste se manje doze leka za mlađe, dok veće doze za starije osobe. Može se razmotriti samostimulacija ili AVSS i ostavljanje pacijenta samog u sobi ili ponovno doziranje da bi se smanjila anksioznost i pomoglo postizanje maksimalne rigidne erekcije.

Talasni oblici se registruju naizmenično korišćenjem ugla koji je jednak ili $<60^\circ$ kada je vizualizacija kavernoznih arterija optimalna. Odmah nakon intrakavernozne injekcije (ICI), prečnik svake kavernozne arterije, spektralni talasni oblik i maksimalne sistolne brzine kavernoznih arterija se registruju na svakih 5 min intervalima, od 5-30 min (5, 10, 15, 20, i 30 min). Talasni oblik se meri na spoju proksimalne trećine i distalne dve trećine penisa, gde se arterija savija, zbog varijacija maksimalne sistolne brzine u kavernoznim arterijama na različitim lokalizacijama na penisu, pri čemu je PSV viši proksimalno. Vrednosti parametara duplex ultrazvučnog pregleda se registruju elektronski sa softverskim paketom ultrazvuka. () Drugi autori smatraju da merenje protoka na nivou penoskrotalnog spoja može biti korisno za otkrivanje disfunkcije venske okluzije, dok procena na udaljenosti od 1/2 između penoskrotalnog spoja i koronalnog sulkusa može biti od pomoći u dijagnozi arterijske insuficijencije.

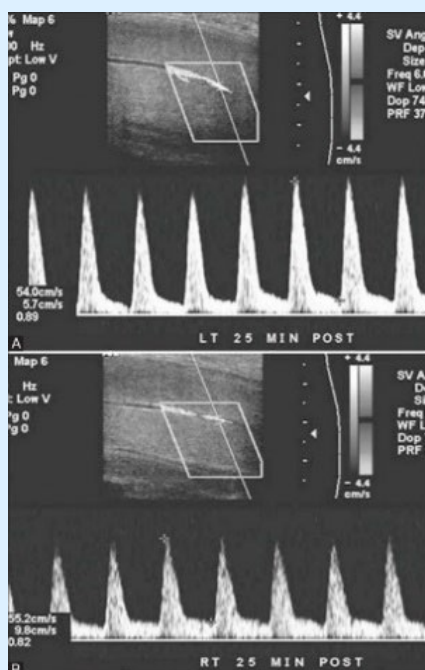
Prilikom dinamičkog dupleks ultrazvučnog pregleda je potrebno izmeriti intrarterijski prečnik, maksimalnu sistolnu brzinu, krajnju dijasolnu brzinu i indeks otpora za svaku kavernoza arteriju. Maksimalni sistolni protok krvi > 30 cm/s, krajnja dijasolna brzina < 3 cm/s i rezistentni indeks $> 0,8$ generalno se smatra normalnim. Dalje vaskularno ispitivanje je nepotrebno ako je normalan dupleks ultrazvuk penisa.

Parametar koji se najčešće koristi za definisanje arteriogene ED je maksimalni sistolni protok krvi u arterijama penisa. Prema vrednostima parametara dupleks ultrazvučnog pregleda, arteriogene ED se dijagnostikuje kada je PSV niži od 35 cm/s. Maksimalne brzine protoka manje od 25 cm/s su nenormalno niske, a maksimalne brzine veće od 30 cm/s su normalne, ali opseg od 25-35 cm/s je dvosmislen [Slika1].



Slika 1. Arteriogena erektilna disfunkcija

Veno-okluzivna disfunkcija penisa (VOD) ili venogena ED se dijagnostikuje kada je PSV bio veći od 30 cm/s, EDV je bio veći od 5 cm/s i RI je bio manji od 0,9. Glavno ograničenje ovog parametra je nedostatak specifičnosti za vensko curenje (venski gubitak) u prisustvu arterijske insuficijencije (Slika2)



Slika 2. Veno-okluzivna disfunkcija penisa

Glavni izvor greške u određivanju brzine protoka je pogrešno korišćen Doplerov ugao. Distalne lokacije i veći uglovi sonde veštački smanjuju PSV merenja i mogu dovesti do pogrešne dijagnoze arterijske insuficijencije. (1) Zbog toga se preporučuje da ugao između upadnog snopa i vektora krvotoka, odnosno ugla insonacije održava na 60° ili manje.

Minimalno invazivna priroda PDU-a, njegova relativno niska cena i sposobnost da se objektivno i efikasno dijagnostikuje brojna stanja penisa čine ga osnovnim primarnim dijagnostičkim modalitetom. (1-7)

22.4 Pudendalna arteriografija i dinamička infuziona kavernozaometrija ili kavernozaografija

Selektivna angiografija penisa, koja ostaje „zlatni standard“ metoda u dijagnostici svih tipova vaskulogene ED. Angiografija penisa može precizno i direktno da prikaže krvne sudove (vaskulaturu) karlice i penisa i može da otkrije traumatske povrede arterija, anatomske varijacije, steno-okluzivnu bolest i kolateralne mreže kod pacijenata sa sumnjom na vaskulogenu bolest. Pudendalnu arteriografiju treba uraditi samo kod pacijenata koji su kandidati za revaskularizaciju penisa. Nedavne studije zagovaraju upotrebu kompjuterizovane tomografske angiografije kao dijagnostičke procedure pre angioplastike penisne arterije kod pacijenata sa ED i izolovanom stenozom arterije penisa. Iako je angiografija penisa prepoznata kao zlatni standard za efikasnu procenu vaskularne ED, postoje neki nedostaci. Invazivna je, skupa i zahteva postinterventni nadzor. Osim toga, složene operacije zahtevaju interventnog radiologa koji je vešt u kanilaciji malih unutrašnjih pudendalnih arterija.

U današnje vreme, dinamička infuziona kavernozaometrija ili kavernozaografija (DICC) su retko korišćeni alati za dijagnostikovanje venogene ED. DICC se smatra zlatnim standardom testa za procenu arterijske i venske ED. DICC uključuje kavernozaometriju i kavernozaografiju. Kavernozaometrija se koristi za otkrivanje funkcije kavernozačnih sudova, dok kavernozaografija može direktno da prikaže venski refluks i mesto venskog curenja (gubitka), što je od jedinstvene vrednosti u dijagnozi venske ED. Trenutno, DICC se obično izvodi za pacijente za koje se sumnja na vensku ED ili one koji će se podvrgnuti operaciji da bi se razumela lokalizacija i obim venskih fistula. Deset minuta nakon prve doze leka, beleže se indukovani protok, održavanje protoka i pad pritiska. Pre nego što su vazoaktivni lekovi korišćeni za izazivanje erekcije penisa, normalna vrednost indukovanih protoka se kretala od 90 mL/min do 105 mL/min (u zavisnosti od veličine penisa, srednja vrednost od 95 mL/min); održavani protok se kretao od 55 do 65 mL/min (oko 60% početne brzine erekcije, srednja vrednost od 62 mL/min). Disfunkcija venske okluzije može se uzeti u obzir kada održavani protok prelazi 120 mL/min, a vensko curenje se može dijagnostikovati kada je indukovani protok veći od 120 mL/min i održavani protok veći od 50 mL/min. Odnos indukovanih protoka za održavanje protoka i opadanja pritiska sada se smatraju boljim pokazateljima venske funkcije penisa, posebno prisustva i težine venskog curenja. (1,6,8)

22.5 Elastografija smičnog talasa (Shear wave elastography; SWE)

Ultrazvučna elastografija je tehnologija snimanja osetljiva na ukočenost tkiva, koja je poslednjih godina dalje razvijena i usavršavana kako bi se omogućila kvantitativna procena krutosti tkiva. Smični talasi putuju brže u tvrdem tkivu i sporije u mekšim tkivima. Poslednjih godina, ultrazvučna elastografija talasa (SWE) se široko koristi za procenu tvrdoće tkiva kod fibroze jetre, lezija dojke i štitne žlezde. Neke studije kod zdravih ljudi i pacijenata sa ED su pokazale da SWE može otkriti tvrdoću erekcije penisa da bi procenio erektilnu funkciju. Manja vrednost SWE predstavlja veću tvrdoću penisa. Istovremeno, on takođe može otkriti SWE vrednost u različito vreme da bi identifikovao postojanje arteriovenske disfunkcije. Usled venskog curenja kod ovih pacijenata sa ED, vrednosti SWE kavernozačnog tela su se vremenom povećavale u erektilnom stanju. SWE može ponovljivo i

kvantitativno da proceni promene rigidnosti u erekciji penisa. Potrebno je više studija da bi se uspostavile standardne operativne procedure i dijagnostički parametri. (6)

23. Psihopatološka i psihosocijalna procena

Problemi sa mentalnim zdravljem i psihološki problemi su često udruženi sa ED. Mnogobrojni dokazi govore da je dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) povezan sa seksualnom funkcijom i opštim psihološkim zdravljem. Li I sar. su ispitivali međusobni odnos između ED, opšteg psihološkog zdravlja i nivoa DHEAS. Rezultati studije su otkrili da su nivoi DHEAS-a u serumu i opšte psihološko zdravlje značajno povezani sa erektilnom disfunkcijom kod seksualno aktivnih odraslih muškaraca, ali da je odnos između opšteg psihološkog zdravlja i erektilne funkcije nezavisan od DHEAS-a. Psihološka stanja koja najupečatljivije uzrokuju ED su depresija i poremećaji povezani sa anksioznošću, ali može uključivati i poteškoće u partnerskom odnosu). Interpersonalni odnosi, uključujući nezadovoljstvo partnerom, loše seksualne odnose, dužinu veze ili osećaj emocionalne nepovezanosti sa partnerom tokom seksa, povezani su sa erektilnim poteškoćama i disfunkcija.

Nasuprot tome, otkriveno je da je intimnost zaštitni faktor u ED. Pored toga, moraju se proceniti i kognitivni faktori koji podržavaju organsku i neorgansku etiologiju ED. Kognitivni faktori uključuju: muške disfunkcionalne stilove razmišljanja i očekivanja od seksa, loše samopoštovanje i kognitivna distrakcija (odvratanje) od seksualnih signala. Ova očekivanja su rezultat normi i stereotipa o seksualnosti, koje daje određena kultura. Očekivanja naglašavaju visoke seksualne zahteve kod muškaraca, te dovodi do anksioznosti, koja deluje kao faktor održavanja ED. Nerealna očekivanja o muškim seksualnim mogućnostima mogu dodatno delovati sa unutrašnjim uzročno-posledičnim atribucijama u vezi sa gubitkom erekcije. Na taj način, muškarci pripisuju sebi osećaj lične neadekvatnosti odnosno gubitak erekcije, čime se pogoršava ED. Po definiciji, atribucija predstavlja proces kojim se traga za odgovorima koji nastoje da objasne na koji način se drugim osobama pripisuju namere, motivi, crte ličnosti i unutrašnja svojstva, kojima se kauzalno objašnjava doslednost i relativna postojanost u njihovim postupcima. Isto tako, loše samopoštovanje i kognitivna distrakcija od erotskih signala, očekuje se da će negativno uticati na ED.

Od kliničara se očekuje da prikupljaju informacije o individualnim psihopatološkim simptomima pojedinca, životnim stresogenim faktorima, dinamici odnosa, o kognitivnom stilu i izvoru kognitivne distrakcije. Vredi napomenuti da većina literature sledi pogled na heteronormativnost. (9-12)

Takođe, samoprijavljene mere se često koriste u psihosocijalnom kontekstu. One mogu uključivati merne skale kao što su:

23.1 Kratak inventar simptoma (Brief Symptom Inventory- BSI)

Kratak inventar simptoma (Brief Symptom Inventory- BSI) za merenje psihopatoloških simptoma. BSI je skala samoprocene psihopatologije i psihološkog stresa koji se sastoji od 53 stavke. BSI je razvijen za upotrebu u kliničkom okruženju u kojima postoji potreba za relativno brzim merenjem. BSI omogućava kvantitativno procenu psihičkih tegoba i psihijatrijskih poremećaja. BSI koristi Likertovu skalu od 5 tačaka, u rasponu od 0 („uopšte ne“) do 4 („izuzetno“) koji se odnose na proteklih 7 dana. BSI meri devet dimenzija koje se mogu sumirati da odražavaju tri globalna indeksa. Dimenzije koje meri su: somatizacija, opsesija-kompulzija, interpersonalna osetljivost, depresija, anksioznost, neprijateljstvo, fobična anksioznost, paranoidne ideje i psihoticizam. Pored toga, mogu se izračunati tri globalna indeksa (zbirni rezultati): Globalni indeks ozbiljnosti (GSI, koji ukazuje na globalni nivo uznemirenosti), Ukupan broj pozitivnih simptoma (PST, koji označava broj simptoma koje pojedinac prijavljuje) i Indeks pozitivnih simptoma (PSDI, koji ukazuje na prosečan nivo uznemirenosti). BSI dalje omogućava izračunavanje indikatora slučaja (Case indicator) koji ukazuje na to da osoba doživljava

klinički relevantne nivoe psihičkog stresa. Nedavno je razvijena kraća verzija BSI-a, BSI-18, uključujući 18 stavki BSI-a i rezultirala je sa 3 skale simptoma (somatizacija, depresija i anksioznost) i GSI (GSI-18). Skala somatizacije BSI-18 ima samo šest stavki, za razliku od originalne skale sa sedam stavki; druge dve skale ostaju iste. BSI rezultati se često predstavljaju kao T-rezultati sa $T = 50$ ($SD = 10$) koji predstavlja srednju vrednost u populaciji, tj. 50% standardne populacije ima ispod i 50% iznad ovog rezultata. Indikator slučaja može biti od pomoći da ukaže na mogući visok nivo subjektivnog opterećenja sa potrebom za lečenjem. Često se koristi originalna definicija od strane Derogatisa je korišćena za definisanje slučaja kao $T \geq 63$ na GSI ili $T \geq 63$ na najmanje dve skale. Psihološki distress se može opisati kao skup bolnih psihičkih i fizičkih simptoma i predstavlja važan i čest problem. Prevalencija problema mentalnog zdravlja u opštoj populaciji procenjena je na oko 12% na globalnom nivou, pri čemu depresivni poremećaji najviše doprinose godinama života prilagođenim mentalnim poremećajima (disability adjusted life years -DALYs). (13,14)

23.2 Upitnik o seksualnim disfunkcionalnim uverenjima (The Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire)

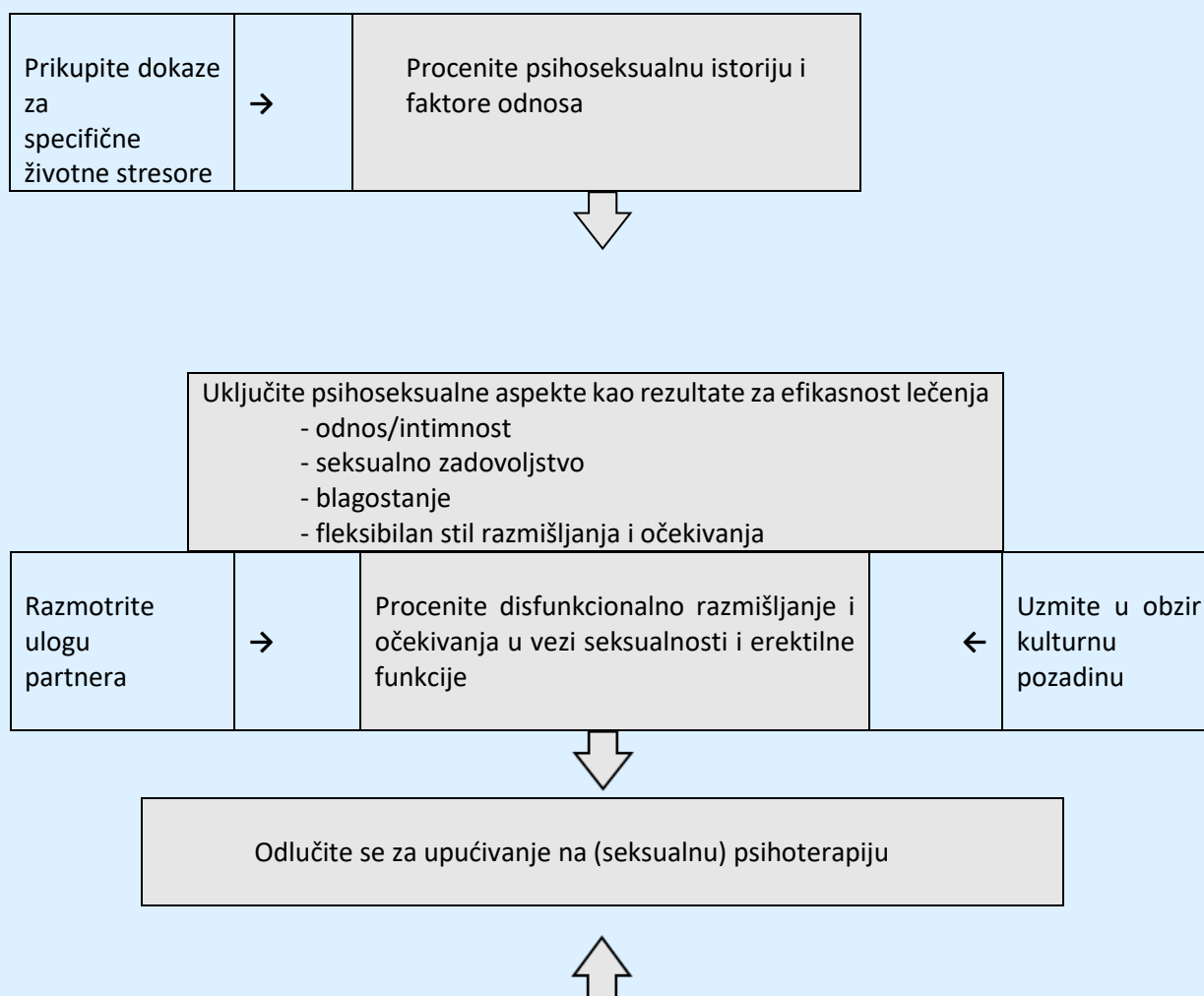
Upitnik o seksualnim disfunkcionalnim uverenjima (SDBQ) je mera od 40 stavki koju sami prijavljuju i čine dve verzije (ženska i muška) ocenjene na petostepenoj Likert skali. SDBQ je validirana mera za procenu disfunkcionalnih seksualnih uverenja. SDBQ procenjuje šest različitih kategorija seksualnih uverenja specifičnih za heteroseksualne muškarce i žene. Kategorije koje se procenjuju su: konzervatizam, moć, kontrola, starost, slika o telu, ulozi naklonosti, muškosti i ženstvenosti identiteta.

Verovanja su prilično stabilne ideje o nama samima i svetu koji nas okružuje, koji uspostavljaju način na koji tumačimo stvarnost i utiču na ponašanja i osećanja (Beck, 1996). Mnoga verovanja su direktno povezana sa polom i seksualnim pitanjima, utičući ne samo na seksualno ponašanje, već i na odnose, prijateljstva i svakodnevni život. Disfunkcionalna seksualna uverenja odnose se na pogrešne i nerealne koncepte o seksualnosti koji su prihvaćeni, uz nedostatak dokaza, kao nesumnjivo istiniti. Disfunkcionalna i rigidna seksualna uverenja, stavovi i zablude obično ističu i istraživači i kliničari kao faktori ranjivosti koji predisponiraju i održavaju seksualne disfunkcije. Nekritička i bezuslovna upotreba ovih verovanja mogla bi dovesti i do nerealnih očekivanja u vezi sa seksualnošću i vezama i do seksualnih poteškoća. Mnoge studije su istakle da je odnos između seksualnih disfunkcija i verovanja dvosmeran i interaktivan, u skladu sa biopsihosocijalnim razumevanjem seksualnosti. (15,16)

23.3 Upitnik o seksualnim modalitetima (The Sexual Modes Questionnaire)

Upitnik o seksualnim modalitetima (SMQ; muške i ženske verzije) je mera samoprocene, sa muškom i ženskom verzijom koja se može koristiti u kliničkim i nekliničkim uzorcima. Sastoji se od tri međusobno zavisne podskale: podskale automatske misli (AT), podskale emocionalnog odgovora (ER) i podskale seksualnog odgovora (SR). SMQ pravi razliku između seksualno funkcionalnih i disfunkcionalnih subjekata i njegova visoka korelacija sa merama seksualnog funkcionisanja naglašavaju ulogu kognitivno-emocionalnih procesa na seksualne probleme, podržavajući kliničku vrednost mere. (17)

Slika 3: Psihopatološka i psihosocijalna procena (2)



Indikacije za specifične dijagnostičke testove za ED (EAU smernice 2025.god.) (2)

- Primarna ED (nije uzrokovana stečenom organskom bolešću ili psihogenim poremećajem).
- Mladi pacijenti sa istorijom karlične ili perinealne traume, koji bi mogli imati koristi od potencijalno kurativnih operacija revaskularizacije ili angioplastike.
- Pacijenti sa deformitetima penisa koji mogu zahtevati hiruršku korekciju (npr. Pejronijeva bolest i urođena kurvatura penisa).
- Pacijenti sa složenim psihijatrijskim ili psihoseksualnim poremećajima.
- Pacijenti sa složenim endokrinim poremećajima.
- Specifični testovi mogu biti uradjeni na zahtev pacijenta ili njegovog partnera.
- Medicinsko-pravni razlozi (npr. implantacija penisne proteze za dokumentovanje krajnjeg stadijuma ED i seksualno zlostavljanje). (2)

Prema preporukama Američke asocijacije urologa u pogledu evaluacije i dijagnostike bolesnika sa ED potrebno je: (18)

1. Muškarci koji imaju simptome ED treba da prođu temeljnu medicinsku, seksualnu i psihosocijalnu istoriju; fizički pregled; i selektivno laboratorijsko ispitivanje. (Klinički princip)
2. Za muškarce sa ED, preporučuju se validirani upitnici za procenu težine ED, za merenje efikasnosti lečenja i za usmeravanje budućeg lečenja. (Stručno mišljenje; Expert opinion)
3. Muškarcima treba savetovati da je ED marker rizika za osnovne kardiovaskularne bolesti (KVB) i druga zdravstvena stanja koja mogu zahtevati procenu i lečenje. (Klinički princip)
4. Kod muškaraca sa ED treba meriti jutarnje nivoe ukupnog testosterona u serumu. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
5. Za neke muškarce sa ED, specijalizovano testiranje i evaluacija mogu biti neophodni za vođenje lečenja. (Stručno mišljenje) (18)

24. Lečenje erektilne disfunkcije

24.1 Edukacija pacijenata – konsultacije i upućivanje pacijenata Zajedničko donošenje odluka (Shared decision-making; SDM).

Zajedničko donošenje odluka (SDM) je kamen temeljac nege usmerene na pacijenta, primenjujući koncepte autonomije i poštovanje osoba na kliničkom susretu. SDM je proces u kome kliničari i pacijenti dele informacije o najboljim dostupnim dokazima za dijagnostičke procedure i tretmane. Pacijenti se zatim podržavaju tokom procesa donošenja odluka da izraze preferencije i vrednosti koje na kraju dovode do informisanog izbora usklađenog sa tim preferencijama i vrednostima. SDM počiva na pretpostavci da je individualno samoopredeljenje poželjno i da je autonomija pacijenta najbolje podržana jakim odnosom sa informisanim i posvećenim kliničarom koji poštuje i sposobnost pacijenta da donese efikasnu odluku. Posvećenost kliničara uključuje objektivnu i jasnu komunikaciju u vezi sa stanjem pacijenta i dostupnim dijagnostičkim i terapijskim opcijama, koristeći jezik i koncepte koji su razumljivi pacijentu. Ova posvećenost uključuje svest da se zdravstvena pismenost uveliko razlikuje među pacijentima i da pacijenti na svim nivoima zdravstvene pismenosti mogu imati problema sa korišćenjem i objektivno primeniti informacije o riziku od različitih opcija. Takođe, kliničar treba da bude svestan da su društveni, kulturni, verski, obrazovni i drugi faktori važni i validne determinante izbora lečenja. Ovaj proces rezultira deljenjem informacija i odgovornosti, omogućavajući zajedničku odluku u vezi sa planovima dijagnostike i lečenja. Zbog složenosti seksualnosti i uticaja seksualne veze na život muškarca AUA komisija se snažno zalaže da se partnerka muškarca pozove da učestvuje u ovom procesu kad god je to moguće i klinički prikladno.

Tokom uzimanja anamneze od pacijenta sa erektilnom disfunkcijom, treba pacijenta informisati o psihološkim i fiziološkim procesima koji su uključeni u seksualni odgovor pojedinca, na načine koje pacijent može razumeti.

Konsultacije sa pacijentom treba da obuhvate diskusiju o očekivanjima i potrebama pacijenta i njegovog seksualnog partnera. Takođe bi trebalo da vidimo rezultate dijagnostičkih testova i pacijentovo i partnerovo razumevanje ED, i tek onda dati obrazloženje za izbor lečenja. Obrazovanje pacijenta i partnera je suštinski deo lečenja ED i može sprečiti obmanjujuće informacije koje mogu biti u srži disfunkcionalnih psiholoških procesa koji podupiru ED.

Po pravilu, ED se može uspešno lečiti trenutnim opcijama lečenja, ali se ne može izlečiti. Jedini izuzeci su psihogena ED, posttraumatska arteriogeni ED kod mlađih pacijenata i hormonski uzroci (npr. hipogonadizam), koji se potencijalno može izlečiti specifičnim tretmanima. Većina muškaraca sa ED ne leče se terapijskim opcijama specifičnim za uzrok. Ovo rezultira prilagođenom strategijom lečenja

koja zavisi od invazivnosti, efikasnosti, bezbednosti i cene, kao i preferencija pacijenata. U ovom kontekstu, razgovor lekar-pacijent (partner, ako je dostupan) je neophodan tokom celog lečenja ED.

Zanimljivi uvidi dolaze iz nedavnih sistematskih pregleda koji je pokazao stalnu stopu prekida terapije za sve dostupne opcije lečenja: 4,4-76% za PDE5i; 18,6-79,9% za intrakavernozne injekcije; 32-69,2% za uretralne supozitorije i 30% za penisne proteze.

Različita verovanja muškaraca o terapiji ED, terapijskoj neefikasnosti, štetnim efektima, kvalitetu intimnih odnosa muškaraca i troškovi lečenja su najčešće prepreke u lečenju pacijenata. (2, 18-24)

24.2 Faktori rizika koji se mogu promeniti

Eretilna disfunkcija može biti povezana sa promenljivim ili reverzibilnim faktorima rizika, uključujući način života ili uticaj lekova na erektilnu funkciju koje pacijent uzima zbog pridruženih bolesti. Ovi faktori se mogu modifikovati ili pre, ili istovremeno sa specifičnim terapijama koje se koriste u terapiji ED. Isto tako, ED može biti povezana sa pratećim i osnovnim stanjima (npr. metabolički poremećaji kao što je dijabetes, i neki kardiovaskularni problemi kao što je hipertenzija). Prvi korak u lečenju ovih pacijenata je uvek dobra kontrola osnovnog oboljenja. (18,25)

Hipertenzija. Hipertenzija je veoma rasprostranjeno stanje koje pogađa 29,1% odraslih u SAD. Često je povezana sa ED i često doprinosi njenoj etiologiji (tj. arterijske stenotične lezije povezane sa hipertenzijom). Prisutan je kod 38% do 42% muškaraca sa ED, a približno 35% muškaraca sa hipertenzijom ima određeni stepen ED. (18)

Dislipidemija. Podaci iz Nacionalne ankete o zdravlju i ishrani (2003-2006) u Americi pokazuju da približno 53% odraslih u SAD ima abnormalnosti lipida. Do 42,4% muškaraca sa ED takođe ima hiperlipidemiju. Povišeni nivoi ukupnog holesterola i lipoproteina niske gustine značajno koreliraju sa ED kod muškaraca sa umerenom i izraženom ED. (18)

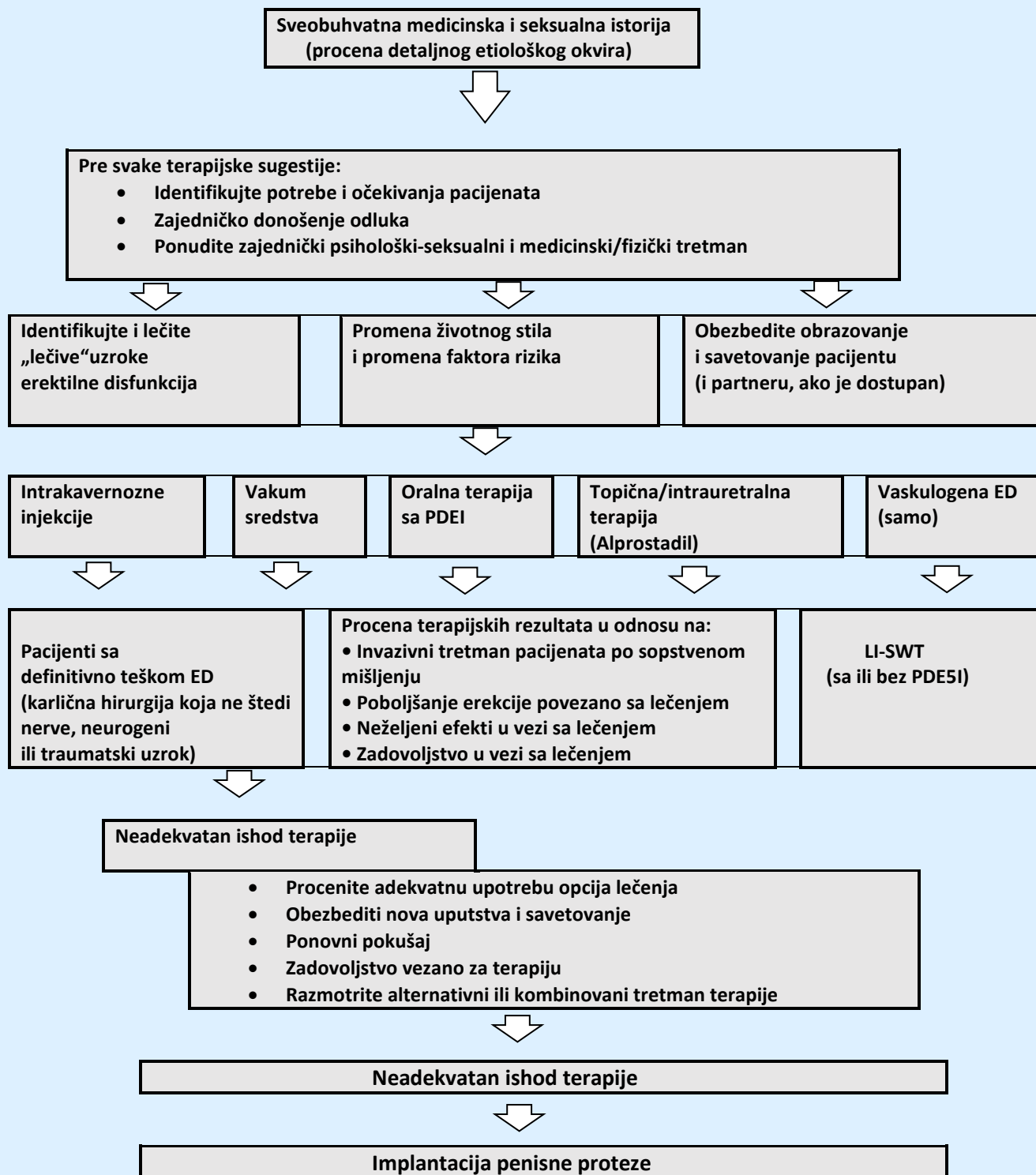
Dijabetes melitus. ED je jedna od najčešćih komplikacija dijabetesa melitusa. U zavisnosti od težine i trajanja dijabetesa melitusa (DM), prevalencija ED se kreće od 20% do 85%. Sa projektovanim povećanjem broja pacijenata sa DM na 29 miliona do 2050. godine, očekuje se i odgovarajući porast onih sa ED. Približno 20% muškaraca sa ED je takođe imalo DM. Studija o starenju muškaraca u Masačusetsu, u starosno prilagođenoj prevalenciji, je registrovala 28% dijabetičara sa ED u poređenju sa 10% kod muškaraca bez dijabetesa (3 puta veći rizik). Prevalencija ED je duplo veća kod dijabetičara koji su stariji od 50 godina u odnosu na muškarce iste starosti bez dijabetesa melitusa (45.8% versus 24.1%). Pored toga, povećanje relativnog rizika od ED je povezano sa produženim trajanjem dijabetesa. Poznato je da se ED javlja u ranijoj dobi kod muškaraca sa dijabetesom nego kod onih bez njega. U nekim slučajevima, ED može biti manifestacija prethodno nedijagnostikovanog dijabetesa melitusa, što naglašava važnost skrininga muškaraca sa ED za faktore rizika koji su povezani sa dijabetesom. (18)

Nekoliko studija je pokazalo da promena (modifikacija) životnih navika, uključujući fizičku aktivnost, gubitak telesne težine i farmakoterapija faktora rizika kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) može biti od pomoći u poboljšanju seksualne funkcije kod muškaraca sa ED. Prednosti promene načina života mogu se postići i kod muškaraca sa specifičnim komorbiditetom, kao što su dijabetes ili hipertenzija. Međutim, treba naglasiti da su neophodne dalje kontrolisane prospektivne studije da bi se utvrdili efekti vežbanja ili drugih promena načina života u prevenciji i lečenju ED. Meta-analitički podaci otkrivaju pozitivan efekat terapije statinima za snižavanje lipida na erektilnu funkciju. (2)

Na osnovu trenutno dostupnih dokaza i konsenzusa Komisije, razvijen je novi sveobuhvatni terapijski algoritam (Slika 4) za lečenje ED, koji uzima u obzir nivo invazivnosti svake terapije i njenu

efikasnost. O ovom novom algoritmu lečenja opširno se raspravljalo u okviru panela sa smernicama kao alternativa tradicionalnom troslojnom konceptu, kako bi se bolje prilagodio personalizovanim terapijama pojedinih pacijenata, prema invazivnosti, podnošljivosti i efikasnosti različitih terapijskih opcija i očekivanja pacijenata. U ovom kontekstu, pacijente treba u potpunosti savetovati u odnosu na sve dostupne metode lečenja. (2)

Slika 4. Algoritam u terapiji pacijenata sa ED (2)



ED = erektilna disfunkcija; PDE5Is = inhibitori fosfodiesteraze tipa 5; LI-SVT (low-intensity shockwave therapy) = terapija udarnim talasima niskog intenziteta.

24.3 Oralna farmakoterapija

Četiri potentna selektivna inhibitora fosfodiesteraze tip 5 je odobrena od strane Evropske agencije za lekove (European Medicines Agency- EMA) u terapiji bolesnika sa erektilnom disfunkcijom. (2)

Mehanizam delovanja inhibitora fosfodiesteraze-5: funkcionišu kao selektivni inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), enzima koji se značajno nalazi u ćelijama glatkih mišića kavernoznog tela u penisu, kao i u plućnoj vaskulaturi i prostati. PDE5 razgrađuje ciklični gvanozin monofosfat (cGMP), ključni molekul u vazodilatatornom procesu. Inhibiranjem PDE5 sprečavaju razgradnju cGMP, čime se pojačavaju i produžavaju njihovi efekti. Fosfodiesteraza tip 5 katalizuje hidrolizu drugog mesindžera cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) u kavernoznom tkivu, koji je uključen u intra-ćelijske signalne puteve kavernoznih glatkih mišića. Akumulacija cGMP pokreće kaskadu događaja na intracelularnom nivou, što indukuje gubitak kontraktalnog tonusa krvnih sudova penisa snižavanjem intraćelijskog kalcijuma (citosolnog Ca^{2+}). Azot oksid (NO) ima krucijalnu (suštinsku) ulogu u promovisanju formiranja cGMP i drugih puteva koji dovode do relaksacije glatkih mišićnih ćelija kavernoznih tela penisa. Relaksacija mišićnih ćelija izaziva povećan protok (dotok) arterijske krvi, što dovodi do kompresije subtunikalnog venskog plexusa i nastanka erekcije. PDE5Is nisu pokretači (inicijatori) erekcije i zato zahtevaju seksualnu stimulaciju koja treba da olakša inicijaciju (započinjanje) erekcije. (29,44,91-93)

Efikasnost i bezbednost PDE5Is

Efikasnost svih četiri PDE5Is u skoro svakoj podgrupi pacijenata sa ED je uspešno ustanovljena. Efikasnost se definiše kao erekcija penisa sa čvrstinom (rigidnošću) dovoljnom za zadovoljavajući seksualni odnos. Pored toga, neželjeni događaji za četiri PDE5I su generalno blaga i samoograničavajuća. Izbor PDE5I zavisi od učestalosti seksualnih odnosa i ličnog iskustva pacijenta. Dve meta-analize su pokazale da pacijenti sa ED koji daju prednost visokoj efikasnosti treba da koriste sildenafil 50 mg, dok oni koji optimizuju podnošljivost treba u početku koriste tadalafil 10 mg. (2)

Efekti doza-odgovor kod PDE5I

Efekti doza-odgovor kod PDE5I lekova su mali i nelinearni (tj. udvostručenje doze ne udvostručuje efekat). Veće doze PDE5I lekova mogu proizvesti veće prosečne terapijske efekte, ali dozne grupe generalno nisu bile statistički značajno različite osim ako se ne uporede ekstremno niske doze sa ekstremno visokim dozama PDE5I lekova. Veličina prosečnih pojačanih efekata PDE5I lekova sa povećanim dozama je mala i često nije klinički značajna (npr. povećanje za jednu ili dve tačke na IIEF-EF). Nasuprot tome, jači obrasci doza-odgovor su prisutni za mnoge neželjene pojave, što ukazuje na potrebu da muškarci koriste najnižu dozu koja daje prihvatljive ishode. (18)

Terapija PDE5I u posebnim populacijama

Za muškarce sa dijabetesom, sildenafil, tadalafil i vardenafil su podjednako efikasni sa ograničenim podacima prijavljenim za avanafil. Za muškarce sa BPH/LUTS i ED, čini se da sildenafil i tadalafil imaju sličnu efikasnost u lečenju ED. Ne postoje studije vardenafila ili avanfila koje su se fokusirale na muškarce sa BPH/LUTS i ED. Sve studije muškaraca sa BPH/LUTS i ED koristile su dnevno doziranje zbog blagotvornog dejstva PDE5i na urinarni trakt. Za muškarce sa ED nakon prostatektomije, efikasnost se takođe čini sličnom za PDE5i, ali sa ograničenim podacima za avanafil. Za muškarce nakon radioterapije karcinom prostate, čini se da sildenafil i tadalafil imaju sličnu efikasnost, ali podaci o tadalafilu su ograničeni. Nijedna studija nije procenila vardenafil ili avanafil kod muškaraca nakon

radioterapije karcinom prostate. Za druge posebne populacije (tj. povreda kičmene moždine, transplantacija bubrega) nema dovoljno podataka da bi se došlo do konačnog zaključka. Sve u svemu, nema dovoljno podataka o različitim dozama PDE5i da bi se procenili efekti doza-odgovor u posebnim populacijama. Podaci sugerišu, međutim, da muškarci sa dijabetesom i muškarci nakon prostatektomije imaju težu ED na početku i reaguju manje na PDE5I. (18)

Nearterjska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION).

Nearterjska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) je retko vizuelno stanje koje karakteriše iznenadni gubitak vida na jednom oku. Procenjena godišnja incidenca je 2,5 do 11,8 slučajeva na 100.000 muškaraca starijih od 50 godina ili veoma starih. NAION ima mali apsolutni rizik (3 dodatna slučaja na 100.000 muškaraca. Muškarci u rizičnim grupama (npr. stariji muškarci, muškarci bele rase, muškarci sa vaskularnim faktorima rizika) potrebno je da se posavetuju o ovom malom apsolutnom riziku, mada je izuzetno nizak rizik od upotrebe PDE5i. (18)

Upitnici koji se koriste za procenu uspeha terapije

- Profil seksualnog iskustva (Sexual encounter profile -SEP) je dnevnik koji se popunjava nakon svakog seksualnog odnosa ili pokušaja, koji pruža informacije o tome da li je erekcija bila dovoljno čvrsta za penetraciju (SEP 2), ili da li je erekcija održana do završetka seksualnog odnosa (SEP 3) ili da li je seksualni odnos bio zadovoljavajuće seksualno iskustvo (SEP 4). (26)
- Upitnik za globalnu procenu (General Assessment Questionnaire-GAQ) je upitnik koji se samostalno popunjava i koji omogućava muškarcima da ocene poboljšanje erektilne funkcije. (27)

24.3.1 Sildenafil

Administrira se u dozi od 25, 50 i 100 mg. Preporučena početna doza je 50 mg i treba je prilagoditi prema odgovoru pacijenta i neželjenim efektima (164). Sildenafil je efikasan 30-60 minuta nakon primene. Njegova efikasnost se smanjuje nakon obilnog, masnog obroka zbog odložene apsorpcije. Efikasnost može da traje do 12 sati. Neželjeni događaji su uglavnom blage prirode i samoograničene. Posle 24 nedelje u studiji o dozi i odgovoru, poboljšanje erekcije je registrovano kod 56%, 77% i 84% u opštoj populaciji pacijenata sa ED koja je uzimala 25, 50 i 100 mg sildenafil, respektivno, u poređenju sa 25% muškaraca koji su uzimali placebo. Sildenafil je značajno poboljšao rezultate pacijenata ispitani validiranim upitnicima: signifikantno poboljšanje skora upitnika IIEF, pitanja 2 i 3 (SEP2), (SEP3) u upitniku Profila seksualnog iskustva (Sexual encounter profile) i upitnika za opštu procenu (General Assessment Questionnaire (GAQ) i zadovoljstvo tretmanom. Efikasnost sildenafil je registrovana u skoro svakoj podgrupi pacijenata sa ED, bez obzira na godine. Nedavno je napravljena oralno dezintegrirajuća tableta (ODT) sildenafil citrata u dozi od 25, 50, 75 and 100 mg uglavnom za pacijente koji otežano gutaju čvrste dozne oblike. (2)

24.3.2 Tadalafil

Tadalafil je odobrila Američka uprava za hranu i lekove (the US Food and Drug Administration; FDA) kao terapija prve linije za erektilnu disfunkciju (ED) i benignu hiperplaziju prostate (BPH). Tadalafil deluje 30 minuta nakon primene, sa vrhunskom efikasnošću nakon 2 sata. Efikasnost se održava do 36 sati i na farmakokinetiku tadalafil ne utiče hrana. Obično se tadalafil primenjuje u dozama "na zahtev" od 10 i 20 mg ili dnevno u dozi od 5 mg, kao hronična administracija. Preporučena početna doza na zahtev je 10 mg i treba je prilagoditi u skladu sa odgovorom pacijenta i neželjenim efektima odnosno neželjenim pojavama. U pre-marketinškoj studiji o dozi i odgovoru, nakon 12 nedelja lečenja poboljšane erekcije su registrovane kod 67% muškaraca sa ED koji su uzimali 10mg i 81% muškaraca

sa ED koji su uzimali 20 mg tadalafila, u poređenju sa 35% muškaraca u placebo kontrolnoj grupi. Tadalafil značajno poboljšava rezultate pacijenata u validiranim upitnicima: IIEF, SEP2, SEP3, and GAQ i zadovoljstvo lečenjem. (2)

Farmakokinetika tadalafila

Tadalafil se lako apsorbuje nakon oralne primene. Hrana ne utiče značajno na njegovu bioraspoloživost, što omogućava fleksibilno doziranje. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se obično postižu u roku od 2 sata (T_{max}) nakon uzimanja leka, što ukazuje na brz početak delovanja. Kao lipofilni molekul, tadalafil ima dobru permeabilnost membrane, što doprinosi njegovoj efikasnoj apsorpciji. (28,29)

Nakon apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta, 94% tadalafila u plazmi je vezano za proteine kao što su albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Ovaj visok stepen vezivanja za proteine ograničava slobodnu frakciju leka u cirkulaciji, ali olakšava njegovo produženo trajanje delovanja. Metaboliše se pretežno u jetri, tadalafil se podvrgava biotransformaciji uglavnom preko izoenzima citokroma P450 (CYP) 3A4. Glavni metabolit je metil-katehol glukuronid, koji je mnogo manje potentan od matičnog jedinjenja. Tadalafil i njegovi metaboliti se prvenstveno izlučuju fekalnim putem (približno 61%), pri čemu izlučivanje putem bubrega čini oko 36% eliminacije leka. Lek ima produženo terminalno poluvreme (otprilike 17,5 sati), što podržava njegovo dugo trajanje delovanja. Ova farmakokinetička osobina čini tadalafil pogodnim za doziranje jednom dnevno u hroničnim stanjima (29)

Efikasnost tadalafila je potvrđena u postmarketinškim studijama i u skoro svim podgrupama pacijenata sa ED,. Takođe se pokazalo da tadalafil ima neto kliničku korist u kratkom roku na ejakulaciju i orgazmičke funkcije kod pacijenata sa ED (2,30)

U sistematskom pregledu i meta-analizi, "Komparativna efikasnost i bezbednost oralnih inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 za erektilnu disfunkciju", poredjena je efikasnost i bezbednost različitih klasa oralnih PDE5-is za erektilnu disfunkciju. U zaključku ove studije se registruje da su oralni PDE5I efikasniji od placebo za ED u preporučenim dozama i da je tadalafil najefikasniji agens, praćen vardenafilom. Isto tako se navodi da su PDE5Is su generalno bezbedni i dobro se tolerišu i nema velike razlike u bezbednosnom profilu. (30,31)

Kontinuirana upotreba PDE5I u terapiji erektilne disfunkcije (Hronična administracija tadalafilom 5mg)

Hronična administracija tadalafilom 5 mg dnevno (svaki dan u određeno vreme) je takođe odobren i licenciran kao monoterapija kod muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trata (LUTS) usled benigne hiperplazije prostate, zbog svoje sposobnosti da može značajno da poboljša urinarne simptome. Stoga, njegova upotreba može biti razmatrana i kod pacijenata samo sa ED i kod pacijenata koji se istovremeno žale na LUTS usled BPH i na ED. Takva terapija je korisna kod 40% muškaraca starijih od 45 godina u pogledu poboljšanja erektilne funkcije i simptoma donjeg urinarnog trakta nakon terapije koja je trajala 12 nedelja. (2,28,32)

Prema Evropskoj agenciji za lekove (The European Medicines Agency - EMA), režim jednom dnevno sa tadalafilom od 2,5 ili 5 mg može se smatrati pogodnim, na osnovu izbora pacijenata i procene lekara. Tadalafil, 5 mg jednom dnevno otprilike u isto vreme, predstavlja alternativu u odnosu na terapiju "na zahtev". Kontinuirana primena tadalafilom je pogodna za parove koji preferiraju spontane ili koji očekuju da imaju česte seksualne aktivnosti. Ova kontinuirana terapija tadalafilom niskim dozama ima prednost što doziranje i seksualna aktivnost ne moraju biti povezani, u odnosu na terapiju na zahtev. Bez obzira na tip populacije bolesnika sa ED, ne postoji klinički značajna razlika između primenjenog tretmana tadalafilom jednom dnevno u odnosu na tadalafil na zahtev. Sve u svemu, lečenje tadalafilom od 5 mg jednom dnevno kod muškaraca koji se žale na ED različite težine se dobro podnosi

i predstavlja efikasnu terapiju. Isto tako, kontinuirana terapija niskim dozama tadalafil može poboljšati erektilnu funkciju kod muškaraca koji imaju delimičan odgovor na terapiju PDE5I na zahtev. Prikladnost kontinuirane upotrebe dnevnog režima treba periodično ponovo proceniti. (33-36)

Čini se da doziranje na zahtev u odnosu na dnevno doziranje tadalafil proizvodi isti nivo efikasnosti. (18)

24.3.3 Vardenafil

Vardenafil se primenjuje u dozama na zahtev od 5, 10 i 20 mg. Preporučena početna doza je 10 mg i treba ga prilagoditi prema pacijentovom odgovoru i neželjenim efektima. Vardenafil je efikasan 30 minuta nakon primene, pri čemu je jedan od tri pacijenta postigao zadovoljavajuću erekciju unutar 15 minuta nakon uzimanja. U dvanaestonedeljnoj studiji o dozi i odgovoru leka, poboljšana erekcija je prijavljena za 66%, 76% i 80% muškaraca sa ED koji su uzimali 5, 10 i 20 mg vardenafila, respektivno, u poređenju sa 30% muškaraca koji su uzimali placebo. Vardenafil je značajno poboljšao rezultate pacijenata u validiranim upitnicima IIEF, SEP2, SEP3 i GAQ i zadovoljstvo lečenjem. U prodaji je puštena formulacija vardenafila koja se može raspršiti u usta (ODT). Efikasnost vardenafila ODT je dokazana u nekoliko RCT-ova i nije se razlikovala od uobičajenih formulacija. (2)

24.3.4 Avanafil

Avanafil se primenjuje u dozama na zahtev od 50, 100 i 200 mg. Preporučena početna doza je 100 mg. Uzima se po potrebi, 15-30 minuta pre seksualne aktivnosti i doza se može prilagoditi u odnosu na efikasnost i podnošljivost leka. U opštoj ED populaciji srednji procenat uspešnog seksualnog odnosa bili su 47%, 58% i 59% za grupe od 50, 100 i 200 mg, respektivno, u poređenju sa 28% za placebo grupu. Meta-analiza je potvrdila da je avanafil imao uporedivu efikasnost sa sildenafilom, vardenafilom i tadalafilom. Avanafil ima visok odnos inhibicije fosfodiesteraze 5 (PDE5) u poređenju sa drugim podtipovima PDE, i na taj način idealno omogućava da se lek koristi kod bolesnika sa ED. Neželjeni efekti su uglavnom blage prirode (Tabela 2). Analitički podaci iz dostupnih studija sugerišu da je avanafil značajno poboljšao rezultate pacijenata u validiranim upitnicima IIEF, SEP2, SEP3 i. Ako se uzima sa hranom, početak efekta avanafila se može odložiti u poređenju sa administracijom natašte, ali avanafil se može uzimati sa ili bez hrane. Efikasnost avanafila u mnogim grupama pacijenata sa ED, uključujući podgrupe koje se teško leče (npr. dijabetes melitus) je uspešna. (2,31, 37-39)

Tabela 1: Podaci o farmakokinetici za PDE5Is (EMA je odobrila za lečenje ED*) (2)

Parametar	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
C _{max}	560 µg/L	378 µg/L	18.7 µg/L	5.2 µg/L
T _{max} (medijana)	0.8-1 sata	2 sata	0.9 sata	0.5-0.75 sati
T _{1/2}	2.6-3.7 sata	17.5 sati	3.9 sati	6-17 sati
AUC	1,685 µg.h/L	8,066 µg.h/L	56.8 µg.h/L	11.6 µg.h/L
Vezivanje za proteine	96%	94%	94%	99%
Bioraspoloživost	41%	NA	15%	8-10%

*Natašte, veća preporučena doza. Podaci prilagođeni iz EMA izjava o karakteristikama proizvoda. C_{max} = maksimalna koncentracija; T_{max} = vreme do maksimalne koncentracije u plazmi; T_{1/2} = poluvreme eliminacije plazme (vreme potrebno da se koncentracija supstance u krvnoj plazmi prepolovi); AUC = površina ispod krive ili kriva koncentracija-vreme u serumu.

Površina ispod krive (AUC): Ukupna integrisana površina ispod krive koncentracije leka u plazmi-vreme. Izražava ukupnu količinu leka koja ulazi u sistemsku cirkulaciju nakon primene leka.

Tabela 2: Uobičajeni neželjeni događaji četiri PDE5Is je trenutno odobrena od strane EMA za lečenje ED* (2)

Neželjeni događaji	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil 200mg
Glavobolja	12,8%	14,5%	16%	9,3%
Flushing	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Dispepsija	4,6%	12,3%	4%	izuzetno
Nazalna kongestija	1,1%	4,3%	10%	1,9%
Nesvestica- vrtoglavica	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Abnormalni vid	1,9%		2%	nijedan
Bol u leđima		6,5%		< 2%
Mijalgija		5,7%		< 2%

*Prilagođeno iz EMA izveštaja o karakteristikama proizvoda.

Muškarcima kojima je propisan PDE5i treba skrenuti pažnju i uputiti ih na odgovarajuću upotrebu leka. Posebno treba objasniti da je seksualna stimulacija neophodna i da može biti potrebno više od jednog ispitivanja sa lekom da bi se utvrdila efikasnost. Takođe treba objasniti da se lekovi razlikuju po početku dejstva, trajanju delovanja i da li unos hrane ograničava efikasnost. (Tabela 3.) (18)

Tabela 3. Karakteristike PDE5i lekova * (18)

PDE5i	Početak dejstva	Trajanje dejstva	Efekat uzimanja hrane
Avanafil	15-30 min	Do 6 sati	Ne utiče
Sildenafil	30-60 min	Do 10 sati	Obrok sa visokim sadržajem masti smanjuje efikasnost
Vardenafil	30-60 min	Do 12 sati	Obrok sa visokim sadržajem masti smanjuje efikasnost
Tadalafil	60-120 min	Do 36 sati	Ne utiče

*AUA Guidelines (18)

24.3.5 Bezbednosni problemi za PDE5Is

24.3.5.1 Kardiovaskularna bezbednost

- Rezultati kliničkih ispitivanja za četiri inhibitora fosfodiesteraze-5 (PDE5I) i postmarketinški podaci sildenafil, tadalafil i vardenafil nisu pokazali povećanje stope infarkta miokarda kod pacijenata koji su primali PDE5Is, kao deo randomizovanih kliničkih ispitivanja (RCT) ili otvorene studije, u poređenju sa očekivanim stopama infarkta miokarda u muškoj populaciji odgovarajućeg uzrasta. Testiranjem je utvrđeno da nijedan od PDE5Is nema negativan efekat na ukupno vreme vežbanja ili vreme do ishemije tokom vežbanja kod muškaraca sa stabilnom anginom. Hronična upotreba ili upotreba na zahtev se dobro tolerišu sa sličnim bezbednosnim profilom. Preporuka za terapijom PDE5Is treba da se zasniva na preporukama 3. Opšte saglasnosti Prinstonske komisije (Princeton Consensus Panel) kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) ili kod onih sa visokim kardiovaskularnim rizikom. (2)

24.5.3.2 Kontraindikacija za istovremenu upotrebu organskih nitrata

- Apsolutna kontraindikacija za PDE5Is je upotreba bilo kog oblika organskog nitrata (npr., nitroglicerina, izosorbid mononitrata i izosorbid dinitrata) ili donora NO (npr. drugi preparati nitrata koji se koriste za lečenje angine, kao i amil nitrit ili amil nitrat kao što su „poperi” koji se koriste za razonodu). Oni uzrokuju nagomilavanje cGMP i nepredvidivi pad krvnog pritiska i simptome hipotenzije. Trajanje interakcije između organskih nitrata i PDE5Is zavisi od

poluzivota korišćenog PDE5Is i nitrata. Pre nego što se davanje nitrata uzme u obzir, trebalo bi da prođe najmanje 48 sati nakon poslednje doze tadalafil, najmanje 24h nakon poslednje doze sildenafil vardenafila), i ne manje od 12 sati ako se koristi avanafil (poluživot, 5 sati). Polu-život sildenafil je 4 sata, ako se koristi tadalafil polu-život je 17,5 sati. (2,40)

- Ako dođe do hipotenzije usled istovremene primene nitratnih lekova i PDE5I, onda pacijenta treba postaviti u Trendelenburgov položaj i treba što je pre moguće započeti reanimaciju sa intravenskim tečnostima. (41)
- Tadalafil je kontraindikovano kod pacijenata koji su izgubili vid na jednom oku usled nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to da li je ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5. (28)
- Istovremena primena PDE5 inhibitora, uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat je kontraindikovana, jer potencijalno može dovesti do simptomatske hipotenzije. (28)

24.3.5.3 Budite oprezni sa antihipertenzivnim lekovima

Istovremena primena PDE5Is sa antihipertenzivnim lekovima (npr., inhibitori enzima koji konvertuje angiotenzin, blokatori angiotenzin receptora, blokatori kalcijuma, b-blokatori i diuretici) mogu dovesti do malog sniženja krvnog pritiska, koja su obično neznatna. Generalno, profil neželjenih pojava PDE5Is ne pogoršava pozadinu antihipertenzivnih lekova, čak i kada pacijent uzima nekoliko antihipertenziva. (2)

24.3.5.4 Interakcija sa nikorandilom

Nikorandil je nitratni derivat nikotinamida i koristi se u lečenju angine pectoris. Istovremena upotreba nikorandila i PDE5I takođe je kontraindikovana, a to je zbog nitratne komponente nikorandila. Ovaj lek, kao i drugi nitrati, izaziva relaksaciju glatkih mišića krvnih sudova (posebno vena) što dovodi do smanjenja pritiska punjenja komora i opterećenja miokarda. Takođe nikorandil povećava efluks kalijumovih jona iz kanala u glatkim mišićima krvnih sudova što dovodi do hiperpolarizacije ćelijske membrane i inhibicije ulaska kalcijuma u ćeliju. Ovaj poslednji efekat izaziva dilataciju arterija i arteriola i sličan je dejstvu blokatora kalcijumovih kanala. (42,43)

Nikorandil se može koristiti kod pacijenata sa hipertenzijom, dijabetes melitusom, srčanom insuficijencijom (u odsustvu plućnog edema), hroničnom opstruktivnom bolešću disajnih puteva i poremećajima srčane provodljivosti. (43)

24.3.5.5 Podešavanje doze inhibitora PDE5 kod istovremene terapije sa drugim lekovima i bolestima

Lekovi koji inhibiraju CYP3A4 put inhibiraju metabolički razgradnju PDE5I, čime se povećavaju nivoi PDE5I u krvi (npr. ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin). Zbog toga su neophodne niže doze PDE5I. Međutim, drugi agensi, kao što su rifampin, fenobarbital, fenitoin i karbamazepin, mogu indukovati CYP3A4 i poboljšati razgradnju PDE5I, tako da su potrebne veće doze PDE5I. Teška disfunkcija bubrega ili jetre zahtevaju prilagođavanje doze i upozorenje. (44)

Interakcije sa α -blokatorima

Tadalafil 5 mg je trenutno jedini licencirani lek za lečenje i ED i LUTS koji je pokazao dobru efikasnost u ublažavanju urinarnih simptoma i poboljšanju erektilne funkcije. Prema tome, lečenje tadalafilom od

5mg treba razmotriti kod pacijenata koji pate od blage do umerene LUTS usled BPH udružene sa ED bilo samostalno ili u kombinaciji sa α -blokatorima. Nasuprot tome, pošto su oba leka vazodilatatori, potreban je određeni stepen opreza za kombinovanu terapiju sa PDE5I i alfa-blokatorima zbog potencijalnih kumulativnih efekata na krvni pritisak opisan u nekim studijama. Međutim, meta-analiza je zaključila da je istovremeni tretman sa α -blokatorima i neselektivnim (npr. terazosin i doksazosin) i uro-selektivnim (npr. alfuzosin, tamsulosin i silodozin) i PDE5Is mogu izazvati promene u hemodinamskim parametrima, ali ne povećava stopu neželjenih događaja usled hipotenzije. Dakle, ne postoji trenutno ograničenje u istovremenoj upotrebi α -blokatora i PDE5Is. (2)

24.3. 6 Lečenje pacijenata koji nisu reagovali terapiju na PDE5Is

Dva glavna razloga zašto pacijenti ne reaguju na PDE5I su: 1. nepravilna upotreba lekova; 2. nedostatak efikasnosti. Podaci sugerišu da adekvatno ispitivanje uključuje najmanje šest pokušaja sa određenim lekom. Broj onih koji ne reaguju PDE5I zavisi od osnovnog uzroka. Prvo treba proveriti da li je lek pravilno propisan i pravilno korišćen. Glavni razlog zašto pacijenti ne koriste pravilno svoje lekove je neadekvatno savetovanje od strane svog lekara. Najčešći uzroci nepravilne upotrebe su: 1. nedostatak odgovarajuće seksualne stimulacije; 2. nedostatak odgovarajuće doze leka; 3. propust da se sačeka adekvatan vremenski period između uzimanja leka i pokušaja seksualnog odnosa. (44)

Uvek je potrebno proveriti da li je pacijent koristio licencirani lek. Postoji veliko tržište falsifikata PDE5Is. Količina aktivnog leka u ovim lekovima veoma varira i važno je proveriti kako i iz kog izvora je pacijent dobio lekove. Efekat delovanja PDE5I zavisi od oslobađanja azot oksida (NO) od strane parasimpatičkih nervnih završetaka u erektinom tkivu penisa. Uobičajeni stimulans za oslobađanje NO je seksualna stimulacija. Prema tome, ukoliko ne postoji odgovarajuća seksualna stimulacija, nema oslobađanja azot oksida, i lek je onda neefikasan. (44)

Sva četiri oralna PDE5I imaju različitu farmakokinetiku. Oni imaju različito vreme da dostignu maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}). Iako se farmakološka aktivnost postiže na nivoima u plazmi ispod maksimalne koncentracije u plazmi, postojaće vremenski period nakon oralnog uzimanja leka tokom kojih je lek neefikasan. Iako sva četiri leka imaju različit početak delovanja, kod nekih pacijenata unutar 15-30 minuta nakon oralnog uzimanja počinje efekat, dok kod većine pacijenata je potrebno duže vreme. Apsorpcija sildenafili i vardenafila može biti odložena teškim, masnim obrokom, dok kod tadalafili, hrana ima zanemarljive efekte na njegovu bioraspoloživost. (44)

Studije su pokazale da hipogonadalni pacijenti koji ne reaguju na PDE5I mogu poboljšati svoj odgovor na PDE5I nakon započinjanja terapije testosteronom. Stoga, ako dijagnostički kriterijumi ukazuju na prisutan deficit testosterona, terapija testosteronom može biti prikladnija čak i kod pacijenata sa ED. (2)

Ograničeni podaci sugerišu da bi neki pacijenti mogli bolje reagovati na jedan PDE5I nego na drugi, što povećava mogućnost da, uprkos identičnom načinu delovanja, prelazak na drugi PDE5I može biti od koristi. međutim, nikakvi dokazi za ovo nisu prijavljeni u dostupnim randomizovanim kliničkim studijama. (2)

Kombinovana terapija ED treba da se smatra prvom linijom terapije u refraktornim, složenim slučajevima ili slučajevima koji se teško leče. Kombinovana terapija je bezbedna terapija i efikasna opcija. Iako su dostupni podaci još uvek ograničeni, kombinovanje PDE5I sa antioksidativnim lekovima (kao što su propionil-L-karnitin ili L-arginin), Li-SWT ili uređajem za vakuum erekciju (VED) poboljšava rezultate efikasnosti, bez značajnog povećanja neželjenih događaja. U poređenju sa monoterapijom, kombinovana terapija je bila povezana sa poboljšanim IIEF skorom kod pacijenata sa hipogonadizmom, ED rezistentnom na monoterapiju i radikalnom prostatektomijom indukovanom ED. Neželjeni efekti u

vezi sa lečenjem nisu se razlikovali između kombinovane terapije i monoterapije (odnos šanse, 1,10; 95% CI, 0,66-1,85; I2 = 78%). Suprotno tome, kombinacija PDE5 inhibitora i alfa-blokatora nije bila povezana sa poboljšanim ishodom u poređenju sa monoterapijom inhibitorom PDE5 kod pacijenata sa LUTS. Slično, beskorisni ishodi pentoksifilina za erektilnu funkciju bili su donekle očekivani, jer pentoksifilin takođe predstavlja kontroverznu efikasnost kada se koristi kao monoterapija za lečenje ED. Prema tome, nije verovatno da će pentoksifilin dalje poboljšati ED kada se primenjuje kao dodatak PDE5 inhibitorima. Ovi nalazi nisu samo statistički značajni, već i klinički važni. Konkretno, IIEF-ED skor pokazuje minimalnu klinički važnu razliku (Minimal clinically important difference; MCID), definisanu kao najmanju razliku koju pacijenti mogu zaista da percipiraju kao korisnu nakon tretmana. Da bi se postigao MCID, mora se prijaviti minimalno poboljšanje IIEF-ED rezultata u odnosu na početnu vrednost od 2 poena za pacijente sa blagom ED, 5 poena za umerenu ED i 7 poena za tešku ED. U meta analizi, fenomenalno skromno dodatno prosečno poboljšanje IIEF skora od 1,76 poena nakon kombinovane terapije u poređenju sa monoterapijom inhibitorom PDE5 moglo bi povećati erektilnu funkciju do MCID kod mnogih pacijenata. Na osnovu prethodnih nalaza, u 2 podgrupe najteže za lečenje (ED rezistentan na monoterapiju inhibitorom PDE5 i ED izazvana prostatektomijom), kombinovana terapija je pokazala najbolje rezultate i dovela do dodatnog povećanja IIEF rezultata za više od 4 poena u poređenju sa monoterapijom inhibitorom PDE5. Kombinovana terapija dnevnog tadalafilu u dozi od 5mg sa PDE5I kratkog dejstva, kao što je sildenafil u dozi od 50mg kada je to potrebno, dovodi do poboljšanja erektilnog statusa (IIEF-5 skala, SEP skala), bez značajnog povećanja neželjenih efekata (2,45,46)

Sistematski pregled je ispitivao moguće učešće polimorfizama gena koji utiču na odgovor na PDE5I kod muškaraca sa ED, odnosno povezanost između genetskog polimorfizma i varijabilnosti u odgovoru na PDE5I, a poseban akcenat je bio na gene koji kodiraju endotelnu NO sintetazu. Uprkos relativnom nedostatku dostupnih studija i različitim korišćenim metodologijama, većina istraživačkih članaka je pokazala značajnu povezanost između genetskog polimorfizma i odgovora na PDE5I, posebno za polimorfizam endotelne azot oksid sintetaze. (47)

Slični podaci sugerišu da odgovor na lečenje sildenafilom takođe zavisi od polimorfizma u genu PDE5A, koji kodira glavni enzim koji katalizuje cGMP u penisu i reguliše klirens cGMP. (48,49)

24.3.7 Kliničke strategije kod pacijenata koji pravilno koriste PDE5I

Sve u svemu, ciljevi lečenja treba da budu individualizovani pristup u terapiji bolesnika sa ED kako bi se vratilo seksualno zadovoljstvo pacijenata i/ili parova i poboljšao kvalitet života na osnovu potreba i želja pacijenata. U ovom kontekstu, podaci sugerišu da skoro polovina pacijenata koji su na terapiji PDE5I odustaje od dalje terapije u roku od 1 godine, pri čemu nijedan specifični faktor ne igra glavnu ulogu u stopama odustajanja. (2,18, 50)

Ograničeni podaci ukazuju na to da neki pacijenti bi mogli bolje da reaguju na jedan PDE5I nego na drugi. Ove razlike de mogu objasniti varijacijama u farmakokinetici leka, oni zaista povećavaju mogućnost da, uprkos identičnom načinu delovanja, prelazak na drugi PDE5I može biti od pomoći. (44)

Kombinovanu terapiju treba smatrati i savetovati kao terapiju prve linije u refraktornim, složenim ili teško izlečivim slučajevima pacijenata sa ED. Iako su dostupni podaci još uvek ograničeni, kombinacija PDE5I sa antioksidansima, LI-SWT ili uređajem za vakumsku erekciju (VED) poboljšavaju rezultate efikasnosti, bez ikakvih značajnih povećanja neželjenih pojava. Slično, povezanost dnevnog tadalafilu sa PDE5I kratkog dejstva (kao što je sildenafil) dovodi do poboljšanja ishoda, bez značajnog povećanja neželjenih efekata. (2)

24.3.8 Inhibitori fosfodiesteraze i kardiovaskularni sistem

Farmakološka terapija za erektilnu disfunkciju uključuje inhibitore fosfodiesteraze u velikoj većini slučajeva. Inhibitori fosfodiesteraze imaju povoljan efekat na kardiovaskularni sistem. Odobreni za lečenje plućne hipertenzije i mogu imati blagotvorno dejstvo na koronarnu arterijsku bolest, srčanu insuficijenciju i kontrolu hipertenzije. Takođe je zabeležena kardio-zaštita, vazodilatacija, smanjenje zapaljenja i smanjeni oksidativni stres. Ovi agensi se ne mogu koristiti zajedno sa nitratima zbog značajnog smanjenja krvnog pritiska. Zaista, podaci koji se akumuliraju pokazuju da se terapijski potencijal proteže na miokard, koronarne i periferne arterije, subkliničku inflamaciju, oksidativni stres, trombozu, neurološki oporavak, i puteve fibroze koji se mogu oporavljati. Mehanizmi koristi od inhibitora PDE5 uključuju plućnu i sistemsku vazodilataciju, povećanu kontraktilnost miokarda, smanjenu krutost velikih arterija i refleksiju talasa, poboljšanu funkciju endotela i smanjenu apoptozu, fibrozu i hipertrofiju kroz mehanizme koji uključuju NO, cGMP, protein kinazu G i inhibiciju r-kinaze. (51)

24.3.9 Preporuke iz četvrte Medjunarodne konsultacije za Seksualnu medicinu o farmakoterapiji za erektilnu disfunkciju

Preporuke iz četvrte Medjunarodne konsultacije za Seksualnu medicinu o farmakoterapiji za erektilnu disfunkciju (Recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine; ICSM 2015) na osnovu efikasnosti, psihosocijalnih rezultata i rezultata o bezbednosti su date na osnovu detaljne analize literature i konsenzusa odbora (nivoi dokaza (LE) i ocene preporuka (GR): Dato je deset preporuka. (52)

- (i) Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) su efikasne, bezbedne i dobro podnošljive terapije za lečenje muškaraca sa erektilnom disfunkcijom (LE = 1, GR = A).
- (ii) Nema značajnih razlika u efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti između inhibitora PDE5 (LE = 1, GR = A).
- (iii) PDE5 inhibitori su terapija prve linije za većinu muškaraca sa erektilnom disfunkcijom koji nemaju specifične kontraindikacije za njihovu upotrebu (LE = 3, GR = C).
- (iv) Terapija intrakavernoznom injekcijom alprostadila je efikasan tretman koji se dobro toleriše za muškarce sa erektilnom disfunkcijom (LE = 1, GR = A).
- (v) Terapija intrakavernoznom injekcijom alprostadila treba da se ponudi pacijentima kao terapija druge linije za erektilnu disfunkciju (LE = 3, GR = C).
- (vi) Intrauretralni i topikalni alprostadil su efikasni i dobro tolerisani tretmani za muškarce sa erektilnom disfunkcijom (LE = 1, GR = A).
- (vii) Intrauretralni i topikalni alprostadil treba smatrati terapijom druge linije za erektilnu disfunkciju ako je dostupna (LE = 3, GR = C).
- (viii) Strogo se preporučuje titracija doze inhibitora PDE5 do maksimalne tolerantne doze jer povećava efikasnost i zadovoljstvo tretmanom (LE = 2, GR = A).
- (ix) Izbor tretmana i praćenje treba da se pozabave psihosocijalnim profilom i potrebama i očekivanjima pacijenta od njegovog seksualnog života. Zajedničko donošenje odluka sa pacijentom (i njegovim partnerom) se snažno preporučuje (LE = 2, GR = A).
- (x) Falsifikovani lekovi su potencijalno opasni. Izričito se preporučuje da lekari edukuju svoje pacijente da izbegavaju uzimanje bilo kakvih lekova iz neovlašćenih izvora (LE = 2, GR = A).

Prvih sedam preporuka su iste kao one sa Treće međunarodne konsultacije za seksualnu medicinu, a poslednje tri su nove preporuke. (52)

24.3.10 Tadalafil i indikacije za lečenje koje je odobrila Američka uprava za hranu i lekove (FDA)

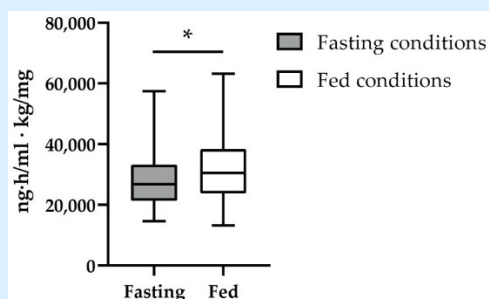
Tadalafil je dobio odobrenje Američke uprave za hranu i lekove FDA (the US Food and Drug Administration; FDA) za lečenje erektilne disfunkcije (ED), benigne hiperplazije prostate (BPH). (53,54)

Indikacije koje je odobrila FDA:

- Erektilna disfunkcija (ED): Tadalafil se široko koristi za lečenje ED i efikasan je u poboljšanju erektilne funkcije. (53)
- Benigna hiperplazija prostate (BPH): Tadalafil je indikovano za lečenje znakova i simptoma BPH. (181) Mehanizam dejstva tadalafila u prostati i bešici je relaksacija ovih tkiva i poboljšanje protoka urina. Na taj način deluje u ublažavanju simptoma benigne hiperplazije prostate.
- ED i BHP: Tadalafil se može koristiti kada oba stanja koegzistiraju. (54,55)

FDA je takođe odobrila kombinovanu oralnu kapsulu koja sadrži finasterid i tadalafil za BPH. Kapsula sadrži 5 mg finasterida i 5 mg tadalafila. Kada se koristi fiksna kombinacija finasterida 5 mg i tadalafila 5 mg primenjuje se oralno, jednom dnevno bez hrane, do 26 nedelja za benignu hiperplaziju prostate. Genetske varijacije gena koji su uključeni u metabolizam i transport tadalafila ili finasterida (tj. farmakogena) mogu uticati na njihove farmakokinetičke procese menjajući njihovu izloženost lekovima, efikasnost i toksičnost. (56,57)

Genetske varijante ne uzrokuju farmakokinetičku varijabilnost tadalafila i finasteride, ali administracija hrane utiče. AUC_{∞} , C_{max} i t_{max} tadalafila i finasterida su odloženi i povećani kao posledica prisustva hrane u gastrointestinalnom traktu. Pored toga, pol utiče na farmakokinetiku tadalafila, smanjujući izloženost kod dobrovoljaca. Klinički značaj ove interakcije treba potvrditi dodatnim studijama. Farmakokinetički parametri tadalafila i finasterida nisu bili povezani sa genetskom varijacijom. Međutim, potrebno je dalje proučavati uticaj varijacije CYP3A4 na farmakokinetiku leka. (57)



Slika 5. Tadalafil AUC_{∞}/DV u kliničkim ispitivanjima prema uslovima hranjenja. * $p < 0,05$ nakon univarijantne i multivarijantne analize.

24.3.11 Preporuke Američke asocijacije urologa (American Association of urology; AUA) u pogledu terapije bolesnika sa ED oralnim inhibitorom fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i) (18)

- Muškarci koji se leče od ED, trebalo bi uputiti stručnjaku za mentalno zdravlje kako bi se unapredilo pridržavanje terapije, smanjila anksioznost u pogledu rezultata i integrisalo lečenje sa seksualnim odnosom. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C).
- Kliničari bi trebalo da savetuju muškarce sa ED koji imaju komorbiditete za koje se zna da negativno utiču na erektilnu funkciju da modifikuju način života, uključujući promene u ishrani i povećanu fizičku aktivnost. Ovom promenom poboljšavaju opšte zdravlje i mogu poboljšati erektilnu funkciju. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C).

- Muškarci sa ED treba da budu informisani o opciji lečenja oralnim inhibitorom fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i), koji je odobrila FDA, uključujući diskusiju o koristima i rizicima/opterećenjima, osim ako nije kontraindikovana. (Snažna preporuka; Nivo dokaza: Ocena B)
- Kada se muškarcima propiše oralni PDE5i za lečenje ED, treba dati uputstva kako bi se maksimizirala korist/efikasnost. (Snažna preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Za muškarce kojima je propisan PDE5i, dozu treba titrirati da bi se obezbedila optimalna efikasnost. (Snažna preporuka; Nivo dokaza: Ocena B)
- Muškarci koji žele očuvanje erektilne funkcije nakon lečenja karcinoma prostate radikalnom prostatektomijom (RP) ili radioterapijom (RT) treba da budu obavešteni da rana upotreba PDE5i nakon tretmana možda neće poboljšati spontanu, nepotpomognutu erektilnu funkciju. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C) (18)

U modernoj eri terapije karcinoma prostate, poboljšanje funkcionalnih ishoda, posebno seksualne funkcije, postalo je prioritet. Shodno tome, „rehabilitacija penisa“ ili „rehabilitacija erektilne funkcije“ pojavila se kao klinička praksa koja se fokusira na očuvanje erektilne sposobnosti koja je u opasnosti od opadanja tokom lečenja karličnih maligniteta kao što je karcinom prostate.(40) Iako je ova praksa široko prihvaćena kao opšti koncept, različito se definiše. „Rehabilitacija penisa“ obuhvata prirodni pristup rehabilitacije erektilne sposobnosti i nastavak seksualne aktivnosti bez medicinske pomoći nakon lečenja karcinoma prostate. Međutim, šire posmatrano, „rehabilitacija penisa“ obuhvata primenu intervencija u bilo kom obliku koje se bave negativnim efektima lečenja karcinoma na erektilnu sposobnost. Komisija AUA je ukazala da protokoli za rehabilitaciju erektilne funkcije koji su do sada testirani ostaju nedokazani. Psihosocijalna podrška je, međutim, važna strategija za rehabilitaciju penisa. Imajući u vidu iznenadnu i ozbiljnu pojavu ED nakon lečenja karcinoma prostate, nije iznenađujuće da muškarci u ovom okruženju često doživljavaju depresiju, anksioznost i stres u vezi. Psihoterapijski režimi su propisani sa prijavljenim rehabilitacionim prednostima takvog lečenja. Kliničari bi trebalo da edukuju muškarce o seksualnim efektima tretmana karcinoma prostate i da postave realna očekivanja u vezi sa funkcionalnim oporavkom. (18)

24.3.12 Preporuke Američke asocijacije urologa (American Association of urology; AUA) u pogledu terapije bolesnika sa ED (18)

- Muškarci sa ED i nedostatkom testosterona koji razmatraju lečenje ED sa PDE5i treba da budu obavešteni da PDE5i može biti efikasniji ako se kombinuje sa terapijom testosteronom. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Muškarci sa ED treba da budu informisani o mogućnosti lečenja uređaja za vakuumsku erekciju (VED), uključujući diskusiju o koristima i rizicima/opterećenjima. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Muškarci sa ED treba da budu informisani o mogućnosti lečenja intrauretralnog (IU) alprostadila, uključujući diskusiju o koristima i rizicima/opterećenjima. (Uslovna preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Muškarci sa ED treba da budu informisani o mogućnostima lečenja intrakavernoznim injekcijama (ICI), uključujući diskusiju o koristima i rizicima/opterećenjima. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Za muškarce sa ED koji razmišljaju o ICI terapiji, treba uraditi test intrakavernozne injekcije u ordinaciji. (Klinički princip)
- Muškarci sa ED treba da budu informisani o mogućnosti lečenja implantacije penisne proteze, uključujući diskusiju o koristima i rizicima/opterećenjima. (Snažna preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)

- Muškarci sa ED koji su se odlučili za operaciju implantacije penisa treba da budu savetovani u vezi sa postoperativnim očekivanjima. (Klinički princip)
- Protetička hirurgija penisa ne treba da se izvodi u prisustvu sistemske, kožne infekcije ili infekcije urinarnog trakta. (Klinički princip)
- Za mlade pacijente sa ED i fokalnom arterijskom okluzijom karlice/penisa i bez dokumentovane generalizovane vaskularne bolesti ili veno-okluzivne disfunkcije, može se razmotriti rekonstrukcija arterije penisa. (Uslovna preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Za muškarce sa ED, operacija vena penisa se ne preporučuje. (Umerena preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Za muškarce sa ED, ekstrakorporalnu terapiju udarnim talasima niskog intenziteta (ESWT) treba smatrati kao istraživanje. (Uslovna preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Za muškarce sa ED, intrakavernoznu terapiju matičnim ćelijama treba smatrati kao istraživanje. (Uslovna preporuka; Nivo dokaza: Ocena C)
- Za muškarce sa ED, terapiju plazmom bogatom trombocitima (PRP) treba smatrati eksperimentalnom. (Stručno mišljenje) (18)

24.4 Intrauretralna farmakoterapija (lokalni/intrauretralni alprostadil)

Intrauretralni lekovi uključuju umetanje katetera za isporuku u meatus i deponovanje peleta alprostadila u uretru da bi se izazvala erekcija dovoljna za seksualni odnos. Alprostadil je sintetički analog prostaglandina E1 (PGE1). IU alprostadil je opcija lečenja za muškarce kod kojih je PDE5i kontraindikovani, za muškarce ili partnere koji više vole da izbegavaju oralne lekove i/ili za muškarce ili partnere koji ne žele da koriste igle potrebne za intrakavernoznu injekcionu terapiju. Mehanizam delovanja alprostadila uključuje vezivanje za G proteine povezane sa PGE1 receptorima na površini glatkih mišićnih ćelija, aktivirajući put cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) i na taj način izazivajući relaksaciju vaskularnih glatkih mišića i erekciju. Za razliku od PDE5 inhibitora, koji koriste NO put, alprostadil deluje kao direktni agonist, što znači da može proizvesti erekciju nezavisno od stimulusa. Nove masne kiseline i estri masnog alkohola koriste se u kremi za lokalnu upotrebu alprostadila. Ovi molekuli su hemijski i strukturno slični dvama primarnim građevinskim blokovima kože: proteinima i lipidima. Ove strukturne sličnosti privremeno popuštaju čvrste spojeve prisutne u epitelnim ćelijama kože, omogućavajući poboljšanu permeaciju kože na mestu primene, obično na glavicu penisa. (18,58)

Farmakodinamika: Lokalni alprostadil ima povoljan farmakodinamički profil. Koristeći laserski dopler merač protoka, jedna studija je pokazala da se mikrocirkulacija glansa brzo poboljšala nakon primene lokalnog alprostadila, dostižući vrednosti koje se očekuju u fiziološki normalnoj erekciji. Potpuna rigidnost primećena je u roku od 10–12 minuta od primene i trajala je duže od 1 sata. U drugoj studiji, gama-scintigrafija urađena kod pacijenata koji su primali alprostadil topikalno je pokazala da je 99% kreme zadržano u fossa navicularis penisa, minimizirajući sistemske migracije. Lokalna primena alprostadila je pokazala sličan hemodinamski profil penisa u poređenju sa intrakavernoznom injekcionom primenom alprostadila. Farmakokinetički profil topične alprostadil kreme ukazuje da su nivoi PGE1 i njegovih metabolita u plazmi nisu bili detektovani, što je impliciralo ili veoma nizak nivo sistemske apsorpcije ili brz metabolizam. Vreme do maksimalne koncentracije metabolita PGE1 na mestu topikalnog alprostadila postignuto je u roku od 1 sata nakon njegove primene. (58)

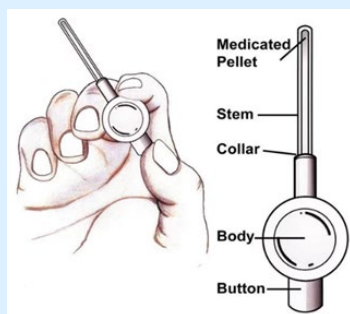
Vazoaktivni agens alprostadil se može primeniti intrauretralno sa dve različite formulacije leka. Prva metoda administracije leka je lokalna, koristeći kremu koja uključuje pojačivač propusnosti da bi se olakšala apsorpcija alprostadila (200 i 300 µg) preko uretralnog meatusa. Klinički podaci su još uvek ograničeni. Registrovano je značajno poboljšanje u poređenju sa placebom u rezultatima validiranih upitnika IIEF-EF oblast, SEP2 i SEP3 kod pacijenata sa blagom do teškom ED. Neželjeni efekti uključuju

eritem penisa, peckanje penisa i bol koji obično prolazi u roku od 2 sata nakon primene. Sistemski neželjeni efekti su retki. Lokalni alprostadil (u dozi od 300 µg dostupan je u nekim evropskim zemljama. Nedavno, randomizovano unakrsno kliničko ispitivanje je pokazalo da, u poređenju sa standardnim putem primene, direktna administracija unutar uretralnog kanala može povećati efikasnost i samopouzdanje među pacijentima, bez povećanja neželjenih efekata. Lokalna (topična) alprostadil krema se pokazala kao efikasan i dobro podnošljiv tretman za ED i može se bezbedno koristiti kod muškaraca koji su podvrgnuti terapiji alfa-blokatorima, antihipertenzivnim agensima i/ili nitratima. Pokazana efikasnost i bezbednost čine topikalnu alprostadil kremu bezbednom alternativom za one sa kontraindikacijama na oralne inhibitore PDE5 ili one koji ne mogu da tolerišu njihove sistemske neželjene efekte. (2,58)

Drugi metod davanja je intra-uretralna administracija specifične formulacije alprostadila (125-1000 mg) u granulama. Lek se aplikuje (stavlja) unutar uretre i apsorbuje se preko retrogradnih venskih kanala između spongiozuma tela i kavernoznog tela. Erekcije dovoljne za seksualni odnos se postižu u 30-65,9% pacijenata. U kliničkoj praksi, preporučuje se da se intrauretralni alprostadil započne sa dozom od 500 mg, jer ima veću efikasnost od doze od 250 mg, sa minimalnim razlikama u pogledu štetnih događaja. U slučaju nezadovoljavajućeg kliničkog odgovora, doza se može povećati na 1000 mg. Primena konstriktionog prstena u korenu penisa može poboljšati efikasnost. Najčešće neželjene pojave su lokalni bol (29-41%) i vrtoglavica sa mogućom hipotenzijom (1,9-14%). Fibroza penisa i priapizam su retki (< 1%). Krvarenje iz uretre (5%) i infekcije urinarnog trakta (0,2%) su neželjeni događaji povezani sa načinom primene. Stope efikasnosti intrauretralne administracije alprostadila kod pacijenata sa ED su znatno niže u odnosu na intrakavernoznu farmakoterapiju, sa oko ~30% prilikom dugotrajne terapije. Intrauretralna farmakoterapija pruža alternativu intrakavernoznim injekcijama kod pacijenata koji preferiraju manje invazivne, iako manje efikasne terapije. (2,59)

IU alprostadil ne bi trebalo da se propisuje sve dok muškarac ne prođe uputstva o metodi, početnu titraciju doze u ordinaciji i detaljno savetovanje u vezi sa mogućim neželjenim efektima i radnjama koje treba preduzeti kao odgovor na potencijalno ozbiljne neželjene reakcije. Iako epizode priapizma nisu prijavljene u ispitivanjima IU alprostadila, muškarca treba temeljno edukovati o priapizmu i uputiti ga o bezbednim reakcijama i manevrima u situaciji produžene erekcije. Uobičajeno korišćene strategije (ali za koje nisu pronađeni dokazi) uključuju pokušaj ejakulacije i, ako je ovaj pokušaj neuspešan, oralni pseudefedrin nakon čega sledi nanošenje leda na penis u trajanju od 30 minuta do sat vremena. Ako bolna erekcija koja se ne može savijati potraje nakon ovih strategija, onda muškarac treba da se uputi u hitnu pomoć u roku od dva do četiri sata od primene leka. (18)

Uputstvo za primenu: Uputstvo za primenu uključuje mokrenje pre upotrebe jer rezidualni urin u uretri pomaže u rastvaranju i disperziji leka duž uretre. Penis se zatim povlači pravo i drži okrenut prema gore. Drška aplikatora se postavlja približno 3 cm u uretru i dugme se pritisne. Aplikator se lagano pomera da bi se pelet odvojio od vrha aplikatora i aplikator se uklanja. Penis se drži uspravno i kotrlja između šaka kako bi se olakšalo rastvaranje i raspršivanje lekova. Muškarcu se savetuje da hoda ili stoji oko 10 minuta da bi pomogao protok krvi (Slika 6). (18)



Slika 6. Za intrauretralnu terapiju alprostadilom, mala peleta alprostadila se ubacuje preko aplikatora u uretru, gde se rastvara rezidualnim urinom.

Iako epizode priapizma nisu prijavljene u ispitivanjima IU alprostadila, muškarca treba temeljno edukovati o priapizmu i uputiti ga o bezbednim reakcijama i manevrima u situaciji produžene erekcije. Uobičajeno korišćene strategije (ali za koje nisu pronađeni dokazi) uključuju pokušaj ejakulacije i, ako je ovaj pokušaj neuspešan, dati oralni pseudefedrin nakon čega sledi nanošenje leda na penis u trajanju od 30 minuta do sat vremena. Ako bolna erekcija koja se ne može savijati potraje nakon ovih strategija, onda pacijent treba da se uputi u hitnu pomoć u roku od dva do četiri sata od primene leka. (18)

24.5 Psihosocijalna intervencija i terapija

Psihosocijalne intervencije uključujući različite modalitete (npr. trening seksualnih veština, bračnu terapiju, psihoseksualno obrazovanje) se preporučuju u terapiji ED. Isto tako, se preporučuje i kognitivno-bihejvioralna terapija (CBT – grupni ili par format) (). Kognitivna i bihejvioralna terapija ima za cilj da promeni disfunkcionalne kognitivne sadržaje i obrasce ponašanja koji utiču na ED, i povećanje prilagođavanja tokom poremećaja. Kombinovani CBT pristup sa medicinskim tretmanom za bolesnike sa ED je dobio empirijsku podršku i smatra se optimalnom procedurom. Štaviše, postoje preliminarni dokazi koji podržavaju ulogu terapije zasnovane na svesnosti za ED i povezani ishodi kao što je seksualno zadovoljstvo. (2,60)

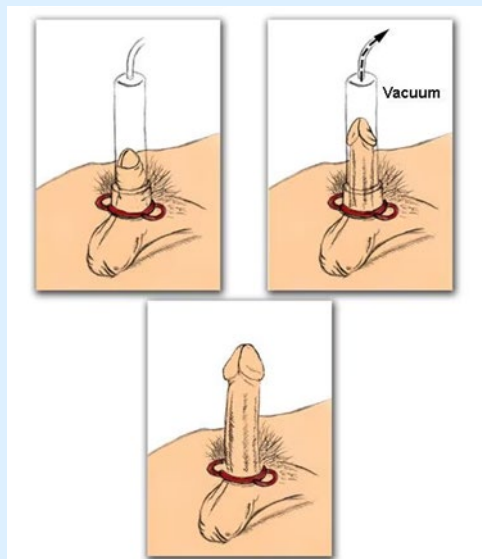
24.6 Hormonska terapija

Kod terapije za pacijente sa određenim hormonskim abnormalnostima treba potražiti savet endokrinologa. Hipogonadizam je rezultat primarne insuficijencije testisa ili je uzrok sekundarni tj. oboljenja hipofize/hipotalamusa (npr. funkcionalni tumor hipofize koji dovodi do hiperprolaktinemije). Kada postoji klinička indikacija, terapija testosteronom (intramuskularna, transdermalna ili oralna) može se razmotriti kod bolesnika sa niskim nivoom testosterona i pratećim problemima sa njihovom seksualnom željom, erektilnom funkcijom i nezadovoljstvo koje proizilazi iz seksualnog odnosa i ukupnog seksualnog života. (2,44,61,62)

24.7 Uređaji za vakuumsku erekciju

Vakumska terapija (VT) koristi negativni pritisak da rastegne telesne sinusoide i da poveća dotok krvi u penis. U zavisnosti od svoje namene, VT bi mogao da se koristi kao uređaj za vakuumsku konstrikciju (VCD), uz pomoć spoljašnjeg konstrikcionog prstena koji se postavlja na radix (bazu) penisa da bi sprečio odliv krvi, održavajući erekciju za seksualni odnos. Takođe, kao vakuumski erektilni uređaj (VED), bez primene konstrikcionog prstena, samo povećava oksigenaciju krvi kavernoznih tela i za druge svrhe. Uređaji za vakuumsku erekciju obezbeđuju pasivnu erekciju (uvećanje) kavernoznih tela, zajedno sa konstriktorom prstena koji se postavlja pri bazi penisa da zadrži krv u telu penisa. Objavljeni podaci pokazuju da je efikasnost, u pogledu zadovoljavajuće erekcije za seksualni odnos iznosi čak 90%, bez obzira na uzrok ED. Stope zadovoljstva kreću se između 27% i 94%. Većina muškaraca koji prestanu

da koriste vakum erekciono sredstvo (VED) to čine u roku od 3 meseca. Dugotrajna upotreba VED smanjuje se na 50-64% nakon 2 godine. Najčešći neželjeni događaji uključuju bol, nemogućnost ejakulacije, petehije, modrice i utrnulost. Ozbiljni neželjeni događaji (nekroza kože) se može izbeći ako pacijenti uklone konstrikcioni prsten u roku od 30 minuta. Vakumsko erekciono sredstvo (pumpa) su kontraindikovani kod pacijenata sa poremećajima krvarenja ili na terapiji antikoagulansima. Sredstva (uređaji) za vakuumsku erekciju mogu biti tretman izbora kod dobro informisanih starijih pacijenata koji imaju retke seksualne odnose i komorbiditet koji ne zahteva invazivno lečenje. (2,44,63)



Slika 7. Vakum erekciono sredstvo

Treba koristiti samo VED koji sadrži graničnik vakuuma (karakteristika koja ograničava količinu vakuumske pritiska i smanjuje mogućnost povrede penisa), bez obzira da li se kupuje bez recepta ili se nabavlja na recept. Kliničari bi trebalo da informišu muškarce sa ED pre početka lečenja VED-a o potencijalnoj pojavi neželjenih događaja. Većina neželjenih događaja je bila manja i rešena bez intervencije. Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su prolazne petehije penisa ili modrice (16 studija: srednja vrednost 17,7%; opseg 0 do 50%), nelagodnost ili bol (17 studija: prosečna 18,2%; opseg 0 do 64%), poteškoće sa ejakulacijom (9 studija: srednja vrednost 41,4%) i 0% teškoća sa uređajem; studije: srednja vrednost 19,8% u rasponu od 0 do 66,6%). Neki muškarci su takođe primetili gubitak osetljivosti (7 studija: prosečno 14,5%; raspon od 3,2 do 45%). Muškarci koji primaju antikoagulantnu terapiju i/ili koji imaju poremećaje krvarenja ili imaju istoriju priapizma treba da koriste VED sa oprezom. (18)

24.8 Terapija intrakavernoznim injekcijama

Terapija intrakavernoznim injekcijama (ICI) se smatrala terapijom prve linije kod pacijenata sa ED sve do uvođenja oralnih inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) 1998. godine. To je i dalje važna opcija lečenja druge linije i centralni deo dijagnostičke obrade kod bolesnika sa ED. Programi rehabilitacije penisa kod pacijenata koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji (RP) takođe redovno uključuju ICI terapiju kako bi se zaštitio integritet erektalnog tkiva i sprečila atrofija glatkih mišića kavernoznih tela. (64)

ICI lekovi se daju ubrizgavanjem supstance u korpus kavernozum penisa da bi se izazvala erekcija. Četiri supstance koje se obično koriste u kliničkoj praksi su alprostadil, papaverin, fentolamin i atropin. Samo alprostadil je odobren od FDA u SAD za ICI injekcije, i to je jedini lek koji se obično koristi kao pojedinačni agens. Koriste se i kombinacije lekova (tj. papaverin + fentolamin, alprostadil + papaverin

+ fentolamin; alprostadil + papaverin + fentolamin + atropin). Izbor leka ili kombinacije lekova je zajednička odluka muškarca, partnera i lekara i zavisi od toga koji agens ili agensi daju adekvatan odgovor bez neprihvatljivih neželjenih efekata. (18)

24.8.1 Alprostadil

Alprostadil je jedini lek odobren u Sjedinjenim Državama. Daje se u dozama od 5-20 mg. Intrakavernozna farmakoterapija je indikovana kod bolesnika sa ED kod kojih je oralna terapija PDE5I bila neuspešna ili nije odgovarajuća, za dijabetičare (posebno one na insulinu), kod povreda kičmene moždine i kod bolesnika nakon radikalne prostatektomije. (65,66)

Intrakavernozna injekcija alprostadila je najčešće korišćena terapija druge linije nakon neuspeha terapije oralnim lekovima PDE5-I. Ostali vazodilatatori koji se mogu primeniti intrakavernozno uključuju papaverin i fentolamin. Mogu se davati i kao mešavina sa Alprostadilom u obliku bimix-a ili trimix-a (dva ili tri agensa). Stopa odgovora na intrakavernoznu injekciju je veoma visoka (>70%). Prvu intrakavernoznu injekciju treba dati pod nadzorom lekara. Ako je kod pacijenta indikovana intrakavernozna farmakoterapija, onda se pacijent i/ili njegov partner podučavaju kako da daju lekove intrakavernozno. Komplikacije uključuju ekhimoze, hematoma, bol, prolongiranu erekciju i fibrozu penisa. Fibrozne promene na penisu se obično javljaju na mestu davanja injekcija i nakon ponavljanih davanja intrakavernoznih injekcija. Većina pacijenata na intrakavernoznoj terapiji Alprostadilom može se prebaciti na oralnu terapiju PDE5-I sa zadovoljavajućim odgovorom. (65)

Najčešće korišćeni intrakavernozni lekovi u Sjedinjenim Državama su alprostadil i kombinacija papaverina, fentolamina i alprostadila. Intrakavernozna injekcija alprostadila je efikasna terapija sa podnošljivim neželjenim efektima. Ima stopu uspešnosti od 60–70% u lečenju vaskulogene i 100% u lečenju neurogene ED. Bol se javlja kod 13–33%, fibrozne komplikacije kod 1–57%, a priapizam kod 5–23% pacijenata. Produžena (prolongirana) erekcija i priapizam zahtevaju hitnu i neodložnu medicinsku pomoć. Ako dođe do priapizma, pacijenta treba obavestiti da uzima oralni pseudoefedrin (ili benadril) i, ako nije efikasan, treba da zatraži hitan pristup medicinskom lečenju. Ovaj farmakološki uzrokovan priapizam treba hitno lečiti kako bi se izbeglo dugotrajno oštećenje tkiva penisa. Bol je obično samoograničen nakon duže upotrebe i može se ublažiti dodatkom natrijum bikarbonata ili lokalnom anestezijom. Bol u penisu nakon intrakorporalnih injekcija najverovatnije je posledica kiselosti leka, koja se može prevazići podizanjem pH na neutralan nivo, dodavanjem natrijum bikarbonata. Kavernoza fibroza (koja nastaje iz malog hematoma) obično nestaje u roku od nekoliko meseci nakon privremenog prekida programa ubrizgavanja. Međutim, fibroza tunike albugineje sugerise rani početak Pejronijeve bolesti i može ukazivati na prekid intrakavernoznih injekcija na neodređeno vreme. Sistemski neželjeni efekti su neobični. Najčešća je blaga hipotenzija, posebno kada se koriste veće doze. (2,65,67)

Kontraindikacije za intrakavernoznu farmakoterapiju uključuju muškarce sa istorijom preosetljivosti na alprostadil, muškarce sa rizikom od priapizma (stanja gde postoji povećana koagulabilnost krvi, kao što je anemija srpastih ćelija, leukemije) i muškarce sa poremećajem krvarenja. Takodje, je kontraindikovana kod šizofrenije ili drugih psihijatrijskih bolesti, ili kod teške venookluzivne disfunkcije penisa. (2)

Alprostadil ostaje najčešće korišćena injekcija sa jednim agensom. Intrakavernozni alprostadil je najefikasniji kao monoterapija u dozi od 5-40 mg). Erekcija se pojavljuje nakon 5-15 minuta i traje prema ubrizganoj dozi, ali sa značajnom heterogenošću među pacijentima. Nakon intrakavernozne injekcije, alprostadil pokreće direktnu vazodilataciju kavernoza arterija povećanjem nivoa cAMP. Papaverin je nespecifični inhibitor fosfodiesteraze koji na sličan način povećava intracelularne nivoe

cAMP i cGMP. Fentolamin je alfa-1 adrenergički antagonist koji se suprotstavlja simpatičkom posredovanju vazokonstrikcije kavernoznog arterijskog priliva, efikasno održavajući arterije otvorenim. (2,65)

Program kancelarijske obuke omogućava da pacijenti nauče tehniku davanja intrakavernozne injekcije (ubrizgavanja injekcije u penis). Kod muškaraca sa ograničenom ručnom spretnošću, tehnika može biti objašnjena i naučena od strane partnera. Upotreba automatske olovke koja izbegava pogled na iglu može biti korisna otklanja strah od punkcije penisa i pojednostavljuje tehniku. Stope efikasnosti intrakavernoznog datog alprostadila su preko 70% u opštoj populaciji sa ED, takođe kao u podgrupama pacijenata (npr. muškarci sa dijabetesom ili KVB), sa prijavljenim stopama zadovoljstva od 87-93,5% kod pacijenata i 86-90,3% kod partnera nakon intrakavernoznih injekcija. Pacijenta treba temeljno edukovati o prijaizmu i uputiti ga o bezbednim reakcijama i manevrima u situaciji produžene erekcije. (40) To obuhvata ranije opisane pokušaja izazivanja detumescencije penisa, tj. pokušaj ejakulacije, oralna primena pseudoefedrina i lokalno led (30 minuta do sat vremena). Ukoliko i dalje traje prolongirana bolna erekcija, pacijent se upućuje u urgentni centar, radi punkcije i irigacije kavernoznih tela penisa fiziološkim rastvorom, i eventualne administracije simpatikomimetika. (2,18,65,68)

Uprkos ovim povoljnim podacima, prijavljene stope napuštanja su od 41-68% za intrakavernoznu farmakoterapiju, pri čemu se većina prekida javlja u prva 2-3 tri meseca. U komparativnoj studiji, monoterapija alprostadilom imala je najnižu stopu prekida (27,5%) u poređenju sa pacijentima koji su na kombinaciji lekova (37,6%). Razlozi za prekid terapije uključivali su želju za trajnim režimom terapije (29%), nedostatak odgovarajućeg partnera (26%), loš odgovor (23%) (posebno među pacijentima koji su rano napustili terapiju), strah od igala (23%), strah od komplikacija (22%) i nedostatak spontanosti (21%). (44)

Papaverin je nespecifični inhibitor PDE. Uobičajena doza je 15-60 mg. Veoma je efikasan (do 80%) kod muškaraca sa psihogenim i neurogenim ED, ali je manje efikasan kada je ED vaskularne etiologije (36–50%). Prednosti uključuju nisku cenu i stabilnost na sobnoj temperaturi. Njegovi glavni nedostaci su ozbiljni neželjeni događaji: prolongirane erekcije, prijaizam, fibroza kavernoznih tela i povremeno povećanje koncentracije aminotransferaze u serumu. (65)

24.8.2 Kombinovana ICI terapija

Kombinovana terapija ICI je razvijena da poboljša efikasnost kao rezultat sinergijskih efekata lekova i da smanji neželjene efekte kao rezultat korišćenja nižih doza svakog agensa. Jedini problem sa kojom se susreće upotreba kombinovanih lekova je potreba da apoteka kombinuje ove agense, jer ne postoje kombinovani ICI lekovi koji trenutno odobrava FDA. Pored toga, neke supstance (npr. alprostadil) mogu imati ograničen rok trajanja.

FDA nije odobrila nijednu standardizovanu mešavinu; ove kombinacije mora da sastavi apoteka na osnovu uputstva lekara. Koncentracije svake komponente uveliko variraju u literaturi, ali su uobičajeni odnosi 12-30 mg papaverina: 10-20 mg alprostadila: 1 mg fentolamina. Standardni režim doze uključuje mešavinu od 30 mg papaverina + 10 mg alprostadila + 1 mg fentolamina po 1 mL sa početnom dozom od 0,1-0,5 mL. (18)

Tabela 4. daje detalje o dostupnim intrakavernoznim injekcijama (jedinjenja i karakteristike). Kombinovana terapija omogućava pacijentu da iskoristi prednosti različitih načina delovanja različitih lekova koji se koriste. (2)

- Papaverin (20-80 mg) je bio prvi oralni lek koji se koristio za intrakavernozne injekcije. Najčešće se koristi u kombinovanoj terapiji, zbog visoke incidence neželjenih efekata kao monoterapija. Papaverin trenutno nije licenciran za lečenje ED.

- Fentolamin je korišćen u kombinovanoj terapiji radi povećanja efikasnosti. Ako se koristi kao monoterapija, izaziva loš erektilni odgovor.

- Oskudni podaci u literaturi podržavaju upotrebu drugih lekova, kao što je vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), donori azot oksida (linsidomin), forskolin, otvarači kalijumovih kanala, moksizilit ili gen za kalcitonin peptid, obično u kombinaciji sa glavnim lekovima. Većina kombinacija nije standardizovana i neki lekovi imaju ograničenu dostupnost širom sveta.

- Bimiks, Trimiks: papaverin (7,5-45 mg) plus fentolamin (0,25-1,5 mg) (takođe poznat kao Bimiks), i papaverin (8-16 mg) plus fentolamin (0,2-0,4 mg) plus alprostadil (10-20 mg) (takođe poznat kao Trimiks), su se široko koristile sa poboljšanim stopama efikasnosti, iako nikada nisu bile licencirane za ED. Trimiks ima najviše stope efikasnosti, dostižući 92%; ova kombinacija ima slične štetne efekte kao monoterapija alprostadilom, ali manja incidenca bola u penisu zbog nižih doza alprostadila. Međutim, fibroza penisa je češća (5-10%) zbog papaverina (u zavisnosti od ukupne doze).

- InvicorpTM: vazoaktivni intestinalni peptid (25 µg) plus fentolamin mezilat (1-2 mg Invicorp), trenutno je licenciran u Skandinaviji, predstavlja kombinaciju dve aktivne komponente sa komplementarnim načinom dejstva. Kliničke studije su pokazale da je ova kombinacija intrakavernoznih injekcija efikasna za u > 80% muškaraca sa ED, uključujući one koji nisu uspeali da reaguju na druge terapije. Ova terapija je povezana sa malom incidencom bola u penisu i praktično zanemarljivim rizikom od priapizam. (2)

Uprkos visokim stopama efikasnosti, 5-10% pacijenata ne reaguje na kombinovane intrakavernozne injekcije. Kombinacija sildenafili sa Trimiks intrakavernoznom injekcijom mogu biti efikasne kod 31% pacijenata koji ne reaguju samo na trostruku kombinaciju. Međutim, kombinovana terapija je povezana sa povećanom incidencom neželjenih efekata kod 33% pacijenata, uključujući i vrtoglavicu kod 20% pacijenata. Ova strategija u vidu kombinovane terapije se može razmotriti kod pažljivo odabranih pacijenata sa ED pre nego što se pređe na implantaciju penisne proteze. (2,44)

Trenutno postoji nekoliko potencijalnih novih modaliteta lečenja ED, od inovativnih vazoaktivnih agenasa i trofičkih faktora do terapije matičnim ćelijama i Većina ovih terapijskih pristupa zahteva dalje istraživanje u velikim, placebom kontrolisanim randomizovanim studijama kako bi se postigli adekvatni dokazi i klinički pouzdane ocene preporuka. Završena klinička ispitivanja na ljudima pokazala su obećavajuće rezultate za terapiju matičnim ćelijama kao restorativni tretman za bolesnike sa ED. (2)

Tabela 4. Terapija intrakavernoznom injekcijom - jedinjenja i karakteristike (2)

Naziv	Supstanca	Doziranje	Efikasnost	Neželjeni događaji	Komentar
Caverject™ ili Edek/Viridal™	Alprostadil	5-40 mg/mL	~ 70%	Bol u penisu, prijavizam, fibroza	Lako dostupan
Papaverin	Papaverin	20- 80 mg	<55%	Povišenje enzima jetre, prijavizam, fibroza	Napušten kao monoterapija
Fentolamin	Fentolamin	0,5 mg/mL	Loša efikasnost kao monoterapija	Sistemički hipotenzija, refleksi tahikardija, nazalna zagušenja, i gastrointestinalni uznemiren	Napušten kao monoterapija
Bimiks	Papaverin + Fentolamin	30 mg/mL + 0,5 mg/mL	~ 90%	slično Alprostadil (manje bol)	Nije licencirano za tretman of ED
Trimiks	Papaverin + Fentolamin + Alprostadil	30 mg/mL + 1 mg/mL + 10 mg/mL	~ 92%	Slično kao Alprostadil (manje bol)	Nije licencirano za tretman of ED
Invicorp™	Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) + Fentolamin	25 mg + 1-2 mg	~ 80%	Slično Alprostadil bez bola	Lako dostupan

24.9 Inovativni modaliteti lečenja

Trenutno postoji nekoliko potencijalnih novih modaliteta lečenja ED. Većina ovih terapijskih pristupa zahtevaju dalje ispitivanje u velikim, slepim, placebom kontrolisanim randomizovanim studijama da bi se postigle adekvatne ocene zasnovane na dokazima i klinički pouzdane preporuke. (2)

24.9.1 Terapije regeneracije (Regenerativna terapija)

24.9.1.1 Terapija udarnim talasima niskog intenziteta

Upotreba ekstrakorporalne terapije udarnim talasima niskog intenziteta (low-intensity extracorporeal shock wave therapy; Li-SWT ili LiESWT) se sve više predlaže kao tretman za vaskulogenu ED tokom poslednje decenije. (2)

Koncept rehabilitacije penisa zasniva se na pretpostavci da će takva terapija na kraju poboljšati erektilni mehanizam i omogućiti muškarcima da povrate spontanu erekciju. Nedavne studije su pokazali da bi ekstrakorporalna terapija udarnim talasima niskog intenziteta (LiESWT) kavernoznih tela mogla da igra ulogu u rehabilitaciji penisa. Jedna od takvih studija je "single-arm" prospektivna klinička studija, gde je procenjena klinička efikasnost, bezbednost i stepen zadovoljstva pacijenata nakon ekstrakorporalne terapije udarnim talasima niskog intenziteta za lečenje muške erektilne disfunkcije (Slika 8. i Slika 9.) Rezultat studije donosi zaključak, da postoji potencijalna privlačnost i mogućnost da LiESWT obezbedi trajno poboljšanje erektilnog mehanizma i izleči ED, za razliku od trenutnih tretmana ED, koji su simptomatski i koriste se na osnovu zahteva. Ova studija dokaza o konceptu pokazuje da je LiESWT

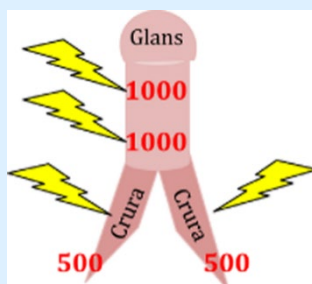
efikasna, bezbedna i dobro podnošljiva terapija. Međutim, muškarci sa vaskulogenom ED bolje su reagovali na LiESWT od muškaraca koji su razvili ED nakon radikalne prostatektomije ($P < 0,05$). Verovatno je da je osnovna postoperativna povreda kavernoznog nerva povezana sa većom ekspresijom profibroziranih faktora i stoga je ograničila efekte LiESWT-a u kavernoznoj neovaskularizaciji i neuroregeneraciji (69)

Studije na životinjama su pokazale da LiESWT značajno poboljšava hemodinamiku penisa i obnavlja patološke promene u penisu dijabetičkih impotentnih (ED) pacova. LiESWT indukuje ćelijsku mikrotraumu i promovira angiogenezu povećanjem ekspresije vaskularnog endotelnog faktora rasta i regrutovanjem endotelinih progenitor ćelija. (69)



Slika 8. Ekstrakorporalne terapije udarnim talasima niskog intenziteta (Li-SWT) se izvodi bez lokalne ili sistemske analgezije korišćenjem Duolith SD1 ultra (Storz Medical AG, Tagervilen, Švajcarska) u ambulantnim uslovima. (69)

Međutim, potrebne su dodatne studije sa velikim multicentričnim, dugoročnim, randomizovanim i lažno kontrolisanim studijama pre nego što se LiESWT može usvojiti kao standardna terapija i tretman koji može „izlečiti“ ED. (69)



Slika 9. Šablon LiESWT tretmana koji koristi 3000 udarnih talasa sa gustinom energije od $0,25 \text{ mJ/mm}^2$ i frekvencijom emisije od 6 Hz, 1000 udarnih talasa isporučenih na distalni penis, 1000 udarnih talasa na bazu penisa i 500 udarnih talasa do svake crura penisa na perineumu. (69)

Kao nova metoda lečenja, Li-SWT ima za cilj da obnovi prirodnu i spontanu erektilnu funkciju, a nedavne studije su pokazale da LiESWT omogućava muškarcima koji nisu reagovali na PDE5 inhibitor da ponovo reaguju na terapiju PDE5 inhibitorom. Nekoliko studija sa jednim krakom su ukazale povoljan efekat Li-SWT na erektilnu funkciju kod pacijenata sa ED. Podaci su dobijeni anamnestički. Međutim, podaci iz prospektivnih randomizovanih ispitivanja su kontradiktorni. (2,70,71)

Prema preporukama AUA, nalazi iz randomizovanih lažno kontrolisanih ispitivanja koja su procenila Li-SWT niskog intenziteta ne pokazuju jasno da koristi pouzdano prevazilaze rizike/opterećenja za muškarce sa ED. Posebno, sposobnost tretmana da povрати normalnu erektilnu funkciju ostaje pod znakom pitanja, trajanje efekata lečenja izvan moguće kratkoročne efikasnosti nije dobro utvrđeno, a opterećenja povezana sa dobijanjem tretmana (tj. vreme i cena) su značajna. S obzirom na dostupnost drugih tretmana koji su manje opterećujući i za koje se zna da su efikasni i činjenicu da Li-SWT nije odobren od strane FDA, Komisija zaključuje da Li-SWT treba koristiti samo u istraživačkim okruženjima u kontekstu kliničkog ispitivanja koje je odobrio institucionalni odbor za pregled (IRB). (18)

Ostaju mnoga pitanja na koja treba odgovoriti, posebno zbog heterogenosti među generatorima udarnih talasa (npr. elektrohidraulični, elektromagnetni, piezoelektrični i elektropneumatski); tipova isporučenih udarnih talasa (tj. fokusirani, linearni, polufokusirani i nefokusirani); parametra podešavanja (npr. gustina protoka energije i broj impulsa po sesiji) i protokola tretmana (tj. trajanje lečenja, broj sesija nedeljno, ukupan broj isporučenih impulsa udarnog talasa i mesta primene na penisu). U nedavnom ispitivanju pokušavajući da se procene parametri najboljeg tretmana, nisu uočene značajne razlike između različitih nivoa gustine energetskega fluksa, mada izgleda da 0,10 mJ/mm² deluje nešto bolje od nižih energija (2,72)

Većina studija sugeriše da LI-SWT može značajno povećati rezultate u validiranim upitnicima IIEF i EHS kod pacijenata sa blagom vaskulogenom ED. Zadovoljavajuće poboljšanje se kreće između 40-80%. Nedavna randomizovana klinička studija (RCT) je ukazala da je ideo pacijenata sa umerenom ED koji je dostigao minimalnu kliničku značajnu razliku (minimal clinically important difference; MCID) u IIEF-EF rezultatu, ali se značajno poboljšalo tri meseca nakon tretmana (79% u lečenoj grupi naspram 0% u lažnoj grupi). Nekoliko studija je pokazalo poboljšanje u hemodinamskim parametrima penisa nakon LI-SWT, ali kliničko značenje ovog poboljšanja ostaje nejasno. Isto tako, podaci sugerišu da LI-SWT može poboljšati kvalitet erekcije čak i kod pacijenata sa teškom ED koji ili ne reaguju na PDE5i ili neadekvatno reaguju, čime se smanjuje hitna potreba za invazivnijim tretmanima. Efekat lečenja je klinički očigledan počevši od 1-3 meseca nakon završetka lečenja, uz naknadno progresivno smanjenje postignute koristi u smislu erektilne funkcije tokom vremena, iako se neki efekti mogu otkriti i do 5 godina nakon tretmana. Podaci iz RCTs sugerišu da bi se još bolji rezultati mogli postići kombinovanjem LI-SWT sa drugim tretmanima kao što je VED kod muškaraca sa dijabetes melitusa tipa 2 ili sa kontinuiranom terapijom tadalafilom. Kombinovani tretman (LI-SWT sa kontinuiranom terapijom tadalafilom) ima do 20% veće stope pacijenata koji su postigli MCID tri meseca nakon tretmana u poređenju sa monoterapijom LI-SWT. (2,73,749

Uticaj LI-SWT je takođe testiran u okviru rehabilitacije penisa nakon radikalne prostatektomije. Prospektivna nerandomizirana studija prijavila je veću stopu pacijenata koji su prijavili EHS > 3 nakon LI-SWT i kontinuiranog dnevnog tadalafila u poređenju sa samim tadalafilom šest meseci nakon operacije. Nalazi iz nedavne meta-analize su pokazali da je LI-SWT pokazao značajan efekat na rani oporavak erektilne funkcije posle RP. Međutim, autori su jasno istakli da je nivo dokaza nizak. Sve u svemu, veće prospektivne RCT i dugoročni podaci o praćenju su neophodni da bi kliničarima pružili više samopouzdanja u pogledu upotrebe i efikasnosti LI-SWT kod bolesnika sa ED. Isto tako, potrebno je definisanje protokola lečenja koji mogu dovesti do veće kliničke koristi. Prema dostupnim podacima i novom algoritmu za odlučivanje o lečenju, Komisija za smernice (EAU) smatra da se LI-SWT može ponuditi pacijentima sa vaskulogenom ED, uz prethodnu sveobuhvatnu konsultaciju sa pacijentom pre započinjanja lečenja. (2)

24.9.1.2 Plazma bogata trombocitima (PRP)

Interesovanje za regenerativnu medicinu u terapiji ED značajno je poraslo u poslednjoj deceniji. Intrakavernozna injekcija plazme bogate trombocitima (platelet-rich plasma; PRP) je nedavno ispitivana u nekoliko prospektivnih i retrospektivnih studija. Plazma bogata trombocitima (PRP), komponenta plazme dobijena iz ljudske krvi, pokazuje koncentraciju trombocita tri do sedam puta veću od one u punoj krvi. Plazma bogata trombocitima se dobija centrifugiranjem pacijentove autologne krvi sa naknadnom ekstrakcijom frakcije plazme. PRP je značajno obogaćen nizom faktora rasta, uključujući: faktor rasta koji potiče od trombocita (PDGF), transformišući faktor rasta-beta (TGF-β) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). (75-78)

Smatra se da se regenerativni efekat PRP-a ostvaruje kroz visoke koncentracije trombocita koji sadrže nekoliko faktora rasta. Ovi faktori mogu biti odgovorni za stimulaciju angiogeneze i regrutovanje matičnih ćelija. Upotreba PRP-a je ranije bila istraživana u oblasti ortopedije, plastične hirurgije i dermatologije. Sve u svemu, dostupni nalazi pokazuju povoljne ishode PRP injekcija u rezultatima dobijenih IIEF-5 i SEP i maksimalna sistolna brzina na dupleks ultrazvuku penisa. (2,79)

U prvom randomizovanom placebo kontrolisanom ispitivanju, 60 pacijenata sa blagom do umerenom vaskulogenom ED randomizovano je da primi dve injekcije od 10 mL PRP (n=30) ili placebo (n=30). Nakon 1, 3 i 6 meseci praćenja, stopa pacijenata koji su prijavili minimalno klinički značajne razlike (Minimal clinically important difference; MCID) u poboljšanju IIEF skora je bilo značajno veće u grupi na tretmanu, pri čemu je 69% pacijenata postiglo MCID, 6 meseci nakon PRP u poređenju sa 27% u placebo grupi ($p < 0,001$). IIEF rezultati su se poboljšali u proseku za 2,7 poena na 1-mesečnom i 3,9 poena na 6-mesečnoj proceni nakon tretmana. Što se tiče bezbednosti, srednji skor na vizuelnoj analognoj skali za procenu bola (Visual analog scale; VAS) je bio viši u poređenju sa placebom (2,6 prema 2,2, respektivno, $p = 0,008$), ali nisu prijavljeni hemoragični događaji ili drugi neželjeni efekti. (2,80)

Prospektivna randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija sprovedena je na 109 pacijenata, starosti 45-65 godina, sa blagom do umerenom ED, nakon prestanka bilo kakvog lečenja ED. Nakon davanja PRP injekcije, pacijenti su imali značajno poboljšanje erektilne funkcije jedan, tri i šest meseci, u odnosu na placebo, ispitani IIEF-EF, SEP2 i SEP3. Štaviše, nakon šest meseci praćenja nakon tretmana, 70% pacijenata je postiglo MCID u PRP grupi u poređenju sa 16% u placebo grupi. Uprkos ovim ohrabrujućim rezultatima, dostupni dokazi još uvek nisu dovoljni da daju preporuku u vezi sa upotrebom PRP za lečenje ED u kliničkoj praksi. (2)

Sve u svemu, trenutne studije su ograničene malim brojem pacijenata nedostatak poređenja sa placebom (osim za 1 mali RCT) i heterogenost u pogledu modaliteta pripreme PRP-a. Koncentracija trombocita i faktora rasta može varirati prema sistemu koji se koristi za pripremu i postoji nedostatak konsenzusa u vezi sa optimalnom koncentracijom trombocita kao i potreba za kombinovanjem PRP sa aktivacionim agensima kao što su CaCl_2 da bi se maksimiziralo oslobađanje faktora rasta. Intrakavernozna injekcija PRP-a treba da se koristi samo u kliničkim ispitivanjima. (2,80)

24.10 Matične ćelije

Trenutno se istražuje upotreba matičnih ćelija kao regenerativnog tretmana za ED. Terapija matičnim ćelijama (Stem cell therapy; SCT) je injekcija mezenhimalnih matičnih ćelija ili stromalnih vaskularnih frakcija iz masnih i drugih izvora tkiva. Iako je SCT proučavan i prijavljen u višestrukim ispitivanjima na glodarima, postoji nekoliko kliničkih ispitivanja na ljudima. Krajnje tačke studija na pacijentima su uključivale bezbednost, podnošljivost i efikasnost SCT za ED. Većina studija je pokazala poboljšanje erektilne funkcije zbog SCT kod pacijenata, uključujući poboljšanje vaskularnog statusa penisa, Međunarodnog indeksa erektilne funkcije-15 stavki i rezultate na skali erektilne tvrdoće. Sve studije su izvestile da nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja za pacijente. Ograničenja studija su uključivanje male veličine kohorte, a samo 1 je sadržala lažnu ruku. (2,81)

Sistematski pregled je zaključio da su rezultati pet završenih kliničkih ispitivanja na ljudima obećavajući za terapiju matičnim ćelijama kao restorativni tretman za ED. Međutim, podaci su još uvek nedovoljni za davanje kliničke preporuke. (2)

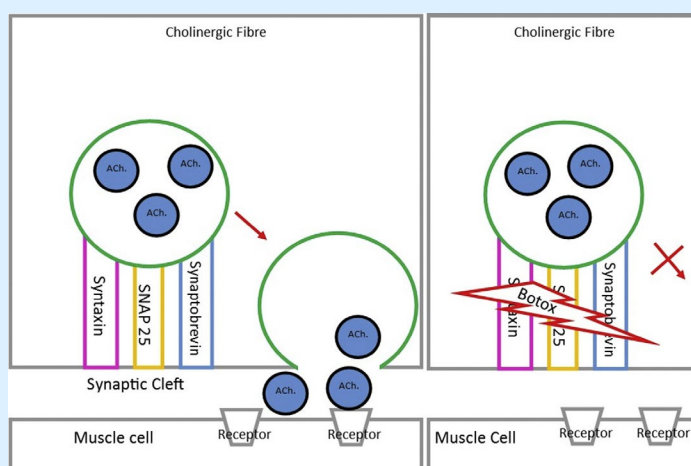
24.11 Drugi tretmani

24.11.1 Botulinski neurotoksin

Botulinum toksin, koji se naziva i „čudotvorni otrov“, jedna je od najotrovnijih poznatih bioloških supstanci. Botulinum neurotoksin A (BoNT-A) je najčešće korišćeni serotip toksina u svakodnevnoj kliničkoj praksi u lečenju integumentarnog sistema, mišićno-skeletnih i uroloških poremećaja. Integumentarni sistem je spoljašnji sloj ljudskog tela. Sastoji se od kože, noktiju, kose i žlezda i nerava na koži. Integumentarni sistem deluje kao fizička barijera, koja štiti telo od bakterija, infekcija, povreda i sunčeve svetlosti. BoNT-A je korišćen za lečenje nekoliko poremećaja poprečno-prugastih i glatkih mišića. Botulinski neurotoksin (BoNT) je jedan od najmoćnijih toksina poznatih ljudima. Proizvodi ga *Clostridium botulinum*, anaerobna gram-pozitivna bakterija koja formira spore. Trovanje BoNT-om može izazvati botulizam, što dovodi do generalizovane paralize uključujući respiratorni zastoj i smrt. (82-84)

Mehanizam delovanja BONT-a

Postoji sedam različitih biohemijskih i seroloških oblika BoNT (A, B, C1, D, E, F i G). BoNT-A, BoNT-B i BoNT-E može izazvati botulizam kod ljudi, dok ostali BoNT oblici mogu izazvati bolest samo kod životinja. BoNT-A je najčešće korišćeni oblik u medicini. Sedam oblika BoNT izazivaju flacidnu paralizu sprečavanjem oslobađanja acetilholina na presinaptičkoj membrani. Toksini prekidaju različite delove rastvorljivog N-etilmaleimid-senzitivnog faktora koji je vezan za proteinski receptor (SNARE), pri čemu BoNT-A deluje protiv sinaptosomalno-povezanog proteina – molekulske težine 25 kDa (SNAP-25). Pošto je SNAP-25 neophodan za fuziju vezikula ispunjenih neurotransmiterima sa plazma membranom i njihovo oslobađanje tokom egzocitoze, njegovo cepanje od strane BoNT-A izaziva visoko specifičnu neuromuskularnu blokadu vezikularnog oslobađanja acetilholina na somatskim i autonomnim presinaptičkim nervnim terminalima. SNARE kompleksi su važne grupe polipeptida koji posreduju fuziju sinaptičke vezikule u presinaptičku membranu na neuromuskularnom spoju, što omogućava acetilholinu oslobađanje u sinaptički rascep. Kompleks SNARE pod uticajem BoNT-A je protein-25 povezan sa sinaptozomom. (SNAP-25; Slika 10.) (83)



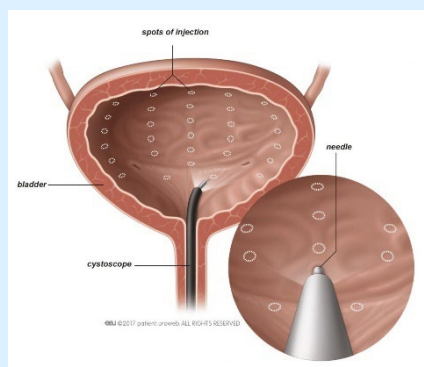
Slika 10. Mehanizam dejstva botulinum neurotoksina tipa A na mišiće. SNAP-25 = protein-25 povezan sa sinaptozomom. (83)

BoNT-A je formiran od teškog i lakog polipeptidnog lanca spojen disulfidnom vezom. Teški lanac ima visok afinitet prema holinergičnim neuronima i formira ireverzibilnu vezu na presinaptičkoj površini sa proteinom sinaptičkih vezikula-2. Jednom kada se ova veza formira, kompleks toksin-receptor ulazi u ćeliju kroz proces endocitoze. Kada je kompleks ušao u citoplazmu, disulfidna veza se prekida, odvaja se teški i laki lanac. Laki lanac intereaguje i cepa SNAP-25. Jednom kada je BoNT-A pocepao polipeptid SNAP-25, presinaptički nervni terminali su nepovratno pogođeni. Za proizvodnju je potrebno do 3 meseca novih nervnih terminala, u kom trenutku se funkcija vraća. Polipeptidi SNAP-25 i sinaptički protein-2 su centralni za efekat BoNT-A. Identifikovani su u urotelijumu ljudske bešike i nalaze se u raznim glatkim mišićima. Trajanje efekta BoNT-A u poprečno-prugastim mišićima je otprilike 2 do 3 meseca; međutim, u glatkim mišićima, veruje se da njegovi efekti traju duže. (83)

Različite formulacije BoNT-A su dostupne. Različite kompanije koje proizvode BoNT imaju različite procese izolacije, ekstrakcije, prečišćavanja i formulacije, pa su stoga različiti fragmenti BoNT-a izolovani. Iako su BoNTA proizvodi istog serotipa, njihova doza, efikasnost, trajanje efekta i bezbednosni profil su dovoljno različiti da se ne smatraju generičkim ekvivalentima. Svaka formulacija se neznatno razlikuje po strukturi, efikasnosti, trajanju i bezbedonosnom profilu. Efekat BoNT-a je specifičan za lokaciju. Daje se lokalnom injekcijom (subkutano ili intramuskularno) u ciljano područje. Može se primeniti endoskopskim putem. S obzirom na visok afinitet BoNT prema holinergičnim neuronima, njegovi efekti su konzistentni i date u malim dozama, imaju ograničene sistemske neželjene efekte. (83)

Bezbednost i efikasnost BoNT-a u relaksaciji glatkih mišića je dobro utvrđen u lečenju sindroma idiopatske hiperaktivne bešike (IDO) i neurogene hiperaktivnosti detruzora (NDO). Postoje dva najčešće korišćena preparata BoNTA: (onabotulinumtoksin A) i (abobotulinumtoksin A) u lečenju disfunkcije donjeg urinarnog trakta. Takodje se može davati kod sindroma bolne bešike/intersticijalnog cistitisa (PBS) i kod simptoma donjeg urinarnog trakta usled subvezikalne opstrukcije (BOO) i detrusor-sfinkter disinergije (DSD). Samo onabotulinumtoksinA ima dokaze nivoa 1 koji podržavaju njegovu upotrebu kod IDO, BOO, DSD i PBS/intersticijalnog cistitisa. OnabotulinumtoksinA 200 U i 300 U značajno su smanjili inkontinenciju i poboljšali urodinamske parametre i kvalitet života kod pacijenata sa urinarnom inkontinencijom sekundarno zbog NDO. Nije primećena klinički značajna razlika u efikasnosti ili trajanju efekta između dve doze. Obe doze onabotulinumtoksina A su bile dobro tolerisane, iako je grupa od 200 U imala povoljniji bezbednosni profil. Administracija i injekciona tehnika: BoNT-A se primenjuje putem intradetrusorne injekcije pod lokalnom, regionalnom ili opštom anestezijom pomoću rigidnog ili fleksibilnog cistoskopa. Ova procedura se može bezbedno obaviti u kliničkom okruženju za većinu pacijenata, iako odabrani pacijenti, uključujući i one sa rizikom od autonomne disrefleksije, treba da imaju bliže praćenje u operativnom odeljenju. Iako nijedan protokol u vezi sa lokacijom i brojem injekcija nije univerzalno prihvaćen. Deset do trideset minuta pre injekcije, 30 mg 2% lidokaina se ukupa u bešiku. Za indikacije koje je odobrila Uprava za hranu i lekove (FDA), 100 U onaBoNT-A razblaženog u 10 mL fiziološkog rastvora bez konzervansa (OAB) ili 200 U onaBoNT-A razblaženog u 20 mL fiziološkog rastvora bez konzervansa (NDO) se zatim ubrizgava 1 mL po mestu na udaljenosti od 1 do 1.5 cm. Lokacije injekcija za druge indikacije opisane su posebno. Apsolutne kontraindikacije za upotrebu BoNT-a uključuju aktivnu infekciju urinarnog trakta i preosetljivost na toksin ili njegove komponente. Relativne kontraindikacije za BoNT injekciju uključuju: trudnoću,

motorne neuropatije i istovremenu upotrebu lekova koji utiču na neuromišićni spoj (tj. aminoglikozidi). (83)

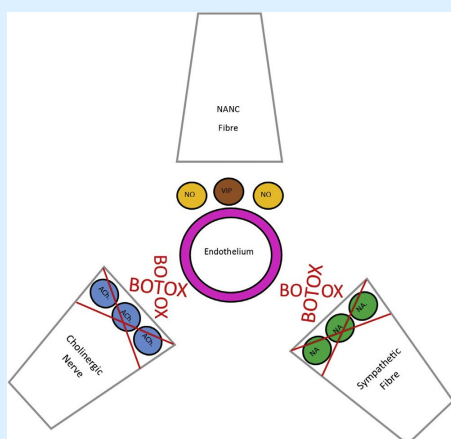


Slika 11. Tehnika ubrizgavanja botulinum toksina u zid bešike (83)

Takodje, BoNT-A je istraživao kao mogući tretman erektilne disfunkcije. S jedne strane, ovaj efekat je posledica relaksacije kavernoznih glatkih mišića usled inhibicije oslobađanja noradrenalina od strane adrenergičkih neurona koji smanjuju ukupan tonus simpatikusa i olakšava nastanak erekcije nakon stimulacije. Sa druge strane, BoNT-a blokira i oslobađanje acetilholina iz parasimpatičkih neurona što je ključno za endotelno povećanje azotnog oksida odgovornog za erekciju. Zbog toga se predpostavlja da će dilataciju sinusoida na nivou korpusa kavernozuma održavati samo azot oksid koji se oslobađa nakon stimulacije ne-adrenergičkih ne-holinergičnih neurona. (Slika 11.) Zanimljivo je da, iako podaci ostaju preuranjeni, izgleda da botulinum toksin ne utiče na nenadrenergička, neholinergična (NANC) nervna vlakna. Ovo je posebno važno, pošto je primarni događaj koji dovodi do erekcije oslobađanje azotnog oksida iz NANC nervnih terminala. Zatim se pokreće kaskada u kojoj se generiše ciklični gvanozin monofosfat (GMP), koji zatim aktivira protein kinazu G i na kraju smanjuje intracelularni kalcijum u glatkim mišićima. Gubitak kalcijuma relaksira kavernozne i vaskularne glatke mišiće i dovodi do pojave tumescencije penisa. Erekcija se zatim održava na osnovu ravnoteže faktora relaksacije i kontrakcije. Detumescencija se tada može desiti kroz nekoliko mehanizama, uključujući cikličnu deaktivaciju GMP-a fosfodiesterazom-5 (PDE5), direktnu kontrakciju od norepinefrina preko alfa-1 receptora (kao što je nakon ejakulacije) ili druge uzroke. Zato, botulinum toksin ima relativno jedinstveno farmakološko dejstvo, s obzirom da je u stanju da inhibira norepinefrin (faktor kontrakcije) bez uticaja na NANC nerve (faktor relaksacije). Pored toga, pokazalo se da botulinum toksin direktno stimuliše proizvodnju cikličnog adenozin monofosfata, koji ima ulogu sličnu (iako manju od) cikličnog GMP-a u postizanju/održavanju tumescencije. Takođe može uticati na druge hemikalije relevantne za fiziologiju erekcije, uključujući vazoaktivne peptide i druge intestinalne peptide. (2,82,83,88)

Predložena patofiziologija kod pacijenata koji ne reaguju na PDE5i i ICI je neuspeh adekvatne relaksacije glatkih mišića korpus kavernosuma koji uzrokuje venookluzivnu disfunkciju penisa. (Slika 12). Svaka terapija koja može povećati relaksaciju glatkih mišića kavernoznih tela, potencijalno mogu da pretvore osobe koje ne reaguju na PDE5i i ICI u one koje reaguju. (83)

Dve studije na životinjama otkrile su povećan nestimulisani sinusoidni prečnik u stanju mirovanja u grupi koja je lečena, Takav nalaz sugerise da je BoNT-a izazvao relaksaciju glatkih mišića kavernoznih tela inhibicijom oslobađanja noradrenalina iz adrenergičkih neurona koji deluju na kavernozne glatke mišiće. Dakle, dominantni simpatički bazalni tonus kavernoznog glatkog mišića se u suštini uklanja, olakšavajući pojavu erekcije pri stimulaciji, koja bi tada zavisila od azot oksid proizvedenog iz ne-adrenergičkih ne-neholinergičnih neurona, jer bi holinergički neuroni takođe bili inhibirani od BoNT-A. (83)



Slika 12. Predloženi mehanizam delovanja botulinum neurotoksina tip A na kavernožnom glatkom mišiću. NANC=neadrenergičan neholinergični; NE=azot oksid; VIP=vazoaktivni intestinalni peptid. (83)

Pored toga, smanjenje tonusa glatkih mišića bi dovelo do povećanja protoka krvi u penisu, što je pokazala i studija na ljudima. Isto tako, studija je pokazala da BoNT-a terapija može da konvertuje osobe koje ne reaguju na PDE5i i ICI u one koje reaguju, čime se smanjuje broj pacijenata kojima je potrebna operacija tj. implantacija penisne proteze. Tehnika intrakavernoznog ubrizgavanja botulina neurotoksin tipa A prikazana na Slici 13. (83)



Slika 13. Tehnika intrakavernoznog ubrizgavanja botulina neurotoksin tipa A. OnabotulinumtoksinA BoNT-A razblažen u 2 ml normalnog fiziološkog rastvora. Stezač (podvezak) je postavljen na bazu penisa, doza tretmana je raspoređena duž 4 tačke, desne i leve distalne i proksimalne osovine korišćenjem 23G ili 29½, dužine 13mm insulinskog šprica (podvez je uklonjen nakon 20 min). (83)

Dve dvostruko slepe placebo kontrolisane RCT su istraživale efekat BoNT-A na lečenje pacijenata sa ED koji nisu reagovali na PDE5is ili ICI proerektilnih lekova. Jedna RCT studija je randomizirala 70 pacijenata sa ED koji nisu odgovorili na PDE5i. Jedna grupa je primila jednu intrakavernoznu injekciju od 100 UI BoNT-a (pojedinačna ICI od 100 jedinica BoNT-A u 2 ml fiziološkog rastvora), a druga fiziološki rastvor 2ml. Pacijenti u obe grupe dobili su uputstva da nastave da koriste visoke doze PDE5i na zahtev. RCT je pokazao poboljšanje u EHS i PSV dve nedelje nakon tretmana. Nakon šest nedelja, tretirana grupa je pokazala poboljšanje od 5 poena u rezultatima SHIM upitnika u odnosu na placebo grupu koja je bila bez poboljšanja. U tretiranoj grupi 53% pacijenata su prijavili da je erekcija dovoljno čvrsta za vaginalnu penetraciju. U ovoj studiji, nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa unutar terapijske grupe u pogledu SHIM upitnika pre injekcije, kao i 2, 6 i 12 nedelja nakon injekcije. Ovaj rezultat je bio u saglasnosti sa zaključkom Giuliano et al. studija pošto su naveli da na poboljšanje nije uticao ni faktor rizika ni uzrok ED. (2,89)

Druga RCT je randomizirala 176 pacijenata koji nisu odgovorili na PDE5I ili ICI trimiks, na tri grupe tretmana: BoNT-A 100 UI; BoNT-a 50 UI; ili placebo. Značajno poboljšanje rezultata u validiranim upitnicima SHIM, EHS i SEP su prijavljeni u obe grupe tretmana sa maksimalnom stopom odgovora tri meseca nakon tretmana. Sve u svemu, RCT je pokazao da je do 40% pacijenata moglo da nastavi zadovoljavajuću seksualnu aktivnost nakon tretmana. Oba ispitivanja su prijavila samo blage lokalne nuspojave, bez sistemskih komplikacija. Druge nekontrolisane studije sa jednim krakom su potvrdile ove nalaze. Nakon tretmana BoNT-a ne treba učestvovati, barem naredna 24 sata, u kardio treningu visokog intenziteta ili bilo kojoj drugoj aktivnosti koja povećava broj otkucaja srca, jer može proširiti krvne sudove u tretiranom području, potencijalno uzrokovati raspršivanje Onabotulinumtoxina A (BoNT-A). Prema tome, BoNT-A pokazao obećavajuću ulogu u lečenju pacijenata koji ne reaguju dobro na utvrđene ED terapije. Trenutno, Komisija za smernice smatra da se ne mogu dati preporuke, jer su potrebna veća ispitivanja da bi se potvrdili ovi nalazi i definisala efikasnost i bezbednost BoNT-A u lečenju bolesnika sa ED. (2,90)

24.11.2 Biljni lekovi i prirodni suplementi (Fitoterapija seksualnih disfunkcija)

Poslednjih godina došlo je do eksponencijalnog rasta na tržištu lekovitog bilja i prirodnih suplemenata za lečenje ED, ali sa vrlo malo dostupnih dokaza tj. sa čvrstim naučnim podacima koji potkrepljuju njihovu efikasnost i bezbednost. Nedavno je Cochrane-ov pregled pokazao da ginseng može imati samo trivijalne (beznačajne, male) efekte na erektilnu funkciju ili zadovoljstvo seksualnim odnosom u poređenju sa placebo, procenjeno korišćenjem validiranih alata. (2) Ginseng može imati mali ili nikakav efekat na neželjene događaje u poređenju sa placebom. Jedinjenja koja sadrže ginseng su jedni od najpopularnijih i najprodavanijih biljnih lekova na svetu (94). Što se tiče prirodnih alternativa ginsengu, čini se da je maka kandidat koji najviše obećava. Jedna mala studija je otkrila da kada su muškarci sa blagim ED iskusili poboljšanu erektilnu funkciju kada su im davali 2400 mg ekstrakta make tokom 12 nedelja. Štaviše, podaci sugerišu da dnevna primena oralnog L-arginina, ali samo kada se koristi u kombinaciji sa PDE5I, poboljšava seksualnu funkciju. (95)

L-Arginine

L-arginin je aminokiselina koja pomaže telu da izgradi protein. Čovekov organizam obično proizvodi sav L-arginin koji mu je potreban. L-arginin se takođe nalazi u većini namirnica bogatih proteinima, uključujući ribu, crveno meso, živinu, soju, integralne žitarice, pasulj i mlečne proizvode. Kao dodatak, L-arginin se može koristiti oralno i lokalno. Takođe se može primeniti intravenozno (IV). Pošto L-arginin deluje kao vazodilatator, otvarajući (proširujući) krvne sudove, mnogi ljudi uzimaju oralni L-arginin za lečenje srčanih oboljenja i erektilne disfunkcije (96). Arginin igra važnu ulogu u deobi ćelija, zarastanju rana, uklanjanju amonijaka iz tela, funkciji imuniteta i oslobađanju hormona. On je prekursor za sintezu azotnog oksida (NO), što ga čini važnim u regulaciji krvnog pritiska. Arginin je neophodan da T-ćelije funkcionišu u telu i može dovesti do njihove deregulacije ako se iscrpi (97).

L-arginin se smatra generalno bezbednim. Može biti efikasan u snižavanju krvnog pritiska, smanjenju simptoma angine i periferne arterijske bolesti (PAD) i lečenju erektilne disfunkcije usled fizičkog uzroka. Međutim, ako je pacijent na antihipertenzivnoj terapiji, potrebna je konsultacija lekara, pre upotrebe L-arginina. Oralna upotreba L-arginina može izazvati: mučninu, bol u stomaku i dijareju, nadimanje, giht, glavobolju, alergijski odgovor i zapaljenje disajnih puteva ili pogoršanje simptoma astme. L-arginin može pogoršati alergije ili astmu (96).

Maka (Lepidium meyenii)

Postoje tri vrste make: crvena, crna i žuta. Crna maka može ublažiti stres, koji može izazvati ED. Maka je korenasto povrće iz Perua bogato je sa: aminokiselinama, jodom, gvožđem i magnezijumom (98).

Šafran, ili *Crocus sativus*:

Istraživači ne znaju tačno kako šafran može da utiče na ED, ali se u literaturi može otkriti da šafran može poboljšati seksualnu disfunkciju i opšte seksualno zadovoljstvo (99).

24.12 Lečenje ED nakon radikalne prostatektomije

Upotreba proerektilnih lekova nakon radikalne prostatektomije (RP) je važna u postizanju postoperativne erektilne funkcije (EF) i omogućava pacijentima da nastave seksualnu aktivnost (2). Nekoliko studija je pokazalo poboljšanje EF nakon RP kod pacijenata koji su primali lekove (bilo terapijski ili profilaktički) za ED. Upoređivanje ranog sa odloženim tretmanom erektilne funkcije utiče na prirodni oporavak EF. Međutim, do sada, postoji nedostatak podataka koji bi podržali bilo koji specifičan terapijski režim, koji je ili optimalan za rehabilitaciju penisa ili može rezultirati postizanjem spontane, nefarmakološki potpomognute erekcije. U prospektivnim studijama, nije bilo dokaza da je rehabilitacija penisa sama po sebi povećava šanse za spontani oporavak EF kod muškaraca nakon "nerve sparing" radikalne prostatektomije (NSRP). Trenutno dostupni terapijski armamentarijum prati algoritam lečenja ED. (2) Terapija post-RP ED je revolucionisana pojavom PDE5I, zbog njihove efikasnosti, lake upotrebe, relativno povoljnog bezbednosnog profila i pozitivnog uticaja na kvalitet života (100). U ovom kontekstu, treba naglasiti da pacijenti nakon RP, slabo reaguju na PDE5I. PDE5I se smatraju terapijom prve linije kod pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji NSRP, bez obzira vrstu korišćene hirurške tehnike. (2) Nekoliko ključnih, kliničkih parametara je identifikovano kao potencijalni prediktori uspešne terapije PDE5I kod muškaraca koji su podvrgnuti RP. To su: starost pacijenta, kvalitet erektilne funkcije pre operacije i kvalitet hirurške tehnike NSRP (2). Procenat odgovora na terapiju PDE5I za ED nakon RP u različitim ispitivanjima kretala se od 35% -75% među onima koji su operisani NSRP i od 0%-15% među onima koji nisu bili operisani "nerve sparing" radikalnom prostatektomijom. (101)

Veliko multicentrično ispitivanje u Evropi i SAD istraživalo je efekte tadalafil kod pacijenata sa ED nakon bilateralne NSRP. Eretilna funkcija je poboljšana kod 71% pacijenata lečenih 20 mg tadalafil u odnosu na 24% pacijenata koji su lečeni placebom, dok je stopa uspešnih pokušaja snošaja bila 52% sa 20 mg tadalafil naspram 26% sa placebom. Randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija kod muškaraca < 68 godina starosti i sa normalnom preoperativnom erektilnom funkcijom koji su operisani NSRP u 50 centara iz devet evropskih zemalja i Kanade je uporedila tadalafil jednom dnevno sa placebom. Podaci su ukazali na potencijalnu ulogu tadalafil jednom dnevno (dat rano nakon hirurgije) u doprinosu oporavka postoperativne erektilne funkcije i održavanju dužine penisa. Suprotno tome, spontani oporavak EF nije poboljšao nakon prestanka aktivne terapije nakon 9 meseci. Međutim, tadalafil jednom dnevno je poboljšao kvalitet života nakon operacije (102).

Slično, vardenafil je testiran kod pacijenata sa ED nakon NSRP u randomizovanoj, multicentričnoj, prospektivnoj, placebo kontrolisanoj studiji. Nakon bilateralnog NSRP-a, EF se poboljšala za 71% i 60% sa 10 i 20 mg vardenafila, respektivno. Proširena analiza iste grupe pacijenata pokazala je korist od vardenafila u poređenju sa placebom u smislu zadovoljstva seksualnim odnosom, tvrdoće erekcije, orgazmičke funkcije i opšteg zadovoljstva seksualnim iskustvom (102).

Dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija paralelnih grupa na 298 pacijenata sa ED nakon bilateralne NSRP randomizirani na 100 ili 200 mg avanafila ili placebo (30 minuta pre seksualne aktivnosti) tokom 12 nedelja su pokazali značajno veće povećanje u SEP2 i SEP3, kao i u srednjoj promeni rezultata IIEF EF domena sa 100 i 200 mg avanafila u odnosu na placebo ($P < 0,01$) (102).

Cochrane pregled je analizirao podatke iz osam RCT-a. U ovoj studiji, kontinuirana terapija PDE5I je imala malu ili nikakvu razliku u kratkoročnom i dugoročnom poboljšanju erektilne funkcije u odnosu na placebo grupu pacijenata ili pacijenata koji nisu lečeni. Autori zaključuju da različite strategije rehabilitacije penisa koje koriste PDE5I nakon RP kao kontinuiranu terapiju niskim dozama u odnosu na zahtev (planirana upotreba) dovodi do male ili nikakve razlike u kratkoročnom i dugoročnom (> 12 meseci) poboljšanju erektilne funkcije (102).

Opcije lečenja za post-RP ED uključuju intrakavernozne injekcije, uretralne mikro supozitorije, VED i implantaciju penisne proteze. Intrakavernozne injekcije i implantati penisa su predloženi kao tretmani druge i treće linije, respektivno, kada oralni PDE5I nisu adekvatno efikasni ili nisu pogodni za postoperativne pacijente (2).

Meta-analiza je pokazala da rana upotreba VED-a ima odličan terapijski efekat na pacijente nakon RP i nema ozbiljnih neželjenih efekata, stoga ga treba smatrati terapijskom alternativom. Nalazi iz dve meta-analize su pokazali da kombinovana terapija sa VED i PDE5I pruža jasne prednosti u odnosu na monoterapiju, čak i kod pacijenata nakon RP, stoga bi ovaj kombinovani pristup treba razmotriti u kliničkom tretmanu rehabilitacije penisa posle RP (2).

24.13 Hirurško lečenje erektilne disfunkcije

24.13.1 Hirurgija za posttraumatsku arteriogenu ED

Kod mladih pacijenata sa traumom karlice ili perineuma, hirurška revaskularizacija penisa ima 60-70% dugoročnu uspešnost. Stenoza mora biti potvrđena farmako-arteriografijom penisa. Kavernoza venookluzivna disfunkcija je kontraindikacija za revaskularizaciju i mora se isključiti dinamičkom infuzijom kavernozometrijom ili kavernozografijom. (2)

24.13.2 Hirurgija vena penisa Operacija venske ligacije

Operacija venske ligature vena penisa za veno-okluzivnu disfunkciju penisa se više ne preporučuje zbog loših dugotrajnih rezultata. (2)

24.13.3 Penisne proteze

Hirurška implantacija penilne proteze mogu se razmotriti kod pacijenata koji (2):

- nisu pogodni za različite farmakoterapije ili preferiraju definitivnu terapiju.
- ne reaguju na druge modalitete lečenja.

Sistematski pregled koji je ispitivao uzrok i trajanje simptoma ED pre implantacije penisne proteze, pokazao je da većina muškaraca kod kojih se implantira penisna proteza imaju organski uzrok ED. Najčešći uzroci su: vaskularna bolest, dijabetes melitus i prethodne operacije/traume karlice. Slični nalazi su registrovani kod prospektivnog registra penilnih proteza sa periodom prikupljanja > 3 godine u UK. Najčešći etiološki faktori su bili dijabetes, operacija prostate i Pejronijeva bolest. Trajanje simptoma ED pre hirurške intervencije kreće se od 3-6 šest godina (102).

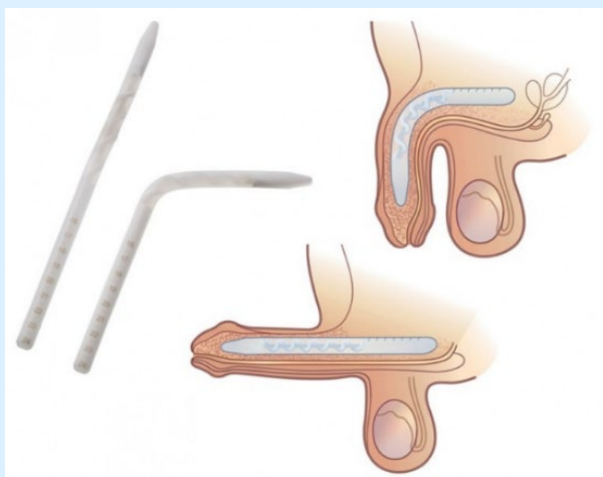
Hirurški tretman, koji se obično sprovodi nakon neuspeha medicinske terapije, dostigao je visok nivo zadovoljstva kod pacijenata i njihovih partnera, bez obzira na cenu operacije. Inflabilna implantacija penilnih proteza, iako je invazivna, povezana je sa boljom seksualnom funkcijom, percepcijom i visokim zadovoljstvom pacijenta i partnera. (103)

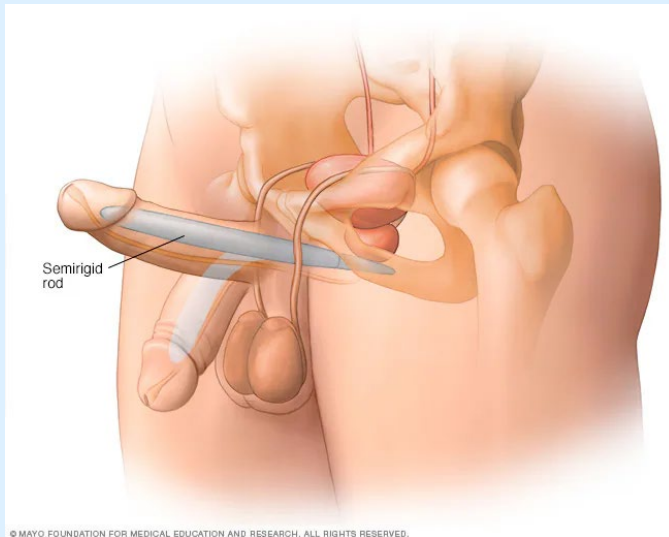


Slika 14. Rendgenski snimak semirigidne penisne proteze

Penilna proteza je spoljni ili implantiran uređaj, koji zamenjuje ili dopunjuje funkciju erektilnih tela da bi se postigla odgovarajuća čvrstina penisa, čime se simulira erekcija. U širem smislu, protetika se koristi da bi se obnovila funkcija i ponovo učinilo da telo bude „celo“. Kao takav, idealan penisni protetska sprava (uređaj) za lečenje ED bi trebao da što bliže oponaša prirodnu fiziološku erekciju, kako po funkciji tako i po izgledu. Isto tako, bi trebao da obavlja mehaničke zahteve neophodne za uspešan snošaj kada je u erekciji i da bude dovoljno izdržljiv za mnoge upotrebe kako bi odgovarao životnom veku pacijenta. Kada se ne koristi, penisna protetika bi oponašala flakcidno stanje penisa i bila bi diskretna. Idealna penisna proteza ne bi ometala mokrenje ili druge aktivnosti svakodnevnog života. Kao komponenta seksualnog iskustva, penisna protetika treba da održi ili poboljša kvalitet seksualnog iskustva za pacijenta (tj. senzacije, spontanost). Takođe, idealna penisna proteza treba da se implantira jednostavnim hirurškim zahvatom uz minimalno vreme oporavka. Moderna era penilnih proteza započela je ranih 1970-ih. (104)

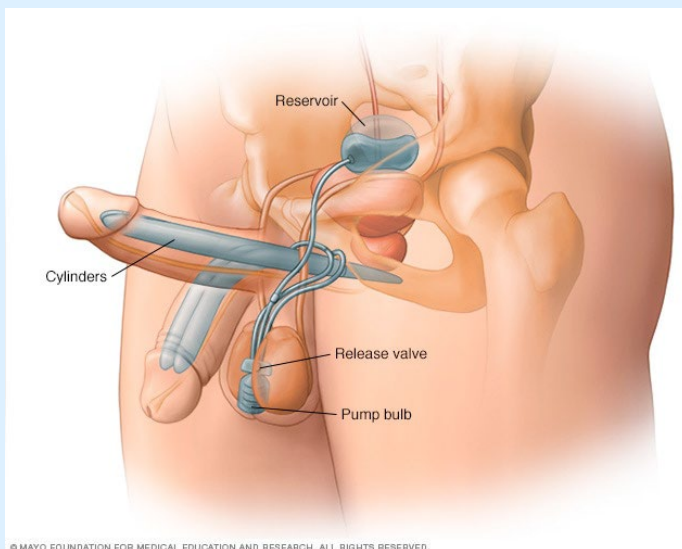
Dve trenutno dostupne klase penilnih implantata uključuju inflatibilne (dvodelne i trodelne) i polučvrste penisne proteze (savitljive, mehaničke i meko savitljive) (Slika 14; Slika 15; Slika 16.) (2) Pacijenti mogu preferirati trodelne inflatibilne penilne proteze (na naduvavanje) zbog dobijenih „prirodnijih“ erekcija, iako nijedna potencijalna randomizirana klinička studija (RCT) nije uporedila stope zadovoljstva sa oba tipa implantata. Dvodelna inflatibilna proteza može biti održiva opcija među pacijentima za koje se smatra da su pod visokim rizikom od komplikacija sa postavljanjem rezervoara (npr. prethodna abdominalna hirurgija). Polu-čvrste proteze rezultiraju čvrstim penisom, koji se može ručno postaviti u uspravno ili flakcidno stanje i nude prednost jednostavne tehnike implantacije, kao i laku upotrebu za pacijenta, te mogu biti opcija kod muškaraca sa ograničenom ručnom spretnošću. Nedostaci ugradnje čvrste penisne proteze je smanjena mogućnost prikrivanja i neprirodna erekcija (2).





Slika 15. Semirigidna penilna proteza (105)

Polučvrsti implantat penisa je savijen nagore za seksualni odnos i prema telu da bi se sakrio ispod odeće van seksualne aktivnosti.



Slika 16. Inflatabilna trodelna penisna proteza (105)

Implantat penisa na naduvavanje sastoji se od tri dela: cilindara na naduvavanje unutar osovine penisa, rezervoara za tečnost ispod trbušnog zida i pumpe unutar skrotuma. Da bi se postigla čvrsta erekcija penisa, cilindri penisa se pune fiziološkim rastvorom na dan operacije iz rezervoara, koji je ugrađen ispod trbušnog zida u Reitz-ov proctor ili lateralni retroperitonealni prostor. Pumpa i ventil za naduvavanje i ispuštanje smešteni su unutar skrotuma, a dva cilindra na naduvavanje unutar penisa.

Da biste postigli erekciju, pumpate tečnost, koja je slana voda, iz rezervoara u cilindre. Nakon toga otpuštate ventil unutar skrotuma da biste tečnost vratili u rezervoar.

Postoje dva glavna hirurška pristupa za implantaciju penisnih proteza: peno-skrotalni i infrapubični (2).

Sistematski pregled upoređujući zadovoljstvo i stopu komplikacija različitih hirurških pristupa pokazala je da ne postoji posebna prednost između ta dva glavna hirurška pristupa, ali se preporučuje da hirurzi

poznaju obe tehnike i da su sposobni da prilagode strategiju pristupa za složene slučajeve (2). Revizijska hirurgija je povezana sa lošijim rezultatima. Bez obzira na indikaciju, implantacija penisne proteze ima jednu od najviših stopa zadovoljstva (92-100% kod pacijenata i 91-95% kod partnera) među različitim opcijama lečenja ED. Savetuje se i detaljan razgovor sa pacijentom pre implantacije penisne proteze. Kod pacijenata sa povoljnom onkološkom prognozom posle RP zbog karcinoma prostate, ukoliko kod pacijenta egzistira ED i stres inkontinencija urina onda je indikovana ugradnja penisne proteze i muškog slinga ili veštačkog sfinktera istovremeno, jer predstavlja efikasnu i definitivnu ulogu u rešavanju oba problema (102). Strukturisano psihoseksualno savetovanje može poboljšati seksualnost i seksualno blagostanje kod pacijenata i njihovih partnera nakon operacije implantacije penisa (2).

Ugradnja penisnih proteza: komplikacije

Dve glavne komplikacije implantacije penisnih proteza su mehanički problem (kvar) i infekcija.

Najčešće korišćene trodelne inflatibilne proteze su: AMS 700CK/CKSR™ i Titan Zero degree™. Nakon nekoliko tehničkih modifikacija ovih tipova penilnih proteza, dovela je do stope mehaničkog kvara od < 5%, nakon 5 godina praćenja. (2)

Pažljive hirurške tehnike sa odgovarajućom antibiotskom profilaksom protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterije su smanjile stopu infekcije na 2-3% kod primarnih implantacija i pacijenata sa niskim rizikom, u centrima sa velikim brojem pacijenata. Stopa infekcije se može dalje smanjiti na 1-2% implantacijom proteze impregnirane antibiotikom ili hidrofilno obložena proteza). Prva je vlasnička kombinacija antibiotika minociklina i rifampin koji su impregnirani u tri-komponentnu inflatibilnu protezu tokom procesa proizvodnje. Njegovo eluiranje stvara zonu inhibicije, koji je efikasan protiv bakterija koje se obično povezuju sa inflatibilnom penisnom protezom. Metode koje izgleda da smanjuju stope infekcije uključuju korišćenje obloženih proteza i striktno pridržavanje hirurških tehnika i protokola koji izbegavaju produženo izlaganje rani i minimiziraju kontakt sa kožom (tj. tehnika bez dodira). (2)

Tehnike koje mogu sprečiti infekciju penisnih proteza, ali nemaju definitivne dokaze, uključuju produženu postoperativnu upotrebu antibiotika (> 24 sata), brijanje makazama i priprema hlorheksidinskim alkoholom. (2) Identifikacija i predtretman pacijenata koji su kolonizovani nazalnim stafilokokom aureus sa mupirocinom i hlorheksidinom pre operacije se pokazalo da smanjuje učestalost postoperativnih infekcija hirurškog mesta sa 4,4% na 0,9% u placebom kontrolisanom randomizovanom ispitivanju (2).

U celini, sve veći broj dokaza sugeriše da se rizik od infekcije penisnim protezama smanjio u poslednjih nekoliko decenija sa poboljšanjem samih proteza i hirurškom ekspertizom. Populacije pacijenata većeg rizika uključuju pacijente koji su podvrgnuti revizionoj operaciji, one sa oštećenom odbranom domaćina (imunosupresija, dijabetes melitus ili povreda kičmene moždine) ili one sa korporalnom fibrozom penisa. Nedavna velika studija baze podataka pokazala je da je dijabetes melitus faktor rizika za infekcije penisne proteze. Zato je potrebno naglasiti potrebu za optimalnim odabirom pacijenata i optimizacijom kontrole glikemije pre operacije. Nažalost, nema RCTs koji određuju idealan i/ili tačan prag glikoliziranog hemoglobina koji je prihvatljiv pre implantacije kod pacijenata sa dijabetesom. Nedavno je velika kohortna, multicentrična, retrospektivna analiza kod pacijenata sa dijabetesom pokazala da je vankomicin + gentamicin najviše efikasna kombinacija antibiotika koji se koriste za utapanje implantata u smislu prevencije postoperativne infekcije i naknadne eksplantacije i revizije. (102)

Infekcija penisne proteze zahteva uklanjanje proteze i parenteralno davanje antibiotika. Alternativno, uklanjanje inficirane penisne proteze sa trenutnom zamenom novom protezom je opisan korišćenjem

protokola za ispiranje sa uspešnim postignutim rezultatima u > 80% slučajeva.) Apsolutna preporuka o tome kako postupiti nakon eksplantacije se ne može dati i treba se fokusirati na prednostima i nedostacima spasonosne terapije nakon potpune konsultacije sa pacijentom. Većina revizija je sekundarna usled mehaničkog kvara i kombinovane erozije ili infekcije. Devedeset tri posto slučajeva su uspešno revidirani, obezbeđujući funkcionisanje penisnih proteza. Pored infekcije i mehaničkog kvara, erozija implantata koja uključuje distalne korpuse, uretru ili glans može javiti u 1-6% slučajeva nakon operacije. Jačina i debljina tunike korelira na statistički značajan način sa lokalizacijom na penisu. Najranjiviji deo se nalazi na ventralnom žlebu (između 5 i 7 sati), gde je odsutan uzdužni spoljašnji sloj. Zbog te slabe tačke tunike albugineje većina proteza ima tendenciju perforacije na toj lokalizaciji. Ishemija i nekroza glavića zabeležena je kod 1,5% pacijenata. Faktori rizika za ove ozbiljne komplikacije su veći kod onih pacijenata sa značajnim vaskularnim oštećenjem, kao što su pacijenti sa dijabetesom ili koji su bili podvrgnuti istovremenim postupcima produžavanja penisa. Stoga, obavljanje dvostrukih procedura u vreme implantacije treba ograničiti zbog rizika od ozbiljnih komplikacija i lošijih rezultata (102).

Zaključci o implantaciji penisnih proteza

Penilni implantati su efikasno rešenje, obično za pacijente koji ne reaguju na konzervativnije terapije. Postoji dovoljno dokaza da se ovaj pristup preporuči kod pacijenata koji ne reaguju na manje invazivnu terapiju, zbog njegove visoke efikasnosti, sigurnosti i stope zadovoljstva. Takođe, trenutno nema studije koje upoređuju implantate različitih proizvođača, koji bi ukazali na superiornost jednog tipa implantata nad drugim (102).

Preporuke EAU (EAU Guidelines,2025.) (2)

PREPORUKE	Jačina preporuke
U potpunosti informišite pacijente o mehanizmu delovanja i kako treba uzimati inhibitore fosfodiesteraze tip- 5 (PDE5I), jer je netačna upotreba/neadekvatne informacije glavni uzroci nedostatka odgovora na PDE5Is.	Jaka
Kada postoji indikacija, uputite pacijenta na kognitivno-bihejvioralnu terapiju, kako bi se maksimizirali rezultati lečenja u kombinaciji sa medicinskim tretmanom (psihološki pristup; uključuje partnera).	Jaka
Razgovarajte sa pacijentima koji se podvrgavaju aktivnom lečenju od karcinoma prostate (PCa) o riziku seksualnih promena uključujući: erektilnu disfunkciju (ED), smanjenje seksualne želje, promene orgazma, anejakulacije, bolesti poput Pejronijeve i promene veličine penisa.	Jaka
Započnite promene načina života i modifikaciju faktora rizika pre ili istovremeno sa započinjanjem lečenja ED.	Jaka
Koristite PDE5Is kao terapiju prve linije za lečenje ED.	Jaka
Koristite intrakavernozne injekcije kao alternativnu terapiju prve linije kod dobro informisanih pacijenata ili kao terapiju druge linije.	Jaka
Koristite topikalni/intrauretralni alprostadil kao alternativnu terapiju prve linije kod dobro informisanih pacijenata koji: • ne žele ili nisu pogodni za oralnu vazoaktivnu terapiju; • ne žele intrakavernozne injekcije; • kod pacijenata koji preferiraju manje invazivnu terapiju.	Slaba
Koristite tretman udarnim talasima niskog intenziteta (Li-SVT) sa/bez PDE5Is kod pacijenata: • sa blagom vaskulogenom ED;	Slaba

• kao alternativna terapija kod dobro informisanih pacijenata koji ne žele ili nisu pogodni za oralnu vazoaktivnu terapiju; • sa vaskulogenom ED koji slabo reaguju na PDE5I.	
Koristite uređaje za vakuumsku erekciju kod dobro informisanih pacijenata koji zahtevaju neinvazivnu i terapiju ED bez lekova.	Slaba
Svakodnevno koristite suplemente sa L-argininom ili ginsengom kod muškaraca sa blagim ED koji odbijaju farmakološki tretman, nakon savetovanja da bi poboljšanje EF moglo biti blago.	Slaba
Ugradite penisnu protezu ako drugi tretmani ne uspeju ili u zavisnosti od preferencija pacijenta. Pacijente treba u potpunosti informisati o koristima i štetnostima povezanim sa procedurom.	Jaka
Obavestite pacijente da dostupni podaci nisu adekvatni da podrže bilo koji specifičan režim za rehabilitaciju penisa.	Slaba
Započnite proerektilne tretmane što je pre moguće nakon radikalne prostatektomije/radikalnih operacija u maloj karlici i drugih kurativnih tretmana za PCa.	Slaba

Reference:

1. Butaney, Mohit et al. "Variability in penile duplex ultrasound international practice patterns, technique, and interpretation: an anonymous survey of ISSM members." International journal of impotence research vol. 30,5 (2018): 237-242.
2. Salonia A et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology: 2025.
3. Oliveira P, Leitao T, Oliveira T, Martinho D and Lopes T. Penile Dynamic Duplex Ultrasonography. Austin J Urol. 2016; 3(3): 1050. ISSN:2472-3606
4. Ravikanth, Reddy. "Diagnostic categorization of erectile dysfunction using duplex color doppler ultrasonography and significance of phentolamine redosing in abolishing false diagnosis of venous leak impotence: A single center experience." The Indian journal of radiology & imaging vol. 30,3 (2020): 344-353.
5. Sikka, Suresh C et al. "Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound." The journal of sexual medicine vol. 10,1 (2013): 120-9.
6. Ma, Ming et al. "Current approaches to the diagnosis of vascular erectile dysfunction." Translational andrology and urology vol. 9,2 (2020): 709-721.
7. Pagano, Matthew J, and Peter J Stahl. "Variation in Penile Hemodynamics by Anatomic Location of Cavernosal Artery Imaging in Penile Duplex Doppler Ultrasound." The journal of sexual medicine vol. 12,9 (2015): 1911-9.
8. Wang, Tzung-Dau et al. "Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The

- PERFECT-2 Study." *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* vol. 23,6 (2016): 867-877.
9. Nguyen, H.M.T., et al. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev*, 2017. 5: 508.
 10. McCabe, M.P., et al. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med*, 2014. 11: 347.
 11. Walther, A., et al. Psychobiological Protective Factors Modifying the Association Between Age and Sexual Health in Men: Findings from the Men's Health 40+ Study. *Am J Mens Health*, 2017. 11: 737.
 12. Dewitte, Marieke et al. "A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM)." *Sexual medicine* vol. 9,6 (2021): 100434.
 13. Michel, Gisela et al. "The Brief Symptom Inventory in the Swiss general population: Presentation of norm scores and predictors of psychological distress." *PloS one* vol. 19,7 e0305192. 3 Jul. 2024
 14. Wang, Jichuan et al. "Factorial structure of the Brief Symptom Inventory (BSI)-18 among Chinese drug users." *Drug and alcohol dependence* vol. 133,2 (2013): 368-75.
 15. Abdolmanafi, Atefe et al. "Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire (SDBQ): Translation and Psychometric Properties of the Iranian Version." *The journal of sexual medicine* vol. 12,8
 16. Nimbi, Filippo & Tripodi, Maria & Simonelli, Chiara & Nobre, Pedro. (2018). Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire (SDBQ): Translation and psychometric properties of the Italian version. *Sexologies*. 28.
 17. Nobre, Pedro J, and José Pinto-Gouveia. "Sexual modes questionnaire: measure to assess the interaction among cognitions, emotions, and sexual response." *Journal of sex research* vol. 40,4 (2003): 368-82.
 18. [Guideline] Burnett AL, Nehra A, Breaux RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep. 200 (3):633-641.
 19. Páez, Gustavo et al. "Exploring the Relationship between Shared Decision-Making, Patient-Centered Medicine, and Evidence-Based Medicine." *The Linacre quarterly* vol. 88,3 (2021): 272-280.
 20. Tonelli, Mark R, and Mark D Sullivan. "Person-centred shared decision making." *Journal of evaluation in clinical practice* vol. 25,6 (2019): 1057-1062.
 21. Hoque F. Shared Decision-Making in Patient Care: Advantages, Barriers and Potential Solutions. *Brown Hospital Medicine*. 2024;3(4):13-15
 22. Wehkamp, Kai et al. "Enhancing Specific Health Literacy with a Digital Evidence-Based Patient Decision Aid for Hypertension: A Randomized Controlled Trial." *Patient preference and adherence* vol. 15 1269-1279. 14 Jun. 2021
 23. E. Wespes et al. Guidelines on Erectile Dysfunction. European Association of Urology: 2007.
 24. Williams, Paul & McBain, Hayley & Amirova, Aliya & Newman, Stanton & Mulligan, Kathleen. (2020). Men's beliefs about treatment for erectile dysfunction—what influences treatment use? A systematic review. *International Journal of Impotence Research*. 33. 1-27.
 25. DeLay, Kenneth J et al. "Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review." *The world journal of men's health* vol. 34,2 (2016): 89-100.
 26. Hackett, Geoffrey. (2017). The use of questionnaires to assess sexual function. *Trends in Urology & Men's Health*. 8. 17-20. 10.1002/tre.560.
 27. Par-QoL - Global Assessment Question (GAQ). Dostupno na: <https://parqol.com/global-assessment-question-gaq/> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.

28. Sažetak karakteristika leka Tadalafil Mylan, Viatris Healthcare d.o.o. Beograd-Novi Beograd, april 2024.
29. Fahmy G, Hess J. Tadalafil. [Updated 2024 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan
30. Paduch, D.A., et al. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. *BJU Int*, 2013. 111: 334.
31. Chen, L., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 674.
32. Cornu JN et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). EAU, 2024
33. Tadalafil 5mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) | 10231
34. Costa, Pierre et al. "Tadalafil once daily in the management of erectile dysfunction: patient and partner perspectives." *Patient preference and adherence* vol. 3 105-11. 3 Nov. 2009, i 169 i 170
35. Brock, G., et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil on Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med*, 2016. 13: 860.
36. McMahon C.J Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med*. 2005 May;2(3):415-25; discussion 425-7.
37. New Drug Approvals - AVANAFILA PDE5 inhibitor. Dostupno na: <https://newdrugapprovals.org/2014/01/25/avanafil-a-pde5-inhibitor/#:~:text=A%20phosphodiesterase%20%28PDE5%29%20inhibitor%2C%20used%20to%20treat%20erectile,pyrimidine%20and%20is%20only%20available%20as%20the%20S-enantiomer>. Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
38. Egui-Rojo, María Alejandra et al. "Avanafil for the treatment of erectile dysfunction. An updated review." *Archivos españoles de urologia* vol. 67,10 (2014): 839-47.
39. Ren, Xiuhua et al. "A Bioequivalence Study of Avanafil in Healthy Chinese Male Subjects Under Fasting and Fed Conditions: Results of a Randomized, Open-Label, Single-Dose, 2-Sequence, 2-Period Crossover Study." *Clinical pharmacology in drug development* vol. 10,12 (2021): 1495-1502.
40. Huang, Sharon A, and Janette D Lie. "Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction." *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* vol. 38,7 (2013): 407-19.
41. GPnotebook - Nitrates and phosphodiesterase inhibitors. Dostupno na: <https://gpnotebook.com/pages/psychiatry/nitrates-and-phosphodiesterase-inhibitors> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
42. GPnotebook - Nicorandil and phosphodiesterase inhibitors. Dostupno na: <https://gpnotebook.com/pages/psychiatry/nicorandil-and-phosphodiesterase-inhibitors> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
43. GPnotebook – Nicorandil. Dostupno na: <https://gpnotebook.com/pages/psychiatry/nicorandil> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
44. Hatzimouratidis K. et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. European Association of Urology: 2016.
45. Mykoniatis, I., et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2021. 4: e2036337.

46. Cui, H., et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia*. 47(1):20 4, 2015 Feb., 2015.
47. Mostafa, Taymour et al. "Effect of Genetic Polymorphism on the Response to PDE5 Inhibitors in Patients With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Critical Appraisal." *Sexual medicine reviews* vol. 8,4 (2020): 573-585.
48. Marchal-Escalona, Cristobal et al. "PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success." *The journal of sexual medicine* vol. 13,7 (2016): 1104-10.
49. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information - PDE5A phosphodiesterase 5A [Homo sapiens (human)]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8654> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
50. Corona, G et al. "First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis." *Andrology* vol. 4,6 (2016): 1002-1009.
51. Ioakeimidis, Nikolaos, and John B Kostis. "Pharmacologic therapy for erectile dysfunction and its interaction with the cardiovascular system." *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* vol. 19,1 (2014): 53-64. 4
52. Hatzimouratidis, K., et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2016. 13: 465.
53. Washington SL, Shindel AW. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. *Drug Des Devel Ther*. 2010 Sep 07;4: 159-71.
54. Mónica FZ, De Nucci G. Tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jun;20(8):929-937.
55. Warde N. Therapy: two birds, one stone: tadalafil is an effective treatment for men with both BPH-LUTS and ED. *Nat Rev Urol*. 2011 Nov 15;8(12):643.
56. Jason M. Broderick. FDA approves tadalafil/finasteride combo capsule for BPH. *Urology Times* (2021). Dostupno na: <https://www.urologytimes.com/view/fda-approves-tadalafil-finasteride-combo-capsule-for-bph> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
57. Villapalos-García G, Zubiaur P, Marián-Revilla C, Soria-Chacartegui P, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Rodríguez-Lopez A, González-Iglesias E, Martín-Vílchez S, Román M, et al. Food Administration and Not Genetic Variants Causes Pharmacokinetic Variability of Tadalafil and Finasteride. *Journal of Personalized Medicine*. 2023; 13(11):1566.
58. Anaissie, J., et al. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. *Res Rep Urol*, 2016. 8: 123.
59. Costa, P., et al. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs*, 2012.72: 2243.
60. Dewitte, M., et al. A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sex Med*, 2021. 9: 100434.
61. Maggi, M., et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med*, 2013. 10: 661.
62. Tajar, A., et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97: 1508.
63. Yuan, J et al. "Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence." *International journal of impotence research* vol. 22,4 (2010): 211-9.
64. Belew, Daniel et al. "Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review." *Sexual medicine reviews* vol. 3,1 (2015): 11-23

65. Science Direct - Intracavernous Injection. Dostupno na:
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/intracavernous-injection>
Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
66. S.H. Tariq, J.E. Morley. Erectile Dysfunction, Encyclopedia of Neuroscience, Academic Press, 2009, Pages 1183-1189.
67. Moriel, E.Z., et al. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. J Urol, 1993. 149: 1299
68. Suttorp, Meinolf et al. "Priapism at Diagnosis of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia: Data Derived from a Large Cohort of Children and Teenagers and a Narrative Review on Priapism Management." Journal of clinical medicine vol. 12,14 4776. 19 Jul. 2023,
69. Chung, E., et al. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian firstopen-label single-arm prospective clinical trial. BJU Int, 2015. 115 Suppl 5: 46.
70. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. Therapeutic Advances in Urology. 2013;5(2):95-99.
71. Palmieri, Alessandro et al. "Low intensity shockwave therapy in combination with phosphodiesterase-5 inhibitors is an effective and safe treatment option in patients with vasculogenic ED who are PDE5i non-responders: a multicenter single-arm clinical trial." International journal of impotence research vol. 33,6 (2021): 634-640.
72. Sokolakis, I., et al. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Impot Res, 2019. 31: 177.
73. Kalyvianakis, Dimitrios et al. "The Effect of Low-Intensity Shock Wave Therapy on Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial." The Journal of urology vol. 208,2 (2022): 388-395.
74. Al Hashimi, Manaf et al. "Regenerative Therapy in Erectile Dysfunction: A Survey on Current Global Practice Trends and GAF Expert Recommendations." The world journal of men's health vol. 43,2 (2025): 359-375.
75. Banno JJ, et al. The efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): Initial outcomes. J Sex Med, 2017. 14.
76. 208. Chalyj, M.E., et al. [the Effectiveness of Intracavernous Autologous Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Erectile Dysfunction]. Urologiia, 2015: 76
77. Liu, Wanbing et al. "Long-term stability of frozen platelet-rich plasma under -80 °C storage condition." Regenerative therapy vol. 26 826-830. 18 Sep. 2024
78. Zhang, Zhixin et al. "The role of platelet-rich plasma in biomedicine: A comprehensive overview." iScience vol. 28,2 111705. 3 Jan. 2025
79. Al Hashimi, Manaf et al. "Regenerative Therapy in Erectile Dysfunction: A Survey on Current Global Practice Trends and GAF Expert Recommendations." The world journal of men's health vol. 43,2 (2025): 359-375.
80. Poullos, E., et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Sex Med, 2021. 18: 926.
81. Lokeshwar, S.D., et al. A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for ErectileDysfunction. Sex Med Rev, 2020. 8: 122.
82. Reddy, A.G., et al. Application of Botulinum Neurotoxin in Male Sexual Dysfunction: Where Are We Now? Sex Med Rev, 2021. 9: 320.

83. Ghanem H, Raheem AA, Abdel Rahman IFS, Johnson M, Abdel-Raheem T. Botulinum Neurotoxin and Its Potential Role in the Treatment of Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2018 Jan;6(1):135-142. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.008.
84. Cleveland Clinic - Integumentary System. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22827-integumentary-system> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
85. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox (onabotulinumtoxinA) and Dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol 2011; 60:784-795.
86. Cruz, Francisco et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. European Urology, Volume 60, Issue 4, 742 – 750
87. Moore, David C et al. "Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature." Toxins vol. 8,4 88. 23 Mar. 2016
88. Landon Trost. Botulinum Toxin Therapy for Erectile Dysfunction: Is There a Rationale? AUANews (2022). Dostupno na: <https://auanews.net/issues/articles/2022/april-2022/botulinum-toxin-therapy-for-erectile-dysfunction-is-there-a-rationale> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
89. Abdelrahman, I.F.S., et al. Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: Results of a randomized controlled trial. Andrology, 2022. 10: 254.
90. MedicalNewsToday - Exercise after Botox: What you should know. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/drugs-exercising-after-botox> Poslednji put pristupljeno 03.04.2025.
91. Burnett, Arthur L. "The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy." Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.) vol. 8,12 Suppl 4 (2006): 53-62.
92. Burnett, Arthur L. "Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications." The American journal of cardiology vol. 96,12B (2005): 29M-31M.
93. Celigoj A. et al. 5. Anatomy and Physiology of Erection, Ejaculation, and Orgasm. In: Management of Sexual Dysfunction in Men and Women: An Interdisciplinary Approach 1st ed. Lipshultz LI et al (eds). Springer;2019.
94. Lee HW, Lee MS, Kim TH, Alraek T, Zaslawski C, Kim JW, Moon DG. Ginseng for erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 19;4(4):CD012654.
95. Zenico T, Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. Andrologia. 2009 Apr;41(2):95-9.
96. Mayo Clinic Staff. L-Arginine. Dostupno na: [L-arginine - Mayo Clinic](https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/l-arginine/art-20043982) . Poslednji put pristupljeno 31.3.2025.
97. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. Wound Repair Regen. 2003 Nov-Dec;11(6):419-23.
98. Gonzales GF, Gonzales C, Gonzales-Castañeda C. *Lepidium meyenii* (Maca): a plant from the highlands of Peru--from tradition to science. Forsch Komplementmed. 2009 Dec;16(6):373-80.
99. Ranjbar H, Ashrafizaveh A. Effects of saffron (*Crocus sativus*) on sexual dysfunction among men and women: A systematic review and meta-analysis. Avicenna J Phytomed. 2019 Sep-Oct;9(5):419-427.

100. Galina A. et al. Prevention and Management of Postprostatectomy Erectile Dysfunction. *European Urology Supplements*. 2009;8:80–87.
101. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montague DK, Klein E, Zippe CD. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2004 May;63(5):960-6.
102. Salonia A et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *European Association of Urology*; 2021.
103. Antonini G, Busetto GM, De Berardinis E, Giovannone R, Vicini P, Gentile V, Perito PE. Penile prosthesis implant for erectile dysfunction: A new minimally invasive infrapubic surgical technique. *Arch Ital Urol Androl*. 2016 Jan 14;87(4):322-4.
104. Le B, McVary K, McKenna K, Colombo A. A Novel Thermal-activated Shape Memory Penile Prosthesis: Comparative Mechanical Testing. *Urology*. 2017 Jan;99:136-141.
105. Mayo Clinic Staff. Penile Implants. 19.1.2024. Dostupno na: [Penile implants - Mayo Clinic](#). Poslednji put pristupljeno: 31.3.2025.

SE-NON-2025-00102